

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. K.W. Schweppe)
Ammerland-Klinik GmbH Westerstede

**Die Wertigkeit des Proliferationsmarkers MIB-1 und der
Schnellschnittuntersuchung bei Ovarialendometriosen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Fuhrberg, Lutz

aus Bremen

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. R.J. Lellé

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K.W. Schweppe

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2006

Zusammenfassung.

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ammerland-Klinik Westerstede

-Direktor: Prof. Dr. med. K. W. Schweppe

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. K. W. Schweppe

Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. R. J. Lellé

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wertigkeit des Proliferationsmarkers MIB-1 und der
Schnellschnittuntersuchung bei Ovarialendometriosen

Lutz Fuhrberg

In dieser prospektiven Arbeit wurde die Validität der Schnellschnittuntersuchung bei zystischer Ovarialendometriose im Vergleich zur definitiven Histologie untersucht. Bei positiver Schnellschnitt histologie und Paraffin histologie erfolgte die MIB-1-Färbung um darüber hinausgehende Informationen über die Aktivität dieser Endometriosen zu erlangen. Ziel dieser Arbeit ist, bei schweren Endometriosen den Therapieentscheid intraoperativ individualisieren zu können. 64 Patientinnen wurden im Rahmen von 70 Laparoskopien Gewebeproben von 94 endometrioseverdächtigen Zysten entnommen. 55 Proben wurden vor und 39 nach Therapie entnommen. In der Schnellschnittuntersuchung konnten lediglich 55,5% der Endometriosen nachgewiesen werden, jedoch waren die falsch negativen Schnellschnittuntersuchungen in der definitiven Histologie in 87,5% inaktive Endometriosen. Die Beurteilung der proliferativen Aktivität mittels immunhistochemischer Untersuchung unter Verwendung des Proliferationsmarkers MIB-1 zeigte, dass nach morphologischen Kriterien inaktive Ovarialendometriosen auch immunhistochemisch inaktiv sind.

Trotz der eingeschränkten Wertigkeit des Schnellschnitts, ist dieser geeignet, dem Operateur als Entscheidungshilfe für ein ein- oder zweizeitiges Vorgehen zu dienen.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
2. Pathologie der Endometriose	8
2.1. Pathogenese	8
2.1.1. Transplantation	8
2.1.2. Metaplasie	9
2.1.3. Immunologie	11
2.2. Makroskopie	13
2.3. Mikroskopie	15
2.4. Biochemie	16
2.4.1. Steroidhormonrezeptoren	16
2.4.2. Prostaglandine	18
2.4.3. Wachstumsfaktoren	19
2.5. Immunologie	21
2.5.1. Zelluläre Immunveränderungen	21
2.5.2. Antikörper	23
2.6. Entzündungsreaktion	23
2.7. Endometriumveränderungen bei Endometriose	24
3. Klinik der Endometriose	27
3.1. Epidemiologie	27
3.2. Diagnostik	28
3.3. Therapie	29
4. Ziel der Arbeit	36
4.1. Fragestellung	36
4.2. Material und Methode	37
4.2.1. Klinische Befunde	37
4.2.2. Altersverteilung	39
4.2.3. OP-Indikation	40
4.2.4. Stadienverteilung	42
4.2.5. Schnellschnittfärbung	45
4.2.6. Histomorphologie und Immunhistochemie	47

4.3.	Ergebnisse	49
4.3.1.	Klinische Befunde	49
4.3.2.	Laparoskopische Befunde	50
4.3.2.1.	Endometriosestadien	51
4.3.2.2.	Implantatpunkte	52
4.3.2.3.	Adhäsionspunkte	52
4.3.3.	Histomorphologie	53
4.3.3.1.	Paraffinschnitt	53
4.3.3.2.	Schnellschnitt	57
4.3.4.	Immunhistochemische Befunde	58
4.3.4.1.	prätherapeutisch	58
4.3.4.2.	posttherapeutisch	59
5.	Diskussion	61
5.1.	Patientinnenkollektiv	62
5.2.	Endoskopie	62
5.3.	Histologie	63
5.4.	Immunhistochemie	66
6.	Zusammenfassung	74
7.	Summary	76
8.	Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung

Als Endometriose bezeichnet man das Vorkommen von gebärmutterähnlichen Drüsenstrukturen einschließlich des zellreichen umgebenden Stützgewebes (zytogenes Stroma) an unnatürlichen, das heißt, außerhalb der Gebärmutterhöhle gelegenen Stellen. Die Endometriose ist eine rätselhafte Erkrankung, deren Ursachen unbekannt und deren Entwicklung und Fortschreiten nur unvollständig geklärt sind. Man schätzt, dass etwa 7-15 % der weiblichen Bevölkerung während der Phase der Geschlechtsreife eine Endometriose haben. Offensichtlich hat aber nur in der Hälfte aller Fälle die Endometriose auch echten Krankheitswert, was bedeutet, dass die Endometriose nur in ca. 50% der betroffenen Frauen aktiv ist und Beschwerden verursacht, fortschreitet und Organe und Organfunktionen zerstört; dagegen in anderen Fällen offensichtlich nur ein bedeutungsloser Zufallsbefund ist, der vom körpereigenen Abwehrsystem inaktiviert wurde. Diese Tatsache ist von entscheidender Bedeutung für die individuelle Behandlungsstrategie, um Über- oder Untertherapien zu vermeiden. Nur aktive Endometriosen, die symptomatisch sind oder funktionelle Störungen verursachen, müssen behandelt werden, dann allerdings adäquat! Neuere Untersuchungen über die Beziehungen von Endometriose und Sterilität, spontanen Aborten, Störungen der endokrinen Regulation und Funktion der Ovarien, insbesondere periovulatorisch und in der Lutealphase, über entzündliche Reaktionen im kleinen Becken, Adhäsion, Gefäßeinsprossung und Invasion sowie immunologische Veränderungen führten dazu, dass zumindestens Detailbereiche dieser Erkrankung besser verstanden werden und die medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten auf den Einzelfall passend angewendet werden können.

Primär hängt die Entwicklung einer Endometriose von den vor Ort herrschenden Bedingungen im kleinen Becken ab. Durch Störung dieses sogenannten lokalen Milieus können Zellen veranlasst werden nach Adhäsionsvorgängen am Peritoneum zu proliferieren. Durch Neoangiogenese und Invasion von Stroma und Drüsen werden einerseits biochemische und zelluläre Abwehrmechanismen induziert, andererseits aber gesunde Strukturen geschädigt, wie histologische und elektronenmikroskopische, biochemische und molekularbiologische Untersuchungen zeigten. Entscheidend für das Fortschreiten der Erkrankung ist die kontinuierliche Ausdehnung zunächst kleinster Absiedlungen von endometrialem Gewebe, wodurch progressiv die Organe des kleinen Beckens und auch des Bauchraumes befallen werden; auch diskontinuierliche

Ausbreitung über Lymphwege und Blutgefäße ist möglich, indem Endometriosegewebe durch diese Kanalsysteme in weiter entfernt liegende Organe verschleppt wird.

Das Wachstum von Endometrioseherden, die von Patientin zu Patientin individuell unterschiedliche Ausbreitungsgeschwindigkeit und auch spontane mehr oder weniger ausgeprägte Rückbildungsvorgänge werden entscheidend von ovariellen Steroiden, vor allem dem Östradiol beeinflusst; daneben sind lokale Ernährungsbedingungen (Versorgung mit Blutgefäßen, entzündliche Begleitreaktion, bindegewebige Vernarbungsvorgänge und fibrotisch zystische Abkapselungen), parakrine Mechanismen und immunologische Prozesse von bestimmter Bedeutung. Die Hauptfaktoren, die den individuellen Verlauf dieser Erkrankung beeinflussen sind Wachstumstyp des Endometrioseherdes, Differenzierungs- und Entwicklungsgrad sowie der Gehalt an Hormonrezeptoren der Endometriosezellen. Diese Charakteristika bestimmen auch die individuellen Chancen des Erfolges der jeweiligen Behandlung.

Vergleichende Untersuchungen von Schweppe zwischen uterinem, eutopem Endometrium und ektopen Endometrioseimplantaten haben gezeigt (143,144,145), dass erhebliche Unterschiede in der mikroskopischen Struktur, im Differenzierungs- und Entwicklungsgrad sowie dem Gehalt an Hormonrezeptoren bestehen. So wird verständlich, dass ektopes Implantate auf die zyklusabhängigen Einflüsse der ovariellen Steroide inkomplett oder anders reagieren als eutopes Endometrium. Wenn die Entwicklung, das Wachstum und auch Regressionsvorgänge einer Endometriose nicht nur einfach von der hormonellen Stimulation und der Reaktion des umgebenden Gewebes abhängen, sondern primär vom Differenzierungsgrad und Reifegrad der Zelle, dann stellen zyklisch nachweisbare funktionelle und morphologische Veränderungen an Endometrioseherden, die durch die zyklischen Schwankungen der peripheren Steroidhormonspiegel hervorgerufen werden, nur ein sekundäres Phänomen dar und die Hormone spielen damit nur eine sekundäre Rolle. Wenn diese Hypothese korrekt ist, kann nur die vollständige und dauerhafte Elimination des hormonellen Einflusses eine Endometriose heilen.

2. Pathologie der Endometriose

2.1. Pathogenese

Die Endometriose ist eine der relevantesten gynäkologischen Erkrankungen und kann sich in jedem Alter nach der Menarche manifestieren. Um die unterschiedlichen klinischen Beschwerdekompexe und die verschiedenen Effekte der Behandlungsprinzipien zu verstehen, ist es wichtig, sich klarzumachen, dass wissenschaftlich exakte Daten über die detaillierten biochemischen und physiologischen Abläufe dieser Erkrankung relativ dürftig sind. Welche Ursache zur Endometriose führen ist unbekannt; wie eine Endometriose entsteht ist nur teilweise geklärt; wie eine Endometriose fortschreitet und Krankheitssymptome hervorruft, ist umfangreich untersucht worden; warum aber manche Frauen trotz Vorliegen einer Endometriose keinerlei Beschwerden haben, ist ebenfalls unklar.

2.1.1 Transplantation

Die populärste und z. Zt. am weitesten akzeptierte Theorie ist die Erklärung von Sampson (140,141), der postulierte, dass vitales Endometrium retrograd durch die Tuben während der Menstruation in das kleine Becken transportiert wird. Günstige Ernährungsbedingungen im Bereich des Bauchfells des kleinen Beckens führen zur Einnistung dieser Zellfragmente und damit zur Entstehung einer Endometriose. Klinische und experimentelle Untersuchungen sichern einige sehr wichtige Aspekte zur Unterstützung dieses Konzeptes. So besitzen z. B. retrograd menstruierte Endometriumfragmente eine vermehrte Adhäsions- und Invasionsfähigkeit. Veränderungen in der Regulation von Enzymen, die Proteine der Extrazellulärmatrix abbauen (Plasminogen-Aktivator-System und Matrixmetalloproteinasen) spielen ebenso eine Rolle wie Adhäsionsmoleküle (z. B. Integrine). In Tierversuchen konnten

Tabelle 1 Indikatoren des Umbaus der Extrazellulärmatrix bei Endometriose

<i>Erstautor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Befund</i>
<i>Dunselman(48)</i>	1988	Plasminogen-Aktivator-Aktivität und Inhibitoren unverändert
<i>Spuijbroek(155)</i>	1992	Prokollagen-III-Fragment bei früher Endometriose erhöht
<i>Van der Linden(164)</i>	1994	Nachweis von Integrinen in den Zellen der Peritonealflüssigkeit
<i>Bruse(20)</i>	2005	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Freisetzung im Endometriosegewebe erhöht

solche Mechanismen imitiert werden, die zu einer vermehrten Adhäsion und Invasion beitragen können (152). In Tabelle 1 sind solche Arbeiten dargestellt, die diese Hypothese untermauern.

Beispiele mechanischer Transplantation als Ursache für eine Endometriose sind Narbenendometriosen nach Sectio caesarea, Hysterktomie, Antefixatio und vulvovaginale Operationen.

Das Konzept der „retrograden Menstruation“ und „Transplantation“ erklärt jedoch nicht das Vorkommen von Endometrioseherden außerhalb des Bauchraumes. Mikroskopische Studien von Javert (72) konnten zeigen, dass durch Lymphwege und Blutgefäße eine diskontinuierliche Aussaat der Endometriose als „benigne Metastasen“ möglich ist. Einzelfallberichte über Endometriose bei Frauen, die nie eine Periodenblutung gehabt haben oder wo durch eine Entwicklungsstörung die Gebärmutter selbst nicht angelegt ist, wohl aber die Eierstöcke und Eileiter (Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom), sind ebenfalls nicht durch die Sampson'sche Theorie zu erklären. Die Entwicklung einer Endometriose bei Männern, die nach radikaler Prostatektomie und Kastration eine langdauernde Östrogenbehandlung erhielten, widerspricht der Transplantationstheorie ebenfalls.

2.1.2. Metaplasie

Die zweite wichtige Gruppe zur Erklärung der Endometrioseentstehung sind die Metaplasietheorien. Hierunter versteht man die Entwicklung und Differenzierung von Zellen zu speziellen Gewebestrukturen, basierend auf den komplexen und vollständigen Informationen, die in dem Chromosomensatz jeder Zelle enthalten sind. Diese Entstehungsmöglichkeit einer Endometriose wurde zuerst von Meyer 1919 (100) postuliert. Wiederholte Störungen und Reizungen des Coelomepithels durch unterschiedliche Faktoren (bspw. infektiöse Einflüsse, hormonelle Ungleichgewichte oder immunologische Störungen) können metaplastische Veränderungen verursachen, die in einer Differenzierung der pluripotenten Coelomzellen in endometriales Gewebe resultieren. Novak (121) favorisierte, basierend auf umfangreichen mikroskopischen Untersuchungen, dieses Konzept, aber er glaubte, dass hormonelle Einflüsse der aktivierende Faktor sind, was durch Untersuchungen von Brosens (18) über Zusammenhänge zwischen LUF-Syndrom (Luteinized unruptured follicle syndrome) und Endometriose wieder Aktualität erhielt. Eine Kombination aus diesen beiden Haupttheoriegruppen (Tab.2c) wurde vorgeschlagen, um die klinische Vielfalt durch

ein einheitliches Konzept erklären zu können; aber die wahre Ursache für die Entstehung einer Endometriose bleibt bis heute unbekannt.

Tabelle 2a Transplantationstheorien der Endometriose (Lit. s. Schweppe, 1984)

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Entstehungsursache</i>
<i>Sampson</i>	1927	Retrograde Menstruation
<i>Greenhill</i>	1942	Mechanische Transplantation
<i>Brosens</i>	1978	Östrogendominanz durch LUF
<i>Dmowski</i>	1981	Störung des Immunsystems
<i>Arici(4)</i>	1999	Entzündungsreaktion im Douglas
<i>Leyendecker (95)</i>	2002	Archimetra-Konzept

Tabelle 2b Metaplasietheorien der Endometriose (Lit. s. Schweppe, 1984)

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Entstehungsursache</i>
<i>Waldeyer</i>	1870	Keimepithel des Ovars
<i>v. Recklinghausen</i>	1895	Urnierenzellen
<i>Russell</i>	1899	Müller'sche Zellreste
<i>Meyer</i>	1919	Coelomepithel
<i>Novak</i>	1931	Hormonelle Störung als Metaplasieauslöser
<i>Merrill</i>	1966	Induktion durch Endometrium

Tabelle 2c Kombinationstheorien der Endometriose (Lit. s. Schweppe, 1984)

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Theorie</i>	<i>Entstehungsursache</i>
<i>Philip, Huber</i>	1939	Uterotubare Entwicklung	Primär direktes Einwachsen und sekundäre Streuung
<i>Javert</i>	1949	Kompositionstheorie	Homeoplasie, Extension und Exfoliation, Implantation und benigne Metastasen
<i>Heim</i>	1933	Brückentheorie	Mesenchym und hormonale Konstitution, in situ Differenzierung, kanalikuläre und hämatogene Aussaat
<i>Schweppe</i>	1984	Komplextheorie	Primär: Metaplasie durch Douglassekretveränderungen; sekundär kontinuierliche und diskontinuierliche Ausbreitung

2.1.3. Immunologie

Während der letzten Jahre wurden zunehmend tierexperimentelle und klinische Untersuchungen publiziert, die einen Zusammenhang zwischen Endometriose und Störungen des Immunsystems vermuten lassen (40). Veränderungen sowohl der durch Abwehrzellen vermittelten Immunreaktionen als auch Veränderungen der durch Eiweißstoffe verursachten Abwehrreaktionen wurden bei manifester Endometriose sowohl bei Rhesusaffen als auch bei Patientinnen beschrieben (156). Andererseits finden sich auch Hinweise auf eine unspezifische Auslösung von Antikörperbildung durch die Endometriose. Bisher sind diese Daten noch lückenhaft und bedürfen systematischer Untersuchungen. Folgende hypothetische Zusammenhänge werden diskutiert:

Da durch retrograde Menstruation physiologischerweise desquamierte Endometriumfragmente in das kleine Becken gelangen, müssen diese durch körpereigene Abwehrvorgänge beseitigt werden. Das Immunsystem kontrolliert vor allem mittels der Makrophagen diesen Prozess. Bei Frauen mit einem speziellen Defekt der Immunabwehr gegen Zellen des eigenen Endometriums führt diese Störung der normalen Abwehrvorgänge zum Überleben der Endometriumfragmente im kleinen Becken und zur Adhäsion und Implantation dieser Zellen im Peritoneum, wodurch eine Endometriose entsteht. Molekularbiologische Befunde unterstützen diese Theorie. So wird bei Endometriose TNF-alpha vermehrt von den Monozyten produziert und sezerniert. TNF-alpha bindet an einen Zellmembranrezeptor, aktiviert die Sphingomyelinase, die über Hydrolisierung die Bildung von Ceramid induziert (126). Ceramid als second messenger aktiviert in derselben Zelle entweder Proliferation bzw. Entzündungsreaktion oder Apoptose. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Effekte von TNF-alpha an Endometriumzellen bei Frauen mit und ohne Endometriose, könnte im Falle der Endometriose die Aktivierung des Stoffwechselweges der Proliferation und Entzündung das Überleben der ektopen Zellen begünstigen, während bei nicht erkrankten Frauen die Aktivierung der Apoptosemechanismen zum Tod der desquamierten Endometriumzellen führt. Das Ausmaß des Immundefektes kann qualitativ und quantitativ unterschiedlich sein, wodurch sich unterschiedliches Manifestationsalter, unterschiedliche Progression und Schweregrade sowie unterschiedliche klinische Bedeutung der Endometriose erklären lassen. Ferner passen

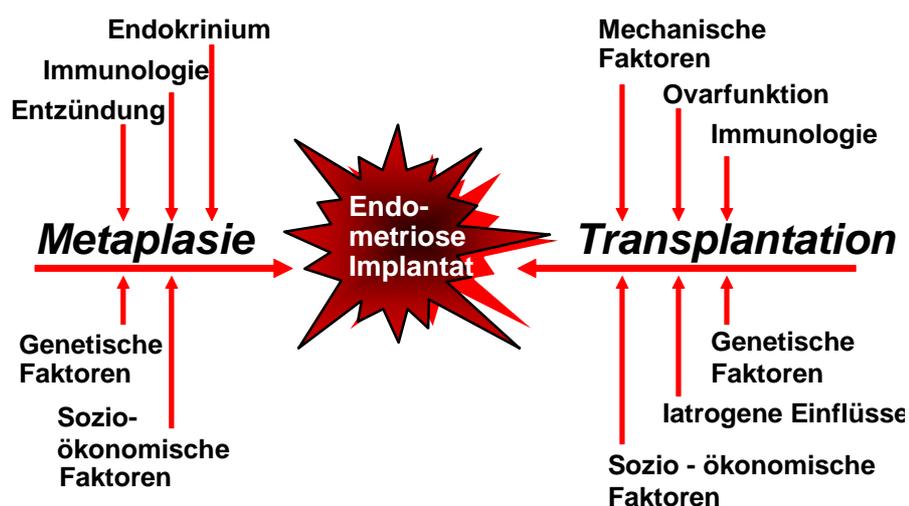
die familiäre Häufung und das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Verwandten 1. Grades in das Bild der genetisch bedingten Störung der immunologischen Abwehrvorgänge.

Ferner könnte auch ohne Störung des örtlichen Abwehrsystems im kleinen Becken die Einpflanzung von Endometriumgewebe dadurch bedingt sein, dass durch zu häufige oder zu starke Menstruation das eigentlich kompetente Abwehrsystem überfordert ist.

Die erhöhte Antikörperproduktion, wie sie bei fortgeschrittener Endometriose nachweisbar ist, wäre demnach eine sekundäre Antwort des Abwehrsystems auf Wachstum und Destruktion durch das Endometrioseimplantat, indem der Organismus erkennt, dass krankhafte Gewebestrukturen im kleinen Becken wachsen, was ihn zur Bildung einer spezifischen Immunantwort veranlasst.

Unabhängig davon, ob die Entwicklung einer Endometriose vor Ort durch Metaplasie oder aber die Transplantation als die primäre Entstehungsursache der Erkrankung anzusehen ist, spielen auf alle Fälle genetische, hormonelle, immunologische und mechanische Faktoren eine gewisse Rolle bei der Manifestation und Ausdehnung der Erkrankung (Abb.1). Nachdem primär die erste Endometrioseabsiedlung entstanden ist,

Abbildung 1 Ätiologische Faktoren bei der Entstehung einer Endometriose



wachsen die Implantate kontinuierlich und invasiv in die Strukturen der im kleinen Becken gelegenen Organsysteme; zusätzlich kann es diskontinuierlich zu einer Aussaat

im kleinen Becken und u.U. in die gesamte Peritonealhöhle oder auch an weiter entfernt liegende Stellen via Lymphwege und Blutgefäße kommen.

Wenn man den Krankheitsverlauf und die krankheitsbedingten Veränderungen an den Organen verstehen will, so müssen die unterschiedlichen endometriotypischen Strukturen beachtet werden, hinsichtlich ihrer makroskopisch und mikroskopisch differenten Aspekte. Von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Krankheitsrelevanz sind die funktionellen Aktivitäten als Folge der Progression der Implantate, d. h. welche biochemischen Prozesse in den Absiedlungen ablaufen und wie die natürlichen Stoffwechselforgänge der befallenen Organe beeinflusst werden.

2.2. Makroskopisches Erscheinungsbild

Der makroskopische Aspekt endometrialer Implantate variiert in Form und Farbe; die Herde sind meistens dunkelrot bis blauschwarz oder auch dunkelbraun gefärbt; aber selbst hellbraune bis gelbe Implantate, die sich nur geringgradig über das Niveau des Peritoneums erheben, sind charakteristisch. Sie wachsen entweder polypartig von dem Peritoneum ausgehend in die Bauchhöhle vor oder sie dringen in die Tiefe unter das Peritoneum in das umgebende Bindegewebe ein. Sie bilden zystische Strukturen, in deren Umgebung sich unterschiedlich ausgeprägte bindegewebige, narbige und entzündliche Reaktionen mit Hypervaskularisation und Gefäßneubildung finden. Spontan können diese Zysten platzen; allerdings ist fraglich, ob dadurch und durch die damit verbundene Aussaat ihres Inhaltes neue Implantate entstehen. Speziell die Ovarialendometriose entwickelt große Zysten, die schokoladenbreiartigen Inhalt als Reste wiederholter Einblutungen aufweisen. Wegen dieser großen Unterschiede im makroskopischen Aussehen und im Wachstumsverhalten, wurde die Endometriose von Nisolle 1997 in drei Typen (117) eingeteilt (Abb. 2a – 2c).

Abb.2a
diffuse,
kleinherdige
Peritoneal-
endometriose

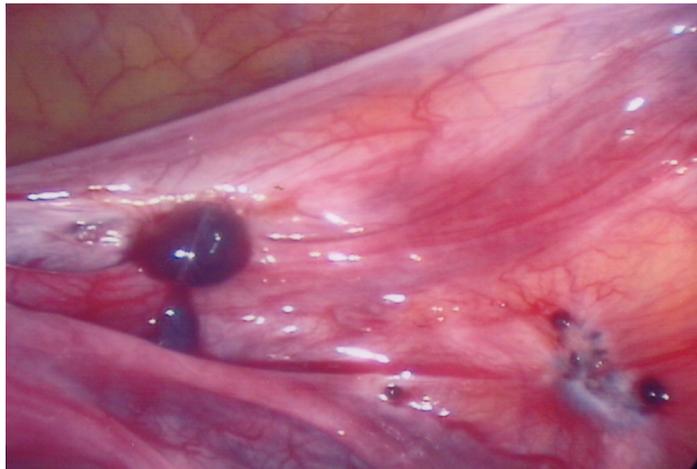


Abb.2b
zystische
Ovarial
endometriose



Abb.2c
tief infiltrierende
noduläre Blasen-
Endometriose



Dies war von Koninckx und seiner Arbeitsgruppe bereits 3 Jahre vorher angedacht (88). Diese Erkenntnis ist vielleicht vom Ordnungscharakter her neu formuliert, aber die Daten sind eigentlich uralt. Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts hat Cullen (36) die tiefinfiltrierende Endometriose als Sonderform beschrieben und aus dem vorletzten Jahrhundert stammt die Erstbeschreibung der Schokoladenzysten (138). Sampson hat in seinen umfangreichen Studien bereits 1927 die Peritonealendometriose abgegrenzt (141) und neu ist eigentlich nur die von G. Vasquez aus der Arbeitsgruppe von Brosens erstmals beschriebene mikroskopische Endometrioseform, welche in 20-25% der Fälle auch bei makroskopisch normal aussehendem Peritoneum mittels Rasterelektronenmikroskopie nachgewiesen werden kann (165,112,115,10).

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist im Einzelnen nicht bekannt, da Longitudinalstudien fehlen. Jedoch scheint die Endometriose in den allermeisten Fällen eine fortschreitende Erkrankung zu sein, die sich oberflächlich an den Organen im Beckenbereich ausdehnt und durch Invasion in tiefer gelegene Gewebeschichten die Organfunktion und die Organstruktur beeinträchtigt. Die individuelle Progressionsgeschwindigkeit und das Ausmaß der in der Umgebung vorhandenen bindegewebigen und narbigen Reaktion schwanken sehr stark von Patientin zu Patientin.

2.3. Mikroskopisches Erscheinungsbild

Zahlreiche lichtmikroskopische Untersuchungen haben die Morphologie der Endometriose in den letzten Jahrzehnten intensiv beschrieben; dabei wurde früher oft festgestellt, dass die Endometriose innerhalb des Menstruationszyklus präzise in gleicher Weise auf die zyklischen Veränderungen der ovariellen Steroide reagiert wie eutopes uterines Endometrium .

Typische zyklusabhängige Veränderungen in abgesiedelten Endometrioseherden wurden von Roddick 1960 (137) beschrieben und korrelierende histochemische Untersuchungen von Prakash u. Mitarb. 1965 sicherten diese Aussagen (128). Als erstmals elektronenmikroskopische Untersuchungen von Schweppe und Wynn 1981 vergleichend die zyklischen Veränderungen in normaler Gebärmutter Schleimhaut und abgesiedelten Endometrioseherden darstellten (144), konnte nachgewiesen werden, dass die funktionellen Veränderungen in Endometriosedrüsen nicht so einheitlich und eindeutig ablaufen wie im uterinen Endometrium. Dies bedeutet, dass Endo-

metrioseherde bei verschiedenen Patientinnen verschiedene Charaktereigenschaften haben: manche sind dem normalen Endometrium sehr ähnlich und unterliegen Schwankungen im hormonellen Zyklus, manche erinnern nur noch entfernt an Gebärmutter Schleimhaut und wachsen von sich aus, ohne durch den Menstruationszyklus beeinflusst zu werden und wieder andere reagieren gar nicht auf den Einfluss der Hormone. Umfangreiche Folgestudien führten zu dem Konzept, dass die zyklische Beeinflussung der Endometriose durch Eierstockshormone lediglich ein Sekundärphänomen ist (144). Die Endometriose reagiert morphologisch und funktionell anders auf die hormonellen Einflüsse als das Endometrium. Endometriose und Endometrium sind unterschiedliche Gewebe. Diese Erkenntnisse führten konsequenterweise zu dem Konzept einer individualisierten Behandlung der Endometriose.

Die beschriebenen morphologischen Charakteristika der Endometriose im Vergleich zum Endometrium legen nahe, dass die Endometrioseherde nur unvollständig auf ein gegebenes hormonelles Milieu reagieren können. Immunhistochemische Untersuchungen der Proliferationsaktivität (116,52) stützen diese Befunde, da ektop implantiertes Endometrium vermehrt Östrogen- und Progesteronrezeptoren exprimiert, wobei die zyklischen Schwankungen verloren gehen und dies in einer vermehrten Proliferation ohne Zyklusabhängigkeit resultiert. Die morphologische Erscheinungsform der Drüsen und des Stromas hängt primär vom Differenzierungsgrad und von der Reife ihrer Zellen, also ihrer genetischen Determination ab. Spezifische Zelleistungen wie etwa durch Gestagene induzierte sekretorische Veränderungen, sind je nach Differenzierung insuffizient, unvollständig, irregulär oder fehlen vollkommen.

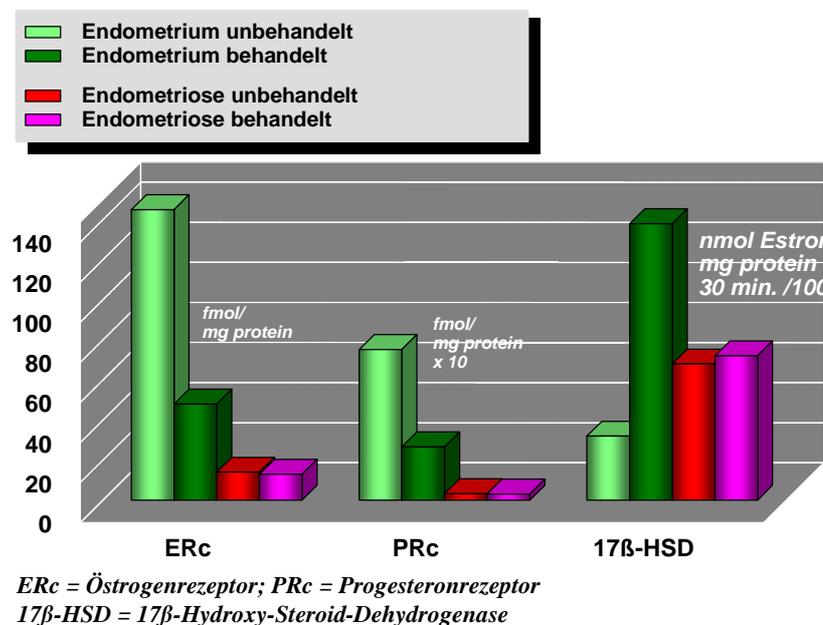
2.4. Biochemie der Endometriose

2.4.1. Steroidhormonrezeptoren

Untersuchungen von Vierikko und Mitarb. über die Verteilung der Hormonrezeptoren bei ovarieller Endometriose und bei Peritonealendometriose (168) unterstützen die morphologischen Befunde. Das in den Chromosomen festgelegte genetische Programm einer Endometriosezelle bestimmt die Differenzierung, die definitive Struktur der zytoplasmatischen Organellen und die spezifische Funktion der Zelle von Anfang an. Der hormonelle Einfluss scheint ein sekundäres Phänomen zu sein und hängt davon ab, wie weit die einzelne Zelle differenziert ist; d. h. viele Endometriosezellen sind nicht

oder nicht mehr fähig, auf die Veränderungen der Hormonplasmaspiegel während des Menstruationszyklus zu reagieren. Vielleicht deshalb, weil sie keine Östrogen- und/oder Gestagenrezeptoren bilden. Jänne und Mitarb. (71) fanden nur in 30 % der untersuchten Gewebeproben Östrogenrezeptoren. Die Konzentrationen der Rezeptoren waren signifikant niedriger als die im vergleichsweise entnommenen Endometrium. Diese Befunde stimmen mit in-vitro-Studien überein, in denen gezeigt wurde, dass es keine menstruationszyklusbezogenen Veränderungen der Östrogenbindung durch Hormonrezeptoren der Zellkerne in endometrialen Drüsen und endometrialen Stromzellen gibt. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden bei normaler Gebärmutter-schleimhaut. Systematische Studien wurden 1985 von Kauppilla und Mitarb. (80) publiziert. Die Konzentrationen der Hormonrezeptoren für Östrogene und Progesteron im Zytoplasma als auch in den Zellkernen sowie die Aktivität spezieller Enzymsysteme wurden vergleichend in Endometrioseimplantaten und eutopem Endometrium gemessen (Abb. 3).

Abbildung 3 Steroidhormonrezeptorkonzentrationen und Enzymaktivität in Endometrioseherden vor und nach medikamentöser Behandlung im Vergleich zum Endometrium.



Die Konzentrationen der Hormonrezeptoren waren in der Gebärmutter-schleimhaut signifikant höher und die Konzentrationen bestimmter Enzymsysteme signifikant niedriger als in den Endometrioseherden. Nach hormoneller Behandlung durch

Unterdrückung der Ovarfunktion mit Danazol oder Gestrinon erhöhte sich die Aktivität der Enzymsysteme im Endometrium mehr als zehnfach im Vergleich zur unbehandelten Follikelphase. Keine Veränderungen der Enzymaktivität fanden sich in Endometrioseimplantaten. Die Konzentrationen der Östrogenrezeptoren und auch der Progesteronrezeptoren im Endometrium sanken unter der Behandlung signifikant ab, aber in Endometrioseherden konnten keine Veränderungen durch die ovarielle Suppressionstherapie nachgewiesen werden.

Die zusammenfassende Interpretation dieser Daten erlaubt nach Kauppilla den Schluss, dass die hormonelle Kontrolle der Gebärmutterschleimhaut sich grundsätzlich von der des Endometriosegewebes unterscheidet.

2.4.2. Prostaglandine

Zahllos sind die Untersuchungen der letzten Jahre über die biochemischen Aktivitäten in den Endometrioseherden selbst und die Beeinflussung der Umgebung durch Stoffwechselveränderungen. Insbesondere den Veränderungen im Prostaglandinstoffwechsel wurde große Aufmerksamkeit gewidmet. Prostaglandine spielen bei Entzündungsvorgängen, bei Abwehrreaktionen, bei der Durchblutungsregelung, beim Eisprungmechanismus, beim Zelltod und bei der Schmerzentstehung usw. eine große Rolle. Ein einheitliches Konzept konnte bisher nicht wissenschaftlich abgesichert werden. Die Daten sind widersprüchlich, die Labormethoden empfindlich, störanfällig und aufwändig, so dass bisher die verschiedenen Ergebnisse wie Mosaiksteine sind, die sich noch nicht zu einem Bild zusammenfügen lassen. Dennoch ist sicher, dass die Peritonealflüssigkeit mit einer Vielzahl von proliferationsfördernden und –hemmenden Substanzen die Modulation der Erkrankung kontrolliert. Die in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose erhöht gefundenen Konzentrationen der Prostaglandine PGE_2 , PGF_2 alpha und 6 keto- PGF_1 alpha scheinen mit den der Erkrankung eigenen Schmerzsensationen in Zusammenhang zu stehen. Die Vermehrung intraperitonealer, immunkompetenter Zellen wie Monozyten und Makrophagen sezernieren diese Substanzen. Monozyten und Makrophagen haben eine Vielzahl von direkten und indirekten Funktionen, wie einerseits die Erkennung, Phagozytose und Zerstörung von Mikroorganismen und Fremdmaterial, als auch andererseits Zellwachstum zu fördern (70).

2.4.3. Wachstumsfaktoren

Die Dynamik der Endometriose spiegelt sich namentlich in der Aktivität von Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen und Zytokinen, wie z.B. dem TNF- Alpha, TGF-alpha und -beta, FGF (Fibroblast growth factor), PAF (Plasminogen activating factor), PDGF (Platelet derived growth factor), EG-TGF, IGF/ IGFBP-3, ICAM-1 sowie des Interleukin-Systems mit insbesondere dem Interleukin-1 und dem Interleukin-6 wider. Wachstumsfaktoren sind lösliche Eiweiße, die von lebenden Zellen sezerniert werden und Zellfunktionen nicht enzymatisch kontrollieren. Sie unterscheiden sich von den Immunglobulinen und werden in der immunologischen Literatur als Zytokine bezeichnet. Tabelle 2.2 stellt die Ergebnisse einiger Untersuchungen von Zytokinen im Douglassekret von Endometriosepatientinnen im Vergleich zu Kontrollgruppen dar. Die Gruppe der Interleukine spiegelt vor allem die vermehrte Aktivierung der Makrophagen wider. Im Gegensatz zum Parameter „Makrophagenzahl“, der wegen der Volumenschwankungen des Douglassekretes nicht sehr aussagekräftig ist, wurde die vermehrte Aktivierung der Makrophagen bei Endometriose wiederholt bestätigt (130). Die erhöhte Konzentration von Tumornekrosefaktoren könnte die vermehrte Adhärenz der desquamierten Endometriumfragmente am Peritoneum verursachen. Eine entscheidende Bedeutung scheinen die angiogenetischen Faktoren, wie z.B. Angiogenin, h-AF (Human angiogenic factor) und das VEGF (Vascular endothelial growth factor) zu haben. Die perifokale Angiogenese fördert die Entstehung der Endometriose und garantiert den Anschluss an das kapilläre Blutsystem.

Tabelle 3 Zytokinveränderungen bei Endometriosepatientinnen im Douglassekret

Erstautor	Jahr	Parameter	Veränderung bei Endometriose
Awadalla (9)	1987	IL-1	keine
Weinberg (172)	1991	M-CSF	keine
Mori (110)	1991	IL-Ib	erhöht
		TNF	erhöht
Buyalos (25)	1992	IL-6	keine, aber erhöhte Adhäsionen
Boutten (14)	1992	IL-6	Makrophagen sezernieren bei Endometriose mehr
Vercellini (167)	1993	TNF	keine
Koyama (90)	1993	IL-1;	keine;
		IL-5, IL-6	Trend höher als bei anderen Diagnosen
Khorram (84)	1993	RANTES	erhöht
		IFNg	keine
Oosterlynck(124)	1993	Angiogenese	erhöht
Oosterlynck(125)	1994	TGF beta	erhöht
Rier (136)	1994	IL-6	Leukozyten sezernieren bei Endometriose mehr
Keenan (82)	1994	IFNg	keine
		IL-6	Makrophagen sezernieren bei Endometriose mehr
Ryan (139)	1995	IL-8	stadienabhängig erhöht
Küpker (91)	1996	TNF alpha	Erhöhung abhängig vom Aktivitätsgrad und Stadium
Arici (2)	1996	IL-8	Erhöhung stadienabhängig
Arici (3)	1997	MCP-1	Erhöhung stadienabhängig
Küpker (92)	1998	TGF-β;	stadienabhängig erhöht
		VEGF	

Aus dem zahlreichen Schrifttum geht hervor, dass bei Frauen mit Endometriose Zytokine, Wachstumsfaktoren und Angiogenesefaktoren in höheren Konzentrationen in einem vermehrten Volumen von Peritonealflüssigkeit vorkommen als bei Frauen ohne Endometriose. Eine vermehrte Makrophagen- und Monozytenmigration durch Poren des Gefässendothels in die Peritonealhöhle repräsentiert den ersten Schritt eines inflammatorischen Stimulus des Mesothels. Autokrine und parakrine Mechanismen steuern den Zellkontakt immunogenetischer Zellen untereinander und fördern sowohl ihre eigene Vermehrung als auch Invasion und Wachstum des ektopen Endometriums. TGF-alpha und -beta, IL-8, PDGF, FGF und EGF konnten als Mitogene identifiziert werden, die als Stimulus für endometriale Stromazellen gelten. Zusätzlich werden die Fibroblasten durch TGF-beta und IL-1 und IL-8 zur Proliferation angeregt, was besonders die Adhäsionsbildung begünstigt. Neu in die Diskussion gekommen sind Substanzen wie MCP-1 (Macrophage chemotactic protein 1), ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1), Endotheline, Integrine und das Fibronectin. MCP-1 wird seinerseits

durch IL-1 und TNF-alpha stimuliert, während ICAM-1, getriggert durch die Sekretion von Interferon-gamma und Il-6, zu einer Verminderung der Aktivität der natural killer cells führen soll. Die natürlichen Killerzellen scheinen eine zentrale Bedeutung in der Alteration des peritonealen Milieus zu besitzen. Ihre Konzentrationsminderung führt zu einer Verminderung der Lymphozyten, und hier insbesondere ihrer Subpopulation CD25 und CD3. Die verminderte Aktivität der natural killer cells führt zur Minderung zytotoxischer Aktivität, so dass das System der Phagozytose intraperitonealen Fremdmaterials und -gewebes zum Erliegen kommt. Die besondere Bedeutung der geweberesidenten T-Zellen und ihre Rolle bei der Regulation der Zellproliferation in endometriotischen Implantaten konnte unlängst nachgewiesen werden. Mit dem Nachweis des Proliferationsmarkers Ki67 wurden Konzentrationsunterschiede in eutopem gegenüber ektopem Endometrium festgestellt. Neueste Untersuchungen von Arndt (5) zeigten signifikant höhere Konzentrationen von MIB I in aktiven Endometrioseherden im Vergleich zu inaktiven und es bestand eine direkte Korrelation der Konzentrationen von Ki67 zum Schweregrad der Endometriose. Die T-Zell-Population in Endometrioseimplantaten zeigt eine messbar höhere Menge CD4 (T-helper-inducer Zellen) und CD8 (T-cytotoxic-suppressor Zellen) als im eutopen Endometrium. Ebenfalls ließen sich Laminine, Integrine und Fibronectin in gesteigerter Konzentration und Aktivität in endometriotischem Gewebe nachweisen. Insgesamt lassen sich die multifaktoriellen Störungen des Zusammenspiels der verschiedenen Substanzen auf ein verändertes Immungeschehen reduzieren, dessen Ursachen und mögliche genetische Determinierung noch zahlreiche Fragen offen lässt.

2.5. Immunologische Veränderungen bei Endometriose

2.5.1. Zelluläre Immunveränderungen

Bei der Immunantwort des menschlichen Organismus sind vier Zellgruppen beteiligt. Die Makrophagen (Monozyten) und die natürlichen Killerzellen sind für die nicht spezifische und die T- und B-Lymphozyten für die spezifische Immunreaktion verantwortlich. Die Makrophagen nehmen einerseits Partikel, Zellen und Organismen auf, um sie autolytisch zu zerstören, andererseits produzieren sie selbst Substanzen, die entzündliche Reaktionen auslösen. Die natürlichen Killerzellen können ohne vorhergehende Sensibilisierung bestimmte viral infizierte Zellen oder Tumorzellen zerstören. B-Lymphozyten binden mit ihren Oberflächenrezeptoren Fremdanigene,

wodurch die Zelle zur Bildung spezifischer Antikörper befähigt wird. Verbinden sich diese Antikörper mit freien oder löslichen Antigenen auf der Oberfläche der Zielzelle, folgt eine Aktivierung der Komplementkaskade mit Zerstörung der Zielzelle. T-Lymphozyten reagieren auf Zelloberflächenantigene, was bei der antiviralen Immunität oder bei Reaktionen auf Transplantate relevant ist. Verschiedene T-Lymphozyten-Untergruppen können Immunantworten stimulieren (T-Helferzellen) oder unterdrücken (T-Suppressorzellen). Bei Frauen mit Endometriose ist die systemische Immunantwort unverändert, im lokalen Milieu des Implantats sind durch Interaktionen mit dem Immunsystem zahlreiche Parameter verändert. So ist die periphere Leukozyten- und Lymphozytenzahl unverändert (56,65), während die intraepithelialen Leukozyten CD56+ in Endometrioseherden vermindert sind (23). Vor allem eine Erhöhung der Makrophagenzahl im Douglassekret und ihrer Aktivität sind bei Endometriose gut belegt (61,47,65). Darüber hinaus gibt es Befunde, die Funktionsdefekte der natürlichen Killerzellen als Ursache der reduzierten Zytotoxizität gegen autologes Endometrium zeigen (123,78). Dabei bleibt bisher unklar, ob die veränderte Makrophagenaktivität Voraussetzung oder Konsequenz einer Endometriose ist. Folge dieser Reaktionen ist jedoch eine Steigerung der lokalen Zytokine. In Tabelle 4 sind exemplarisch einige Veränderungen immunologischer Faktoren bei Endometriose aufgeführt.

Tabelle 4 Veränderung zellulärer, immunologischer Faktoren bei Patientinnen mit Endometriose.

<i>Untersuchte Zellpopulation</i>	<i>Befund</i>
Periphere Lymphozyten- und Lymphozytenkonzentration	unverändert
Peritoneale Makrophagenkonzentration	erhöht
Peritoneale Makrophagenaktivität	erhöht
Körnchenzellen (Lymphozyten CD56+)	erniedrigt
natürliche Killerzellen	Zahl unverändert; Funktion reduziert

Da auch periphere Monozyten im Blut vermehrt Zytokine bei Endometriose produzieren können (42), ist es durchaus möglich, dass generalisierte Symptome wie allgemeines Unwohlsein, subfebrile Temperaturen, Übelkeit und Störungen des Magen-Darm-Kanals, wie sie häufig von Endometriosepatientinnen berichtet werden und in der Vergangenheit als psychosomatische Symptome interpretiert wurden, verursacht

werden durch anormale Zytokin- und Prostaglandinproduktion, nicht nur in den Endometrioseherden sondern vor allem in den immunologisch relevanten Zellen.

2.5.2. Antikörper

Die Aktivierung von B-Lymphozyten führt zur Bildung von Antikörpern, die mit eigenem Gewebe und Zellkomponenten reagieren. Eine Erhöhung solcher Autoantikörper zusammen mit einem klinischen Syndrom wird als Autoimmunkrankheit bezeichnet, was auch für die

Tabelle 5 Bei Endometriose beschriebene Autoantikörper gegen:

Antigen	Antikörper
Zellbestandteile (Histone, Polynucleotide	erhöht
Membranbestandteile (Phospholipide)	erhöht
Gefäßendothel	erhöht
Ovargewebe	erhöht
Endometrium	erhöht
Lupus antikoagulans	erhöht

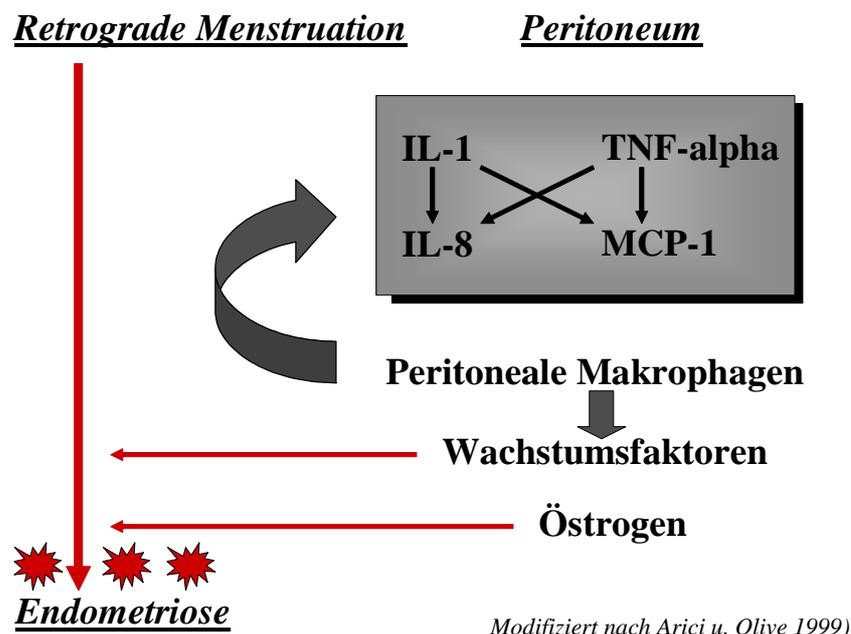
Endometriose diskutiert wurde (57). Bei Endometriosepatientinnen sind gehäuft Fälle mit positiven antinukleären Faktoren, Lupus antikoagulans und positivem Immunglobulin G gegen Phospholipide, Histone und Polynucleotide beobachtet worden (Tab. 5). In einer Untersuchung von El-Roeiy u. Mitarb.(50) konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Behandlung über 6 Monate mit Danazol zu einer signifikanten Senkung der Zahl und Konzentrationen von Autoantikörpern gegen autologes Endometrium führte, während dies bei einer Medikation mit GnRH-Agonisten ausblieb. Mit der Antikörperbestimmung im peripheren Blut stände eine nicht invasive Methode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Endometriose zur Verfügung und auch die Unterscheidung in aktive und inaktive Erkrankungsformen ist so möglicherweise zu objektivieren. Die bisher untersuchten Immuntestverfahren lieferten jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse, so dass sie bisher für die klinische Routine ungeeignet sind.

2.6. Entzündungsreaktionen

Makroskopisch werden häufig entzündliche Begleitreaktionen, Hypervaskularisation und Ödem in der Umgebung der Endometrioseimplantate beobachtet. Mikroskopisch korrelieren interzelluläres Ödem, Vermehrung der Lymphozyten und vermehrte Kapillarisation mit diesen Veränderungen. Sowohl der Endometrioseherd als auch die zelluläre Immunantwort in seiner Umgebung sind für die Freisetzung verschiedener

Prostaglandine verantwortlich. Diese vermitteln eine abakterielle Entzündungsreaktion. Auch wenn die Details der Veränderungen im Prostaglandinstoffwechsel bei Endometriose wegen methodischer Schwierigkeiten noch nicht restlos geklärt sind, wird hierdurch für den Kliniker verständlich, dass auch kleinste Endometrioseherde Schmerzen verursachen und dass diese Schmerzen

Abbildung 4 Entzündungsmechanismen als Ursache der Endometriose



während der gesamten Zyklusphase auftreten. Interessant ist die These von Arici und Olive (4), die diese Entzündungsmechanismen im Douglas nicht als Folge sondern als Ursache der Endometrioseentstehung interpretieren (Abb.4). Die retrograde Menstruation führt zu einer physiologischen Zunahme der Makrophagenzahl. Eine überschießende Aktivierung der Makrophagen durch Zytokine und Wachstumsfaktoren schafft das Milieu, in welchem die vitalen Endometriumzellen zur Proliferation angeregt werden. Postmenstruelle Chemotaxiemechanismen sollen sowohl für das Einwandern der Makrophagen in das Douglassekret als auch für das Anhaften der Endometriumzellen am Peritoneum verantwortlich sein.

2.7. Endometriumveränderungen bei Endometriose

Alte morphologische Untersuchungen, die am Endometrium von Patientinnen mit Endometriose durchgeführt wurden, zeigten häufig insuffiziente sekretorische

Umwandlung und hyperplastische Veränderungen (122); systematische Vergleiche unter Anwendung der Elektronenmikroskopie belegten erstmals progrediente Differenzierungsstörungen bis hin zu frühen Dysplasieformen. „Demnach könnte ... die Endometriose, die ovarielle Insuffizienz und die Differenzierungsstörung des uterinen Endometriums Ausdruck einer globalen dysontogenetischen Störung im Bereich der Reproduktionsorgane sein, und die Infertilität kann als ein weiteres Symptom dieser Fehlentwicklung angenommen werden“ (Schweppe, 1984 S. 203). Biochemische Untersuchungen am Endometrium von Endometriosepatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen haben verschiedene Veränderungen an Endometriumzellen gezeigt, die nahelegen, dass diese durch retrograde Menstruation in den Douglas gelangten Endometriumpartikel der Entdeckung und Zerstörung durch das Immunsystem entgehen. Verschiedene immunsuppressive Faktoren konnten nachgewiesen werden (170,66,154). Ebenso kann die reduzierte Proliferation der Lymphozyten (156) als Reaktion auf autologes Endometrium durch Veränderungen am Endometrium und nicht durch Veränderungen der Abwehrzellen verursacht werden (64). Durch verminderte Expression von E-Cadherin – einem die Invasion unterdrückenden Molekül – erhöht dies Endometrium seine Implantationspotenz (53) und die Proliferation wird durch PBM/PM und TNF-alpha gesteigert, während diese Substanzen das Wachstum von Endometrium bei gesunden Frauen unterdrücken (16,17). Beeinträchtigungen der endometrialen Immunzellen-Interaktionen können durch Unterschiede in der antigenen bzw. immunogenen Potenz des Endometriums bei Endometriose bedingt werden. Dafür sprechen zahlreiche spezifische endometriale Antigene, die nur in Endometriose-Endometrium gefunden wurden und die für die Produktion abnormaler Autoantikörper verantwortlich sind. Ferner sezerniert das Endometrium bei Endometriose verschiedene Proteine, die sich qualitativ und quantitativ von den Proteinen des normalen Endometriums unterscheiden (151,120,169). Auch der Nachweis der C-19 Aromatase, die im normalen Endometrium nicht vorkommt, und ihre Aktivitätssteigerung durch PGE₂ (118,119) passen in das Bild der autonomen Proliferationssteigerung des Endometriums an ektopter Lokalisation. Andere Daten lassen vermuten, dass die endometrialen Zellen bei Endometrioseerkrankung nicht nur die Immunantwort des Organismus modifizieren, sondern sie vielmehr zu ihrem eigenen Vorteil umwandeln. Chemotaktische Substanzen wie z. B. Komplementfaktoren, die Makrophagen und Lymphozyten anlocken, werden vermehrt sezerniert, wodurch die Zahl der

Lymphozyten im Stroma von Endometrioseherden zunimmt (74). Während Lymphozyten (in der Zellkultur) die Proliferation von normalem Endometrium hemmen, führen sie bei Endometriose zu einer gesteigerten Proliferation (15).

3. Klinik der Endometriose

3.1. Epidemiologie

Die Endometriose, nach dem Uterus myomatosus die häufigste gutartige gynäkologische Erkrankung (134), ist eine der wesentlichen Problemerkran­kungen für den Gynäkologen in Klinik und Praxis. Sie stellt ein immer noch vielfach unterschätztes Problem von enormer medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz dar (142). Das typische Alter, in dem die Endometriose festgestellt wird, liegt zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr (104,79). Exakte Zahlenangabe hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz fehlen, wobei die Evaluierung einer annähernd korrekten Zahl schwierig ist, da die meisten Untersuchungen ein selektioniertes Patientengut aufweisen. In wichtigen Studien wurde an unselektioniertem weiblichem Patientengut eine Prävalenz in der Größenordnung von 7-10% errechnet (175).

Diese Rate erhöht sich auf 20-80% im Kollektiv infertiler Frauen (63,127,97,79).

Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchbeschwerden liegen die Angaben über das Vorliegen einer Endometriose zwischen 15 und 80% (97,29).

Es wird immer wieder behauptet, dass die Frequenz der Endometriose während der letzten Jahre zugenommen habe (69). Dies dürfte im wesentlichen auf den häufigeren Einsatz der diagnostischen Laparoskopie bei zudem kontinuierlich verbesserter Technik zurückzuführen sein, wodurch auch sehr kleine Endometrioseläsionen entdeckt werden können (99). Darüber hinaus gibt es Berichte, dass bei laparoskopisch diagnostizierter Endometriose auch bei Biopsien, entnommen von Arealen mit makroskopisch unauffälligem Peritoneum, eine mikroskopische Endometriose in 13-15% nachgewiesen werden kann. Selbst bei laparoskopisch fehlendem Hinweis auf Endometriose gelang der mikroskopische Nachweis einer Endometriose in 6% der Biopsien (160,115). Andererseits ist ein echter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit auch nicht auszuschließen.

Ältere statistisch abgesicherte Untersuchungen ergaben keinen ethnischen Unterschied in der Prävalenz der Endometriose (96). Andererseits beschrieben Simpson und Mitarb. 1980

(153) eine familiäre Häufung der Endometriose. Das Erkrankungsrisiko der Nachkommen an Endometriose erkrankter Frauen wurde in der Untersuchung mit 7% angegeben, während es im Kontrollkollektiv lediglich zwischen 1 und 3% lag. Missmer und Mitarb. wiesen 2004 (104) nach, dass kaukasische Frauen eine höhere

Erkrankungsrate aufweisen als afrikanische Frauen. Trotz der zunehmenden Hinweise auf eine genetische Komponente ist das genaue Vererbungsmodell unklar. Es ist jedoch heute eine Reihe von Genen mit spezifischen Mutationen oder Polymorphismen bekannt, welche als Risikofaktoren für Endometriose anzusehen sind (68). Des Weiteren wird die Endometriose durch Umweltfaktoren beeinflusst (68,104).

Von Bedeutung ist jedoch die Prävalenz der Endometriose, bei der von einer Erkrankung gesprochen werden kann. Dies ist nach Audebert und Mitarb.(6) nicht beim alleinigen Auftreten von ektopem endometrialem Gewebe gegeben, sondern es bedarf darüber hinaus zusätzlicher Aktivitätszeichen wie typische Symptome oder Gewebsdestruktionen.

3.2. Diagnostik

Bei der Endometriose gibt es keine pathognomischen Symptome. Für die meisten Patientinnen stehen jedoch Schmerzen im Vordergrund. Diese sind häufig so stark ausgeprägt, dass die Bewältigung normaler Aufgaben im Arbeitsleben oder Haushalt beeinträchtigt oder gar unmöglich gemacht wird.

Das häufigste Symptom ist die sekundäre Dysmenorrhoe, welche meist bereits einige Tage vor der Blutung einsetzt. Weitere wesentliche Symptome sind azyklische Unterbauchbeschwerden und Dyspareunie, seltener Dysdefäkation oder Dysurie. Bei ca. der Hälfte der Endometriosepatientinnen sind auch die reproduktiven Fähigkeiten eingeschränkt.

Trotz der teilweise massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität benötigt es 3-10 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome bis endlich die gesicherte Diagnose Endometriose gestellt ist (41,149,22).

Im Vordergrund der Diagnosefindung steht eine sorgfältige Anamnese, da der Wert der körperlichen Untersuchung begrenzt ist. Am ehesten richtungsweisend sind palpable Knötchen oder eine ausgeprägte Druckempfindlichkeit im Bereich des Douglas-Raumes.

Die Sonographie liefert nur indirekte Hinweise auf eine Endometriose, da sich Verwachsungen und Endometrioseherde mit Ausnahme der Endometriosecysten im Bereich der Ovarien mit diesem Verfahren meist nicht nachweisen lassen. Für Endometriome beträgt nach Duleba (46) bei der transvaginalen Sonographie die Sensitivität 83% und die Spezifität 98%. Die Computertomographie ist in der

Diagnostik der Endometriose ohne Bedeutung, die Magnetresonanztomographie allein bei tiefen Endometriosen (85) oder bei ovariellen Endometriosezysten (161).

Weil die histologisch gesicherte Diagnose Endometriose ein chirurgisches Verfahren erfordert, wurde intensiv nach weiteren einfachen nichtinvasiven Alternativen geforscht. Die Hoffnung auf Laborparameter mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zum Ausschluß oder Nachweis einer Endometriose haben sich bis heute nicht erfüllt. So hat sich der CA 125-Serumspiegel als der am meisten überprüfte Laborparameter hinsichtlich der Bedeutung als Screening-Test nicht durchsetzen können, finden sich bei peritonealen Reizungen unterschiedlichster Genese bei einem Teil dieser Patientinnen ebenso erhöhte Werte wie bei vielen Endometriosepatientinnen (33,86), wiewohl seine Aussagekraft nach Mol und Mitarb. bei höhergradigen Endometriosestadien besser ist als bei milden Endometrioseformen (108). Darüberhinaus wiesen Koninckx und Mitarb. 1992 (86) nach, dass die CA 125-Serumspiegel zyklusabhängig sind mit ansteigender Konzentration zur späten Lutealphase. Keinen Nutzen zur besseren Diagnosefindung bei Endometriomen hat nach Guerriero und Mitarb. (60) der kombinierte Einsatz des CA 125-Serumspiegels mit der Transvaginalsonographie.

Die Diagnosestellung der Endometriose erfolgt deshalb in erster Linie im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie, in deren Verlauf aus makroskopischer Sicht eine Einschätzung des Schweregrades sowie eine eingeschränkte Aussage über die biologische Aktivität gegeben werden kann, d.h., über Progression oder Persistenz der Läsionen (101).

3.3. Therapie

Voraussetzung für die Therapie der Endometriose ist zunächst, dass trotz des Fehlens pathognomischer Symptome der ambulant betreuende Arzt bei therapieresistenten Erkrankungen im kleinen Becken an die Möglichkeit einer Endometriose denkt und die Indikation zur Laparoskopie stellt. Mögliche Fehldiagnosen bei Endometriose sind:

1. Metrorrhagien
2. psychosexuelle Beschwerden, Dyspareunie
3. Pelviopathia spastica, Allen Masters Syndrom
4. funktionelle Sterilität, unerklärbare Sterilität
5. subakut – chronische Adnexitis

6. Appendizitis

Wird im Gefolge einer operativen Abklärung die Diagnose Endometriose gestellt, ist es neben der histologischen Sicherung zwingend erforderlich Aussagen über Schweregrad, Lokalisation und makroskopisches Erscheinungsbild zu machen. Die morphologische Untersuchung grenzt nicht nur mögliche Fehldiagnosen wie eingeblutete Funktionszysten, Hämangiome und Serosacysten ab, sondern liefert Informationen über die Aktivität der Endometriose. Nur so können Therapieempfehlungen gegeben werden, die die individuelle Situation der Patientin, ihr Alter, ihre reproduktiven Erwartungen, ihre Schmerzsymptomatik und evtl. assoziierte gynäkologische Erkrankungen berücksichtigt.

Die Therapie der Endometriose zielt darauf ab, Endometrioseherde und damit Symptome zu beseitigen. Dies ist auf chirurgischem und medikamentösem Wege oder durch Kombination von beidem möglich.

Die Erkenntnis, dass die Endometriose eine vom Östrogenstimulus abhängige Erkrankung ist und im Regelfall der Menstruation bedarf, stellt die Grundlage für jede Hormontherapie dar. Sie beruht auf der Beobachtung, dass sich Endometriose während einer Amenorrhoe – besonders nach einer Schwangerschaft – bessert oder gänzlich zurückbildet. In den letzten 3-4 Dekaden wurden hierfür Gestagene eingesetzt. Die pathophysiologischen Mechanismen der Gestagenwirkung auf Endometrioseherde sind unklar. Einerseits können in den Endometrioseimplantaten nur geringe Konzentrationen von Gestagenrezeptoren nachgewiesen werden (71,13) – so dass keine direkten Wirkungen auftreten dürften – andererseits sind Gestagene offensichtlich in der Lage, nach Ovariectomie eine Endometriose stimulierend zu beeinflussen (38). Die kontinuierliche Behandlung mit Gestagenen führt zu einem Zustand mit hypergestagenen, hypoöstrogenen Spiegel. Dies verursacht am Endometrium eine Dezidualisierung, die allerdings in Endometrioseherden nicht oder nur unvollständig erreicht wird. Die Wirksamkeit einer oralen niedrig dosierten Gestagentherapie wurde in mehreren Studien beschrieben. So wird die Besserungsrate für die subjektive Symptomatik zwischen 50 und 100% angegeben (177,106). Das völlige Verschwinden der Endometrioseherde wird meist mit ca. 60-70% in den günstigen Stadien I und II erreicht, wobei eine Dosisabhängigkeit aufgezeigt werden konnte (177), jedoch ist die Rezidivrate hoch (89,73). Erst durch hochdosierte Gestagenapplikation werden Behandlungsergebnisse erzielt, die mit Danazol vergleichbar sind (159). Zwar sind die

niedrig dosierten Gestagentherapien – im Gegensatz zur Hochdosisbehandlung – mit wenig Nebenwirkungen verbunden, jedoch Flüssigkeitsretention bedingte Gewichtszunahmen sowie häufig lästige Schmier- und Zwischenblutungen führen oft zum Behandlungsabbruch.

Die zweite mögliche medikamentöse Therapieoption besteht in der Gabe von Danazol. Der genaue Wirkungsmechanismus der Substanz und seiner Metaboliten ist noch nicht detailliert geklärt. Zentrale Effekte auf hypophysär-hypothalamischer Ebene, suppressive Wirkungen auf Enzymsysteme der ovariellen Granulosazellen, direkte Einflüsse auf Endometrium und möglicherweise Endometriose über Rezeptormechanismen sowie indirekte Einflüsse über den Androgenstoffwechsel sind gesichert. Diese unterschiedlichen Mechanismen addieren sich zu einer effektiven Unterdrückung der Endometriose und ihrer Beschwerden (146).

So bessern sich die subjektiven Symptome bei 66-100% der Patientinnen (39,11,59). Wurde der Therapieeffekt laparoskopisch kontrolliert, so konnte in über 70% eine vollständige Abheilung oder Regression der Herde nachgewiesen (11,59). Die Rezidivraten schwankten zwischen 29 und 51% (39,109). Frequenz und Intensität der berichteten Nebenwirkungen variieren erheblich und sind im Wesentlichen auf die androgenen und anabolen Eigenschaften des Danazols zurückzuführen. Hirsutismus, Seborrhoe und Akne müssen kosmetisch behandelt werden und sind nach Absetzen der Therapie ebenso reversibel wie Veränderungen des Lipoproteinprofils mit signifikantem Absinken der HDL-Fraktion, welches für Stoffwechselgesunde klinisch nicht relevant ist, aber eine Kontraindikation für eine Langzeittherapie darstellt. Bedeutsam sind die seltenen aber irreversiblen Veränderungen der Stimmlage.

Eine wirksame Erweiterung des Therapiespektrums stellt der Einsatz der GnRH-Analoga dar. Dies sind synthetische, dem natürlichen GnRH analoge Polypeptide, welche allerdings in ihrer Wirkungsstärke und –dauer deutlich potenter sind, da ihr enzymatischer Abbau verzögert ist. Bei kontinuierlicher Verabreichung werden Follikelreifung und Ovarfunktion unterdrückt, so dass eine reversible, medikamentöse Kastration, eine pseudomenopausale Situation eintritt – ein isolierter medikamentös induzierter Hypoöstrogenismus. Hierdurch ergeben sich auch die typischen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, trockene Vagina mit Dyspareunie und Libidoverlust. Therapieabbrüche wegen der Symptome sind selten. Trotzdem ist auch diese Therapie nicht zur Langzeitbehandlung geeignet, denn es droht

bei längerem Östrogenentzug der Knochenmasseverlust. In der Literatur schwanken die Angaben hierzu zwischen 8% nach 6 Monaten und bis zu 50% nach einem Jahr (67,171). Mindern kann man diesen Verlust an Knochendichte wie auch die vasomotorischen und vaginalen Nebenwirkungen durch die sogenannte Add back-Therapie – einer niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Kombination zusätzlich zum GnRH-Analogen. Sie scheint die Wirksamkeit nicht negativ zu beeinflussen (51). Untersuchungen von Wheeler und Mitarb.(176), die GnRH-Analoga mit der vorherigen Standardtherapie der Endometriose, dem Danazol, verglichen haben, zeigen eine Äquipotenz beider Therapiemöglichkeiten bei deutlich unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren.

Untersuchungen von Reichel und Schweppe (135) zeigten, dass 54% aller Patientinnen eine Reduktion der Herde um mindestens 50% und 32% eine komplette Reduktion aufwiesen. Waller und Shaw wiesen 1993 (171) eine stadienabhängige Rezidivrate nach. Endometriosen im Stadium IV rezidierten früher als leichte Endometriosen und mit 74% nach 5 Jahren auch häufiger als diese mit 37%.

Chirurgische Maßnahmen spielen eine wesentliche Rolle in der Therapie der Endometriose.

Ziel einer chirurgischen Therapie ist es, Endometrioseherde, Endometriosezysten und Adhäsionen zu beseitigen und im kleinen Becken normale anatomische Verhältnisse herzustellen. Die offene Laparotomie war für derartige Eingriffe lange der Standardzugang, sei es für organerhaltende Maßnahmen oder auch für eine notwendige Hysterektomie mit oder ohne Entfernung der Adnexe. In den letzten Jahren hat die laparoskopische Chirurgie stark zugenommen und wird heute im Regelfall angewandt, insbesondere bei fertilitätserschützendem Vorgehen.

Die einzig sicher vor Rezidiven schützende Behandlungsmethode ist die Hysterektomie und bilaterale Adnexektomie zusammen mit der kompletten Resektion der Endometrioseherde. Dieses radikalchirurgische Vorgehen kommt heute nur noch ausnahmsweise in Betracht, wenn eine rezidivierende, schwerste Endometriose besteht, die Familienplanung abgeschlossen ist, ausgeprägte Beschwerden bestehen und die Patientin eine erneute konservative Operation oder medikamentöse Behandlung mit entsprechendem Rezidivrisiko ablehnt. Nicht durchgeführt werden sollte eine alleinige Hysterektomie unter Belassung der Adnexe, haben doch Hammond und Mitarb. 1976

(62) berichtet, dass es hiernach in 85% zu einem Rezidiv kommt, welches in einer Untersuchung von Namnoun und Mitarb. 1995 (113) bestätigt wurde.

Die operative Laparoskopie hat ihre Effektivität für minimale bis schwere Endometriosestadien gezeigt. So erreichten nach Sutton und Mitarb. (157) 74% aller Patientinnen nach Resektion der Endometrioseherde eine Linderung der Schmerzen gegenüber 23% bei expektativem Management. Marcoux und Mitarb. (98) berichten von einer Schwangerschaftsrate von 30% nach 20 Wochen nach laparoskopischer Endometrioseresektion gegenüber 17% bei rein diagnostischer Laparoskopie in den Stadien I und II. Busacca und Mitarb. (24) wiesen im Stadium III-IV eine Schwangerschaftsrate von 57,5% nach 1 Jahr bei zuvor infertilen Frauen nach. Die Angaben hinsichtlich der Rezidivraten schwanken von 0% nach 6 Monaten bei schwerer Endometriose Stadium III-IV (24) über 19% nach 5 Jahren (131) und bei nicht stadienabhängigem Patientenkollektiv bis zu 40% nach 5 Jahren (174).

Die zur Zeit effektivste Behandlung einer makroskopisch und histologisch aktiven Endometriose besteht in der klassischen Drei-Phase-Therapie nach Semm unter Einsatz eines GnRH -Analogons in Depotform über 3 oder 6 Monate. So konnte Schweppe (147) für die Untergruppe symptomatischer Patientinnen mit Erkrankungen im Schweregrad I und II in einer entsprechend konzipierten Studie zeigen, dass die medikamentöse Behandlung mit einem GnRH-Agonisten über 6 Monate und nachfolgende Sanierung der einzeitigen laparoskopischen Sanierung überlegen ist. Bei sehr ausgedehnten Befunden und Kinderwunsch kann es sinnvoll sein, nach einem ersten Eingriff eine 3-bis-6-monatige medikamentöse Nachbehandlung anzuschließen. Typischerweise sind nach solch einer Nachbehandlung die anatomischen Veränderungen weniger ausgeprägt als vor dem Ersteingriff, so dass bei einer dann durchgeführten Second-look-Laparoskopie größere Chancen bestehen, alle fertilitätsbeeinträchtigenden Adhäsionen zu lösen.

Als Ursache für die Schmerzentstehung wird vor allem eine Störung im Prostaglandinstoffwechsel vermutet. Im Uterus werden Prostaglandine vor allem vom Endometrium synthetisiert. Kurz vor Einsetzen der Menstruation steigt besonders die PGF₂-alpha -Konzentration deutlich an. Diese erhöhten Spiegel führen zu pathologischen Uteruskontraktionen mit hohen Druckwerten, Vasokonstriktion mit Ischämie oder Hypoxie und konsekutiv zum Schmerz. Die Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) spielt eine

wichtige Rolle in der symptomatischen Behandlung der Dysmenorrhoe, dem häufigsten Symptom der Endometriose (1). In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit der nichtsteroidalen Antirheumatika belegt (35,111). Das gebräuchlichste NSAR ist Ibuprofen, da es bei hoher Wirksamkeit bezüglich des Risikos schwerer Nebenwirkungen (Magen-Darm-Blutungen) die niedrigste Frequenz hat.

Alternative naturheilkundliche Therapieansätze bei Dysmenorrhoe sind Massagen (Muskel-, Reflexzonenmassage), Bäder (warme Sole-, Moor-, Fußbäder), Entspannungsmechanismen (autogenes Training, Yoga) sowie die traditionelle chinesische Medizin (58,173).

Die beste Behandlung von Endometriosezysten des Ovar wird heute sehr kontrovers diskutiert. Auf eine ausschließlich medikamentöse Therapie mit Danazol oder einem GnRH-Analogen spricht die Endometriose nur unzureichend an (129,107) – chirurgische Maßnahmen sind zur suffizienten Behandlung unabdingbar.

Die ultraschallgesteuerte transvaginale Punktion ist eine wenig invasive, sichere Möglichkeit wiederkehrende Endometriome zu behandeln. Unter der Vorstellung, dass bei Endometriosezysten das Gewebe der Innenauskleidung auf Grund eines zunehmenden Drucks atrophiert und sich auflöst, führten Chan und Mitarb. 2003 (31) diese Form der Behandlung durch. Es zeigte sich jedoch mit 83% nach 3 Monaten eine inakzeptabel hohe Rezidivrate. Auch die laparoskopisch durchgeführte alleinige Drainage der Zyste ist ineffektiv und führt zum schnellen Rezidiv, während die Drainage gefolgt von der Gabe eines GnRH-Analogons eine effektive Reduktion der Zystengröße und der Aktivität herbeiführt (43).

Umfangreiche vergleichende Studien haben gezeigt, dass die chirurgische Versorgung einer Endometriosezyste des Ovar durch Laparotomie und Laparoskopie vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Schwangerschaftsrate, Wiederkehr der Beschwerden und Rezidivrate aufweisen, so dass bei geringerer Traumatisierung und Hospitalisierungszeit die Laparoskopie allgemein als Goldstandard angesehen wird (27,44,158,75).

Verglichen werden somit hinsichtlich ihrer Effektivität zumeist nur die komplette laparoskopische Exzision der Zyste mit der Fenestrierung und anschließender Drainage und Ablatio der Zystenwand bipolar oder unter Verwendung des Lasers. Durch die medikamentöse Therapie vor der Second-look-Laparoskopie wird eine signifikante Reduktion des Durchmessers der Zyste und der Dicke der Zystenwand erreicht, was das

laparoskopische Management der Zysten erleichtert (44,129). Bei der Endometriosesanierung durch Vaporisation wird verhindert, dass gesundes Cortexgewebe mit den darin enthaltenen Oozyten wegen der oft schwierigen Mobilisation der Zystenwand vom originären Ovarialgewebe mit entfernt wird (178). Die Schwangerschaftsraten entsprachen in einer Untersuchung von Donnez und Mitarb. 2001 dem Kontrollkollektiv mit tubarer Sterilität (45). Im Gegensatz dazu wiesen Nargund und Mitarb. 1996 (114) trotz verschiedener Stimulationsprotokolle nach Zystektomie eine Verminderung der Eizellen nach und La Torre und Mitarb. berichteten 1998 (93) über eine Abnahme des arteriellen Blutflusses vom Ovar. Untersuchungen von Jones und Sutton (77) ergaben nach Laparoskopie mit Ablatio der Endometriose eine Schwangerschaftsrate von 39,5% nach einem Jahr, bei Donnez und Mitarb. (44) zeigte sich eine Schwangerschaftsrate von 51% sowie eine Rezidivrate von 8%.

Beretta und Mitarb. (12) berichten dagegen von höheren Schwangerschaftsraten nach Zystektomie (66%) als nach Drainage und bipolarer Koagulation (23,5%) und später wiederkehrenden Beschwerden, was in einer Untersuchung von Tokushige und Mitarb. (162) für Endometriosen der Stadien III und IV 2000 bestätigt wurde. Eine Untersuchung von Canis und Mitarb. (28) ergab keinen Unterschied in der Anzahl der zu gewinnenden Eizellen bei der In-Vitro-Fertilisation bei Patientinnen, die eine Zystektomie erhielten gegenüber Patientinnen mit tubarer Sterilität.

Tsai und Mitarb. führten 2004 (163) die Kombination von Laparoskopie und Minilaparotomie durch. Nach Adhäsioolyse erfolgt beim mobilisierbaren Ovar die Zystektomie extrakorporal nach Anlegen einer Minilaparotomie. Die Schwangerschaftsrate betrug nach 3 Jahren 51,2%, die Rezidivrate 4,7%.

4. Ziel der Arbeit

4.1 Fragestellung

Da eine ausreichende Korrelation zwischen Östrogen – und Progesteronrezeptorgehalt des Endometriosegewebes und der Ansprechrate auf eine hormonelle Therapie fehlt bzw. nicht nachweisbar ist, ist es weiterhin das Ausmaß der Endometriose sowie deren makroskopisches und mikroskopisches Erscheinungsbild als Ausdruck der Aktivität, welches zur Zeit das einzige Entscheidungskriterium über Nutzen und Dauer einer medikamentösen Therapie ausmacht.

Darüber hinaus sind die Angaben über die Höhe des Rezeptorgehalts sehr unterschiedlich und reichen für positive Östrogenrezeptoren von 30 – 86 Prozent und für positive Progesteronrezeptoren von 22 – 94 Prozent (81). Semiquantitative immunhistochemische Untersuchungsergebnisse zeigten hierbei keine Abweichungen von durch biochemische Untersuchungen erhobenen Daten (133).

Nach Schweppe zeigen histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen, dass oft verschiedene Differenzierungsstufen in ein und derselben Biopsie vorkommen und nur 50% aller Gewebeproben erreichen eine maximale Ausdifferenzierung, die dem des uterinen Endometrium entspricht (145).

Mit der Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 wurden die immunhistochemischen Untersuchungen über den Hormonrezeptorgehalt hinaus erweitert. MIB-1 stellt ein Antikörper – Äquivalent zum Proliferationsmarker Ki-67 dar (30), für welchen in umfangreichen Untersuchungen eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Ki-67 positiven Zellen und der Proliferationsaktivität maligner Tumore belegt ist (55,103). Gewonnen wurde der Klon MIB-1 durch Immunisierung mit bakteriell exprimiertem Ki-67. Er weist das nukleäre Antigen Ki-67 nach, das während des Zellzyklus in unterschiedlicher Intensität während der G1- und S-Phase, ebenso in der G2/M-Phase vorhanden ist. Ruhende G0-Zellen werden von diesem Antikörper nicht erkannt. Der Vorteil von MIB -1 gegenüber dem von Gerdes und Mitarb. 1983 (54) entwickelten Ki-67 ist, dass neben Schnellschnitten auch paraffineingebettetes Material verwendet werden kann.

Da die Endometriose eine Erkrankung mit Systemcharakter und hoher Rezidivneigung ist (147), wurden immunhistochemische Untersuchungen zur Beurteilung des Aktivitätszustandes der Endometriose durchgeführt und eine deutlichen Korrelation

zwischen der prätherapeutischen Anfärbung des Proliferationsmarkers MIB-1 und der posttherapeutischen Ansprechrate nachgewiesen (5).

Ziel dieser Arbeit war neben den bestehenden und bewährten Verfahren ein weiteres morphologisches Kriterium zur individuellen Behandlung zu entwickeln, das objektivierbar ist und damit vergleichbare Werte hinsichtlich der Aktivität der Endometriose liefert.

Folgende Fragestellungen sollten hierzu untersucht werden:

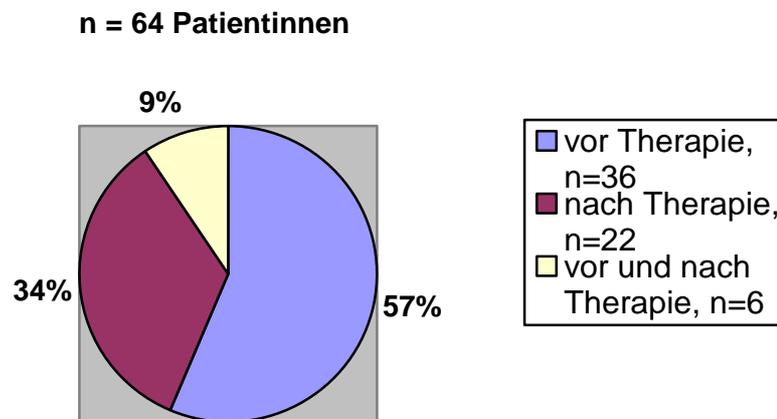
1. sind Endometriosezysten in Gefrierschnitttechnik vergleichbar sicher zu diagnostizieren wie in Paraffintechnik?
2. kann durch die Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 eine Aussage über die Aktivität der Endometriosezysten gemacht werden?
3. ist die unterschiedliche Aktivität ein prognostisches Kriterium für die Ansprechbarkeit der Herde auf eine medikamentöse Therapie?
4. Ist der Schnellschnitt in Kombination mit der Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 geeignet zur Planung einer individuellen Therapiestrategie?

4.2. Material und Methoden

4.2.1. Klinische Befunde

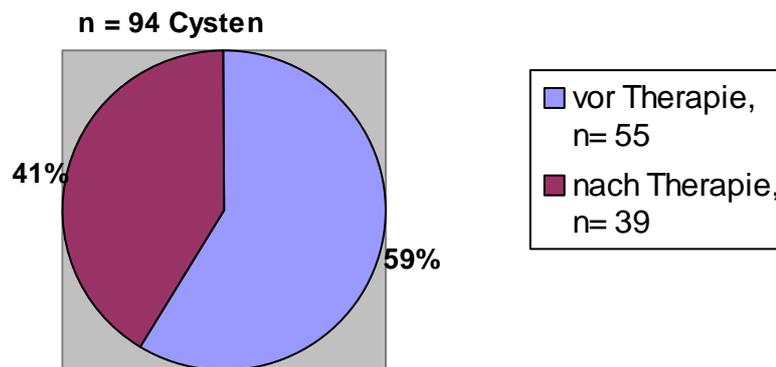
In der prospektiven Studie wurde 64 Patientinnen Gewebe von insgesamt 94 endometrioseverdächtigen Ovarialzysten entnommen. Dies erfolgte bei 36 Patientinnen im Rahmen einer First-look-Laparoskopie bei Verdacht einer Endometriose, bei 22 Patientinnen im Rahmen einer Second-look-Laparoskopie nach medikamentöser Therapie bei zuvor z. T. auswärts histologisch gesicherter Endometriose und bei 6 Patientinnen im Rahmen einer First-look-Laparoskopie unserer Klinik sowie der erforderlichen Second-look-Laparoskopie ebenfalls bei uns nach vorheriger Medikation.

Graphik 1 Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Therapiestatus



Die Graphik zeigt, dass mehr als die Hälfte aller Patientinnen prätherapeutisch untersucht wurde.

Graphik 2 Aufteilung der Zysten in Abhängigkeit vom Therapiestatus



Die Graphik zeigt, dass mehr als die Hälfte aller Zysten prätherapeutisch untersucht wurde.

Bei allen Patientinnen wurde intraoperativ zunächst eine repräsentative Zystenfenestrierung vorgenommen und hierzu ein ca. 2,0 x 2,0 cm großes Stück Zystenwand excidiert.

Dieses Gewebe wurde umgehend ins Schnellschnittlabor in unserer Klinik gebracht und dort ein 0,5 x 2,0 cm großer Streifen getrimmt, welcher der Schnellschnittuntersuchung (SS) zugeführt wurde, die vom Pathologen Stauch vorgenommen wurde. Das danach

verbliebene restliche Gewebe wurde in Paraffin eingebettet (P = G) und ebenfalls von Stauch beurteilt. Vom primär in Paraffin eingebetteten größeren Operationspräparat (P) wurden Serienschnitte angefertigt und Schweppe als Belegpräparate zur ausschließlichen Beurteilung zugeführt.

Des Weiteren erfolgte bei Vorhandensein weiterer endometrioseverdächtiger Herde im Bereich des Peritoneums hier die Entnahme einer oder mehrerer Proben für die zusätzliche Paraffineinbettung.

Nachfolgend erfolgte die Aufteilung der Patientendaten nach

- Altersverteilung
- OP-Indikation / Beschwerdesymptomatik
- Art und Dauer der medikamentösen Therapie vor Second-look-Laparoskopie
- Endometriosestadien / OP-Situs
- Histologische und immunhistologische Befunde des Pathologen

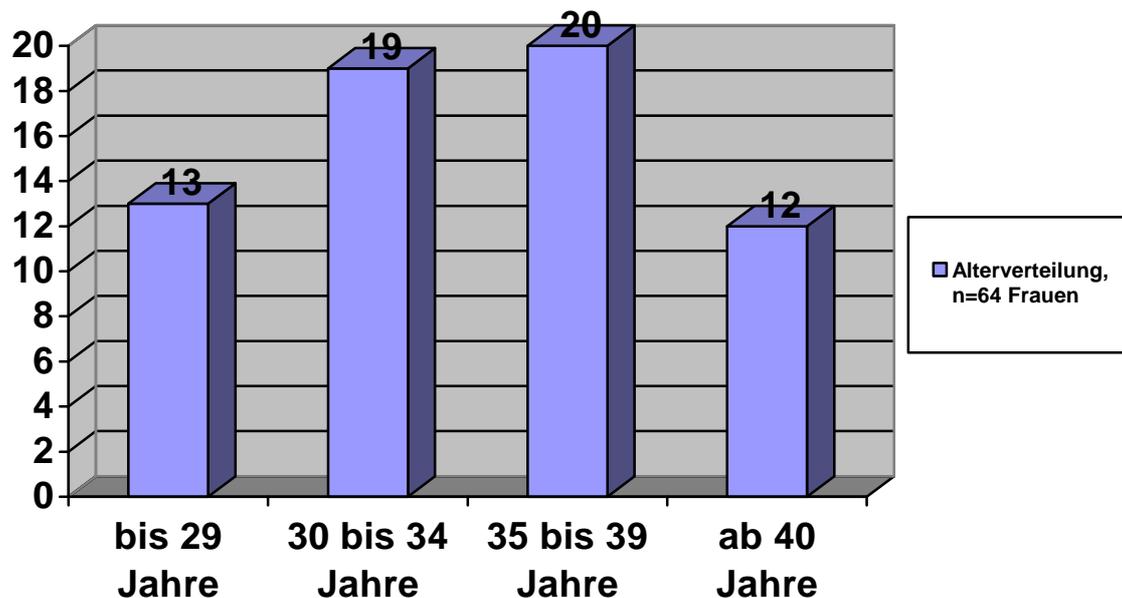
Bei 24 Patientinnen wurde während derselben Laparoskopie Gewebe von Zysten beider Ovarien und bei 6 Patientinnen sowohl bei der First-look-Laparoskopie als auch bei der Second-look-Laparoskopie entnommen.

4.2.2 Altersverteilung

Das Altersspektrum der Patientinnen reichte vom 23. bis zum 53. Lebensjahr.

Die präoperative Verdachtsdiagnose Endometriose wurde am häufigsten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr gestellt (60,9 %, n=39). 13 Frauen waren jünger als 30 Jahre (20,3 %), 12 Frauen 40 Jahre oder älter (18,8 %). Das Durchschnittsalter lag bei 34,7 Jahren.

Graphik 3 Altersverteilung der Patientinnen



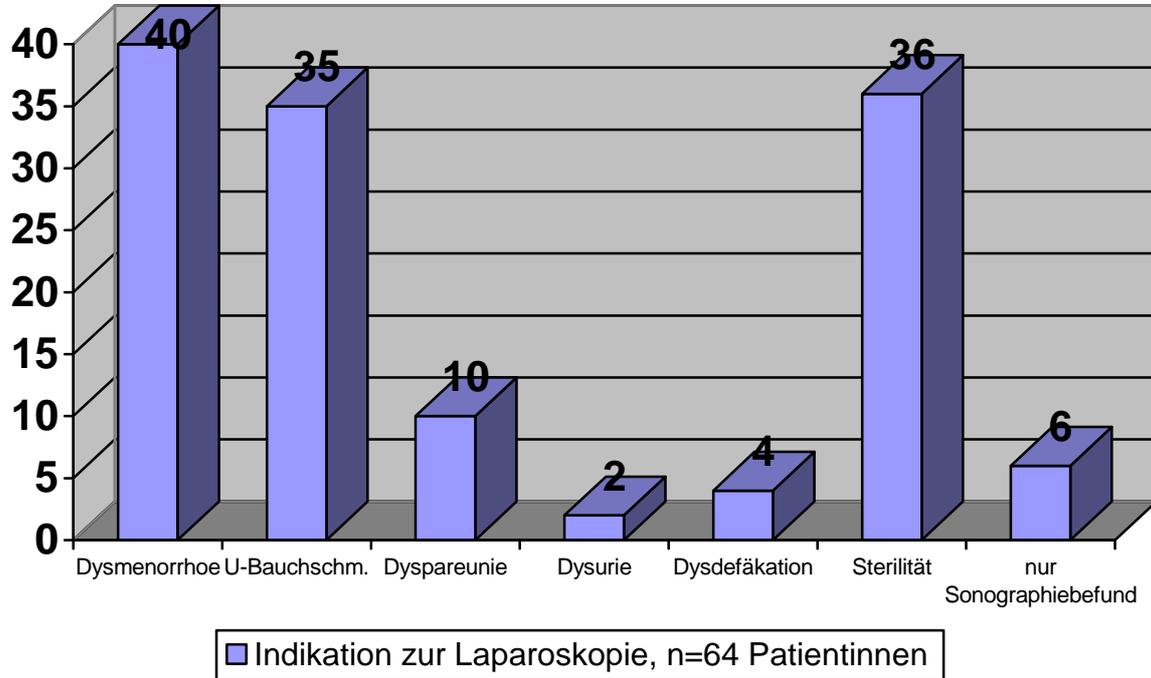
Die Graphik zeigt, dass die Mehrheit der Patientinnen zwischen 30 und 39 Jahre alt war.

4.2.3. OP-Indikation und Beschwerdesymptomatik

Mit sekundärer Dysmenorrhoe, Dysurie, Dysdefäkation, Dyspareunie und zyklischen wie azyklischen Unterbauchschmerzen spiegelte sich das typische Beschwerdebild der Endometriose als OP-Indikation wider. Sterilitätsproblematik allein oder vielfach in Kombination mit Beschwerden war ebenfalls häufig ein Grund zur Laparoskopie. Zumeist klagten die Patientinnen über mehrere Beschwerden. Von 36 Patientinnen, bei denen die Laparoskopie wegen primärer oder sekundärer Sterilität erfolgte, waren 4 Frauen (11,1 %) symptomfrei, während 32 Frauen (88,9 %) mindestens eines der oben angeführten Symptome aufwies. Bei 22 Patientinnen ohne Kinderwunsch war die Beschwerdesymptomatik der Grund zur Operation, 6 Frauen kamen ohne Beschwerden oder Kinderwunsch allein zur Abklärung eines Sonographiebefundes.

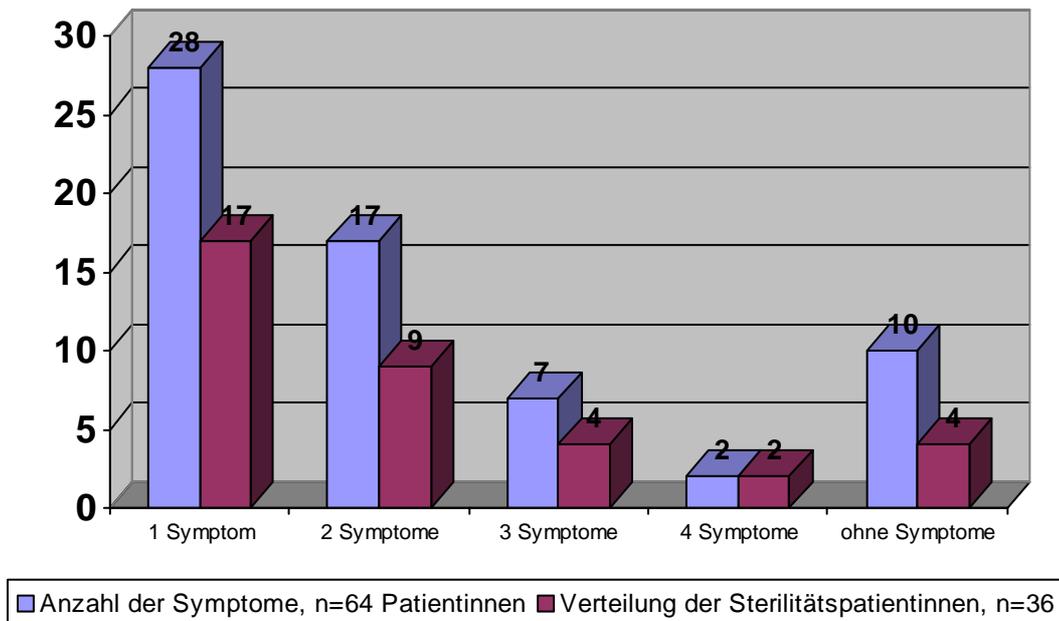
Im Einzelnen sind die Op-Indikationen aus den nachfolgenden Tabellen und Graphiken zu ersehen.

Graphik 4 Häufigkeit der Indikation zur Laparoskopie bei 64 Patientinnen



In dieser Graphik werden 100% auf Grund der Mehrfachsymptomatik überschritten.

Graphik 5 Anzahl der Symptome bei allen 64 Patientinnen und Anzahl der Symptome bei den 36 Sterilitätspatientinnen

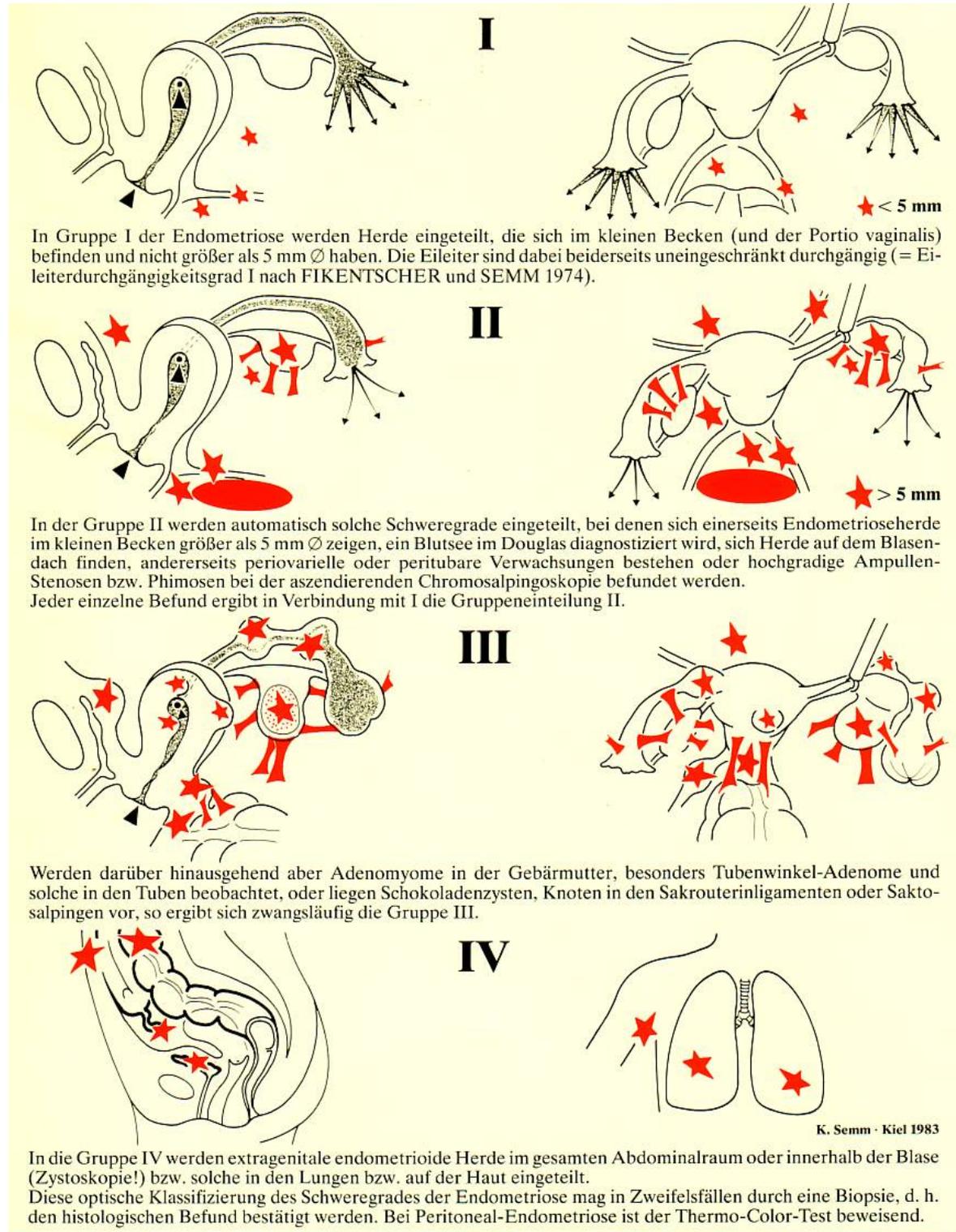


Die Graphik zeigt, dass die Mehrheit der Patientinnen ein oder zwei Symptome aufwies.

4.2.4. Endometriosestadien

Eine Einteilung der Endometriose nach standardisierten Kriterien ist zur Abschätzung der Prognose und zur Überprüfung des Therapieerfolges nützlich.

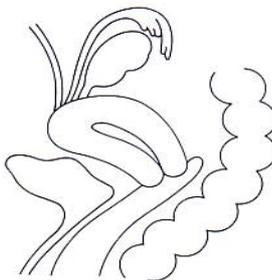
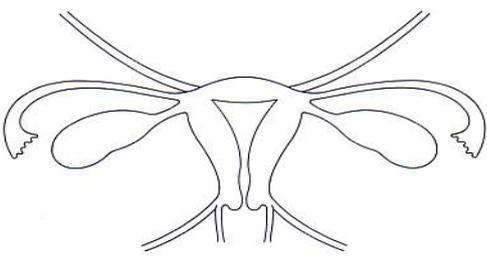
Abb. 5 Endoskopische – Endometriose – Classification



Gebräuchlich sind zur Zeit die Endoskopische – Endometriose – Classification (EEC) – (s.Abb.5) –nach Semm sowie die Einteilung der American Fertility Society (AFS) von 1979 in der 1985 revidierten Fassung (rAFS) – (s. Abb. 6) Die Klassifikation nach Semm bezieht

Abb.6 rAFS–Beurteilungsschema

Klassifikation der Endometriose (modifiziert nach der Klassifikation der American Fertility Society 1979/1985)					
Name	Vorname		Geburtsdatum		
Pelviskopie	Laparotomie		Operationsdatum		
Behandlungsempfehlung					
Prognose	Besonderheiten		Dokumentation		
		Stadium I (minimal)	1– 5 Punkte	Gesamtpunkte Endometriose	
		Stadium II (gering)	6– 15 Punkte	Gesamtpunkte Adhäsionen	
		Stadium III (mäßig)	16–40 Punkte	Gesamtpunkte AFS-Score	
		Stadium IV (schwer)	> 40 Punkte		
Peritoneum	Endometriose	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm	Punktzahl
	oberflächlich	1	2	4	
	tief	2	4	6	
Ovar	rechts oberflächlich	1	2	4	
	rechts tief	4	16	20	
	links oberflächlich	1	2	4	
	links tief	4	16	20	
					Gesamt-Endometriose-Implantat-Punkte
Douglasobliteration			teilweise	komplett	Punktzahl
			4	40	
Ovar	Adhäsionen	1/3	2/3	> 2/3 Einschluß	
	rechts zart	1	2	4	
	rechts dicht	4	8	16	
	links zart	1	2	4	
	links dicht	4	8	16	
Tube	rechts zart	1	2	4	
	rechts dicht	4*	8*	16	
	links zart	1	2	4	
	links dicht	4*	8*	16	
					Gesamt-Adhäsions-Punkte (einschl. Douglas)

*bei komplettem Tubenverschluß auf 16 Punkte erhöht

zwar alle auch extraperitoneal gelegenen Endometrioseherde mit ein, berücksichtigt aber die nicht zuletzt bei Sterilität oft bedeutsamen Verwachsungen nur unzureichend – eine Chromopertubation ist nicht Bestandteil dieser Klassifikation, während die modifizierte rAFS-Klassifikation zwar die Adhäsionen als relevante Sterilitätsfaktoren mitbeurteilt, dafür aber die extraperitoneale Endometriose außer Acht lässt, was zu einer Unterbewertung der Endometriose führt. Dieser Mangel wird durch die ergänzend entwickelte ENZIAN-Klassifikation der Stiftung Endometriose-Forschung ausgeglichen.

Abb.7: ENZIAN-Klassifikation

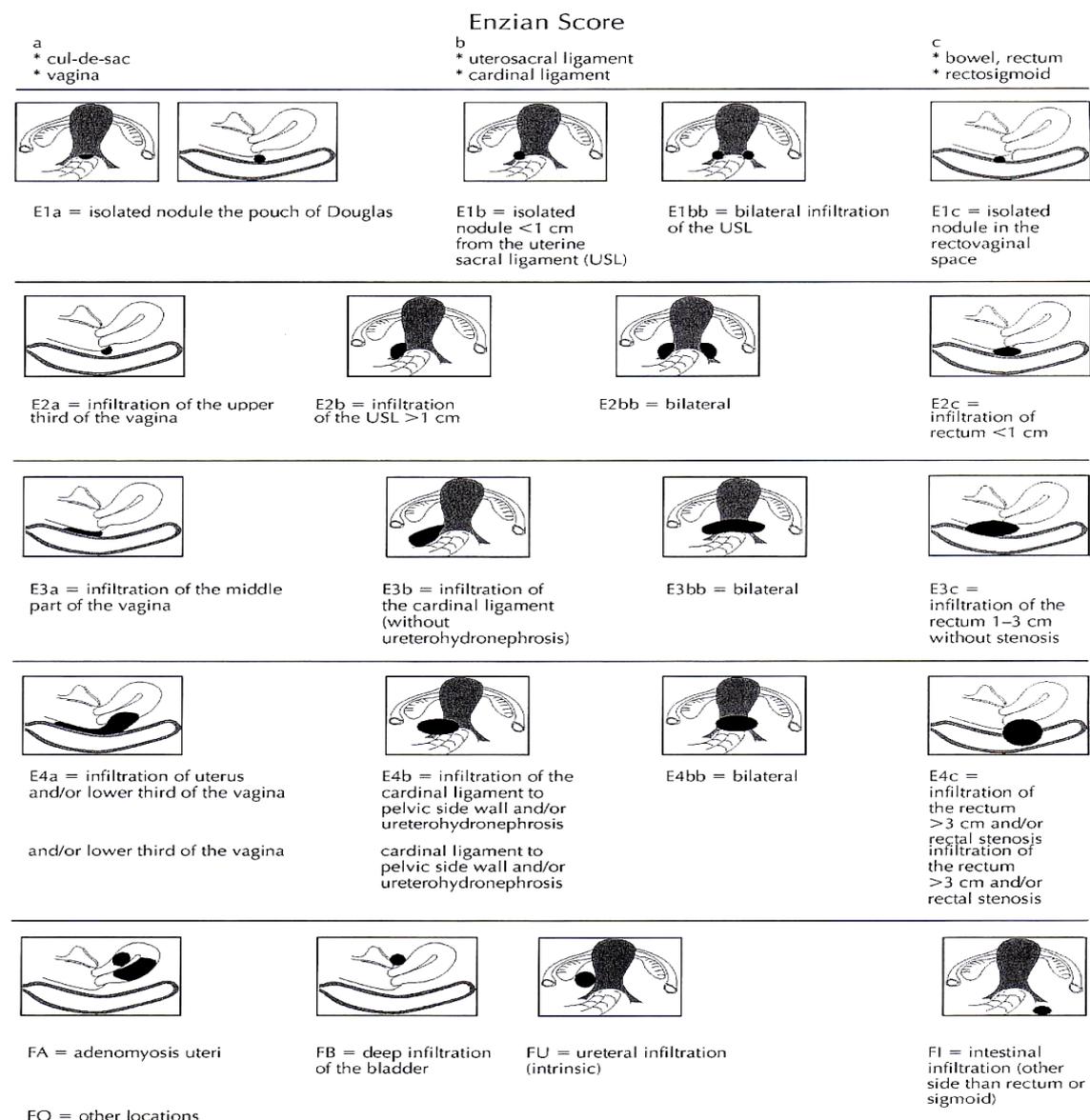


Abb. 4 ENZIAN-Score

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Einteilung nach der rAFS-Klassifikation. Es erfolgte hierzu bei der First-look-Laparoskopie wie auch bei der Second-look-Laparoskopie die genaue Inspektion des kleinen Beckens unter besonderer Berücksichtigung der Prädilektionsstellen Ovarien, Fossae ovaricae, Ligg. sacrouterinae, Douglas, Blasenumschlagsfalte sowie Uterus, Tuben, Ligg.latum und des gesamten Peritoneums auch außerhalb des kleinen Beckens.

Makroskopisch wurden Anzahl, Größe, Farbe und Konsistenz der Endometrioseherde beurteilt und bestehende Adhäsionen beschrieben.

4.2.5. Schnellschnittfärbung

Direkt nach der Entnahme des Gewebes der zystisch veränderten Ovarien wurde dieses in zwei Fraktionen geteilt.

Die eine Fraktion wurde in 4 % Formalin fixiert und ins Institut für Pathologie Aurich gebracht. – Standardpräparate wurden in HE-Färbung und PAS-Färbung angefertigt und als Referenzpräparat Schweppe zur Verfügung gestellt.

Die zweite Fraktion wurde direkt auf Eis gelagert und gelangte unmittelbar danach ins Schnellschnittlabor im Klinikum. Hier wurde ein 2,0 x 0,5 cm großer Streifen getrimmt und nach Swissrolltechnik durch flüssiges Kohlendioxid bei minus 70 Grad Celsius schockgefroren. Dieses gewährleistete, möglichst viele Areale der Zystenwand zu erfassen.

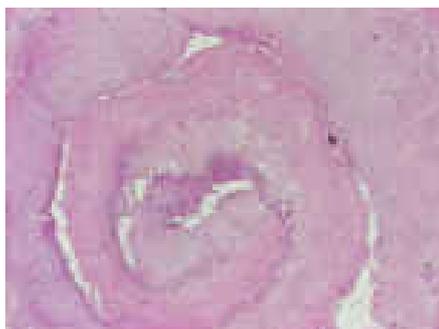


Abb. 8 Swissrolltechnik, HE-Färbung
Vergrößerung 4-fach

Es wurden fünf Mikron dicke Schnitte angefertigt. Diese wurden vor Ort im Klinikum der Giemsa-Schnellschnittfärbung sowie der MIB-1- und HE-Färbung im Institut für Pathologie Aurich zugeführt.

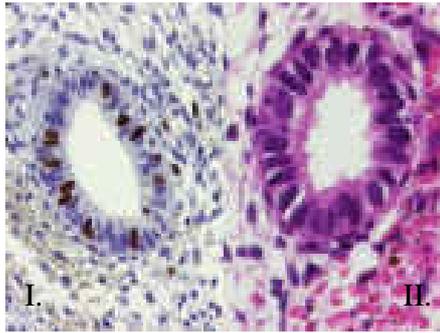


Abb. 9 Ovarialendometriose, Vergleich der Immunhistologie vs. konventionelle Histologie
 I. MIB-1-Färbung, 100-fache Vergrößerung
 II. HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung
 39-jährige Patientin, Erstdiagnose, vor Therapie, rAFS IV

Nunmehr wurden aufsteigend von Lupen- bis 200-facher mikroskopischer Vergrößerung gemeinsam mit dem Pathologen Stauch die Giemsa-Präparate durchgemustert, wobei die Bildübertragung via Telepathologie erfolgt.

Grundlage für mikroskopische Durchmusterung und Beschreibung der Präparate bildete die Histologie der eutopen Korpusschleimhaut. In Anlehnung an die von Schweppe beschriebenen Merkmale von Endometrioseherden gingen in diese Arbeit nur Biopsien als endometriosepositiv ein, welche endometriale Drüsen und zytogenes Stroma aufwiesen. Der alleinige Nachweis von Blutungsherden reichte zur Diagnosefindung nicht aus.

Abb. 10 Ausstattung der Telepathologiestation Labor Westerstede



Die Abbildung zeigt die Telepathologiestation mit Olympus BH2, CCD-Kamera Sony und PC und Bildschirm.

endometriosepositiv ein, welche endometriale Drüsen und zytogenes Stroma aufwiesen. Der alleinige Nachweis von Blutungsherden reichte zur Diagnosefindung nicht aus.

4.2.6. *Histomorphologische und immunhistochemische Untersuchungen*

Das in Formalin fixierte Gewebe von makroskopisch endometrioseverdächtigen Zysten wurde an das Institut für Pathologie in Aurich gesandt. Nach Einbettung in Paraffin wurden Stufenschnitte angefertigt. Für die histomorphologische Beurteilung durch Schweppe erfolgten die HE-Färbung sowie die PAS-Färbung. Grundlage für die mikroskopische Durchmusterung und Beschreibung der Präparate bildete analog zur oben angeführten Giemsa-Schnellschnittfärbung die Histologie der eutopen Korpusschleimhaut. Anhand dieser Belegpräparate nahm Schweppe nicht nur die Unterscheidung endometriosepositiv oder endometriosenegativ vor, sondern es erfolgte darüber hinaus bei positivem Nachweis noch die Einteilung in aktive, inaktive oder nicht eindeutig zuzuordnende Endometriose nach histomorphologischen Kriterien. Die Kriterien sind:

Tabelle 6 Mikroskopische Aktivitätskriterien

für Drüsen

<i>aktiv</i>	<i>inaktiv</i>
endometroid	isthmoid, kubisch
hoch differenziert	niedrig differenziert
endokrin moduliert	nicht moduliert
Mitosen +++	Mitosen -/+
eutroph	atrophisch

für Stroma

<i>aktiv</i>	<i>inaktiv</i>
Ödem, Entzündung	kondensiert, Fibrose
Erythrozyten	Siderophagen
Kapillaren +++	Kapillaren-/+

Die Kriterien wurden vom 2.Mainzer Symposium Endokrinologie und Reproduktionsmedizin 2001 erarbeitet.

Die immunhistochemischen Untersuchungen erfolgten nach entsprechender Vorbehandlung der Paraffinschnitte. Die Bestimmung der Proliferationsrate der Zellen erfolgte mit Hilfe der immunhistochemischen Färbungsmethode mit dem Antikörper MIB-1 von Dako – nachfolgend dargestellt:

- . MIB-1 M7240 von Dako AK 1:25 verdünnt Vorbehandlung mit Citratpuffer
- . Nach der Vorbehandlung 3x spülen mit PBS-Puffer
- . Vorverdünnung der Ak (Kühlschrank)
- . Peroxidase blockieren: 100 ml Methanol + 2,5 ml Wasserstoffperoxid (H₂O₂) in die Küvetten geben, 30 min.
MIB-1 M7240 von Dako AK 1:25 verdünnt Vorbehandlung mit Citratpuffer
- . 3x spülen mit PBS
- . OT in eine feuchte Kammer legen, 100µl Primär-Ak aufpipettieren, vorsichtig über den OT verteilen, über Nacht bei 4°C in den Kühlschrank oder 1 Std. bei RT
- . 3x spülen mit Puffer
- . Sekundär-Ak auftropfen (100µl), 20-30 min. RT (feuchte Kammer)
- . 3x spülen mit Puffer
- . Streptavidin-Komplex auftropfen (100µl) 20-30 min RT (feuchte Kammer)
- . 3x spülen mit Puffer
- . Substrat ansetzen (HRP): 1000µl DAB-Puffer + 1 Tropfen Chromagon
- . 10-30 min. inkubieren
- . 3x spülen mit PBS-Puffer
- . 2x spülen mit A.d.
- . Gegenfärbung mit Hämatoxin 30 sec.
- . Leitungswasser gut spülen bis das Wasser klar ist, A.d.
- . HRP: aus Wasser aufsteigende ETOH-Reihe (1x 70%, 1x 96%, 3x 100%, 3x Xylol), eindecken mit Eukitt
- . AP: aus a. dest. Eindecken mit Glyceringelatine (Neufuchsin ist alkohollöslich)

Zur Bewertung der Aktivität der Endometrioseherde mittels des monoklonalen Antikörpers MIB – 1 erfolgte die Auszählung der Zellen, welche eine positive

Färbereaktion zeigten, in Prozent. Hierzu wurden bei endometrialen Drüsen in ausreichender Menge pro Präparat Zählungen an vier verschiedenen Stellen vorgenommen. Eine unterschiedliche Färbeintensität wurde nicht berücksichtigt.

Die Bewertung der Färbereaktion der Zellen mit dem Proliferationsmarker erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

Tabelle 7 Semiquantitative Auswertung der MIB-1-Färbung

<i>% der positiven Zellen</i>	<i>Score / Aktivität</i>
0	0 inaktiv
< 10	1 inaktiv
10-50	2 aktiv
> 50	3 aktiv

Die Auswertung ist semiquantitativ und erfolgte in 50-facher bis 200-facher Vergrößerung.

Eine getrennte immunhistochemische Auswertung des Proliferationsmarkers MIB-1 in endometrialer Drüsenstruktur und zytothemem Stroma erfolgte nicht, da Arndt (1999) bereits gezeigt hat, dass zwischen den Strukturen sowohl prä- als auch posttherapeutisch keine Markierungsunterschiede bestehen.

4.3. Ergebnisse

4.3.1 Klinische Befunde

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 64 Patientinnen, bei denen zwischen Januar 1995 und Januar 1997 in der Frauenklinik der Ammerland-Klinik GmbH in Westerstede insgesamt 70 Laparoskopien durchgeführt wurden. 42 Frauen kamen zur First-look-Laparoskopie und 28 Frauen kamen zur Second-look-Laparoskopie nach zuvor erfolgter medikamentöser Therapie über 6 Monate.

Die vorab durchgeführte Therapie bestand in 21 Fällen (75 %) aus der Applikation von GnRH- Analoga und in 7 Fällen (25 %) aus der Gabe von Danazol.

Die Frauen vor medikamentöser Therapie wiesen insgesamt 55 endometrioseverdächtige Zysten auf, wovon jeweils Proben der Untersuchung

zugeführt wurden, die Frauen nach medikamentöser Therapie ergaben 39 Proben von endometrioseverdächtigen Zysten.

Die 6 Patientinnen, die eine First- und Second-look-Laparoskopie hatten, wiesen vor der Therapie 6 Zysten und nach Therapie ebenfalls 6 Zysten auf. Nach pelviskopischen Messkriterien kam es durch die Therapie zu einer Volumenreduktion um 80 %.

4.3.2. Laparoskopische Befunde

4.3.2.1. Endometriosestadien

Die Stadieneinteilung der Endometriose erfolgte nach dem rAFS-Score.

Es lagen ausschließlich Endometriosen in den Stadien II – IV vor.

Da für die Studie das Vorhandensein einer Endometriosezyste Eingangsvoraussetzung war, schloss sich das Stadium rAFS I von vornherein aus. Bei 5 Laparoskopien war keine Endometriose nachweisbar.

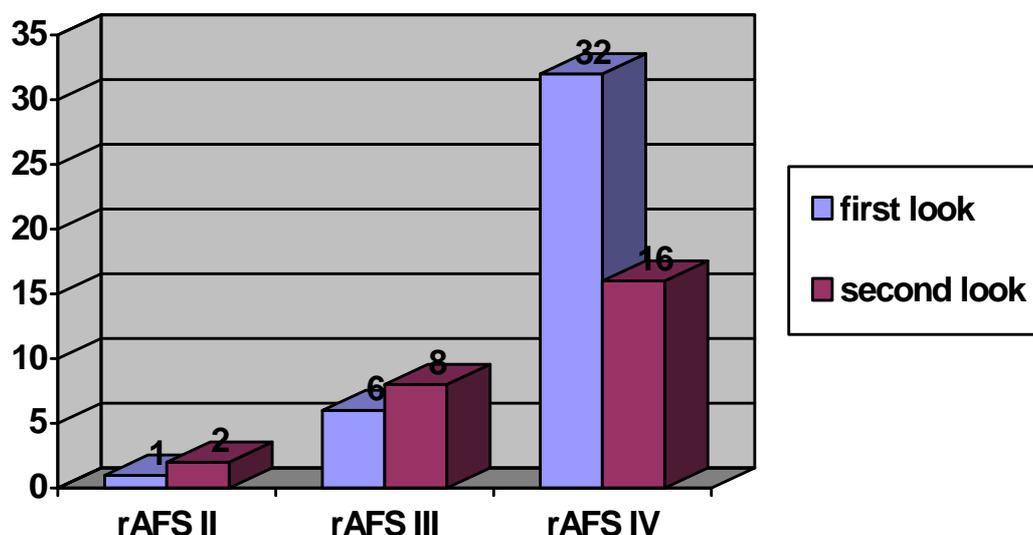
Bei den 42 Patientinnen, die zur First-look-Laparoskopie kamen, lagen Endometriosen in den Stadien II-IV vor. Davon trat das Stadium II in 1 Fall (2,4%), das Stadium III in 6 Fällen (14,3%) und das Stadium IV in 32 Fällen (76,2%) auf.

Bei den Patientinnen, die zur Second-look-Laparoskopie kamen, lagen ebenfalls Endometriosen in den Stadien II-IV vor. Davon trat das Stadium II in 2 Fällen (7,1%), das Stadium III in 8 Fällen (28,6%) und das Stadium IV in 16 Fällen (57,1%) auf.

Von den 70 Fällen mit klinischem Verdacht auf Endometriose konnte in 65 Fällen eine Endometriose nachgewiesen werden.

Der Vergleich vor und nach Therapie zeigte, dass alle Endometriosestadien auf eine Therapie ansprechen, wobei- wegen des großen Punktzahlbereichs innerhalb der Stadien- die Regression sich zum Teil nur innerhalb eines Stadiums bewegt.

Graphik 6 Endometriosestadien bei der First- und Second- look-Laparoskopie n=65



In 5 Fällen konnte keine Endometriose nachgewiesen werden.

4.3.2.2. Implantatpunkte

Bei der Einteilung nach dem rAFS-Score erfolgte zur Ermittlung des Stadiums die getrennte Vergabe von Punkten für Endometrioseimplantate und Adhäsionen.

Nur 3 der 94 endometrioseverdächtigen Zysten der Ovarien waren unter 1 cm (3,2 %), so dass die Schwierigkeit der kleinen Gewebeprobe weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Peritoneale Herde traten bei der Ermittlung der Punktzahl somit deutlich in den Hintergrund. Die Menge der Implantatpunkte reichte von 4 bis 52. Hierbei ergab sich folgende Aufteilung:

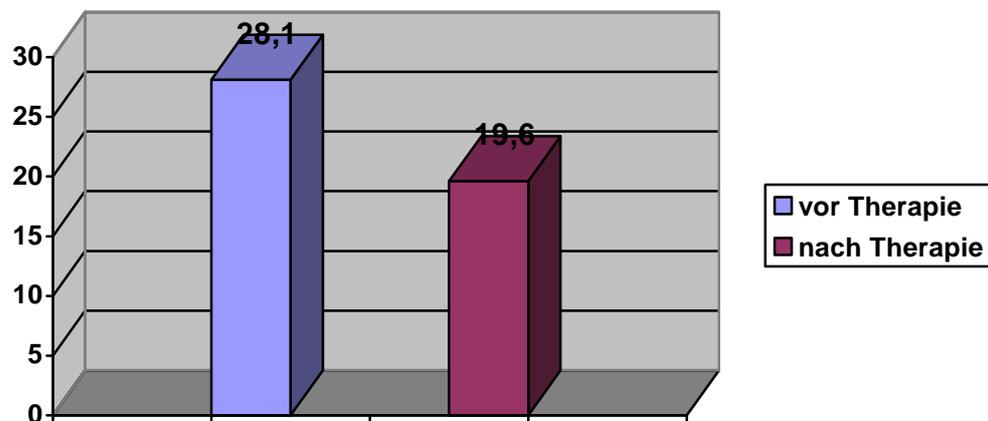
Tabelle 8 Verteilung der Patientinnen aufgeschlüsselt nach Implantatpunkten prä- und posttherapeutisch bei 65 Endometriosen

<i>Implantatpunkte</i>	<i>Gesamt</i>	<i>prae Th.</i>	<i>post Th.</i>
	n (%)	n (%)	n (%)
<5	3 (4,6%)	1 (2,6%)	2 (7,7%)
6-15	18 (27,7)	14 (35,9%)	4 (15,4%)
16-40	35 (53,8%)	18 (46,2%)	17 (65,4%)
über 40	9 (13,8%)	6 (15,3%)	3 (11,5%)

Bei 5 Laparoskopien war weder eine zystische Ovarialendometriose noch peritoneale Endometriose nachweisbar. Es wird deutlich, dass auf Grund der Studieneingangsvoraussetzung eine geringe Endometriose nur in 3 Fällen (4,6%) auftrat.

6 Patientinnen erschienen sowohl zur First- als auch Second-Look-Laparoskopie. Die folgende Graphik zeigt das Ansprechen der zystischen Ovarialendometriose auf die medikamentöse Therapie auf.

Graphik 7 Durchschnittliche Implantatpunkte vor und nach Therapie bei 6 Patientinnen



Die Graphik zeigt, der Rückgang der Implantatpunkte durch die medikamentöse Therapie 30,2% betrug.

Peritoneale Herde wurden ebenfalls untersucht. Dabei konnte bei den 70 Laparoskopien in 49 Fällen (75,4 %) eine Endometriose histologisch nachgewiesen werden, bei 16 Fällen (24,6 %) gelang der histologische Nachweis in den Peritonealproben nicht und 5 mal konnte keine endometrioseverdächtige peritoneale Gewebprobe entnommen werden.

4.3.2.3. Adhäsionspunkte

Die Verteilung der Adhäsionspunkte war weit gestreut. Sie reichte von 0 Punkten bis 104 Punkten, und zwar sowohl bei der First-look-Laparoskopie als auch bei der Second-look-Laparoskopie.

Aufgeschlüsselt ergibt sich folgende Verteilung:

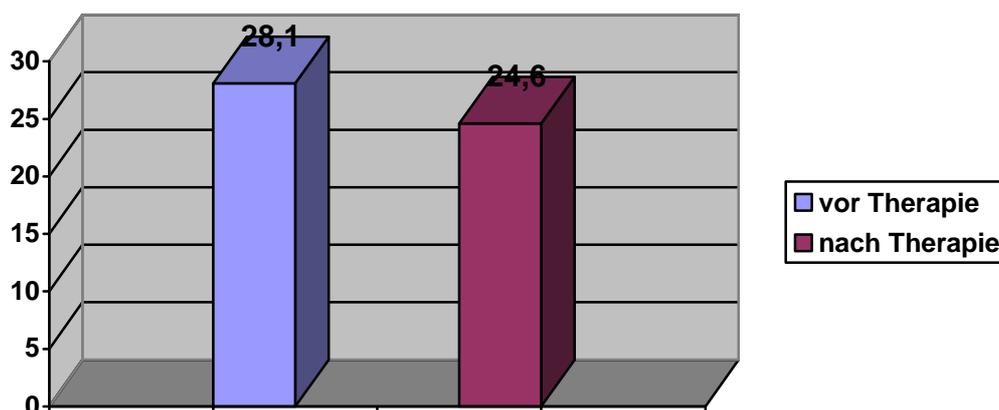
Tabelle 9 Verteilung der Patientinnen aufgeschlüsselt nach Adhäsionspunkten bei 65 gesicherten Endometriosen

<i>Punkte</i>	<i>gesamt</i>	<i>prae Th.</i>	<i>post Th.</i>
0 - 16	6 (9,2%)	3 (7,7%)	3 (11,5%)
17 - 40	32 (49,2%)	20 (51,3%)	12 (46,2%)
41 - 80	19 (29,2%)	11 (28,2%)	8 (30,8%)
> 80	8 (12,3%)	5 (12,8%)	3 (11,5%)

Die Tabelle zeigt prä- und posttherapeutisch eine breit gestreute Verteilung der Adhäsionspunkte.

Die folgende Graphik zeigt das Ansprechen der Adhäsionen auf die medikamentöse Therapie bei den 6 Patientinnen, die sowohl zur First- als auch Second-look-Laparoskopie erschienen.

Graphik 8 Durchschnittliche Adhäsionspunkte vor und nach Therapie bei 6 Patientinnen



Die Graphik zeigt den Rückgang der Adhäsionspunkte um 11,4%.

4.3.3. *Histomorphologische Befunde*

4.3.3.1. *Histomorphologische Befunde am Paraffinschnitt*

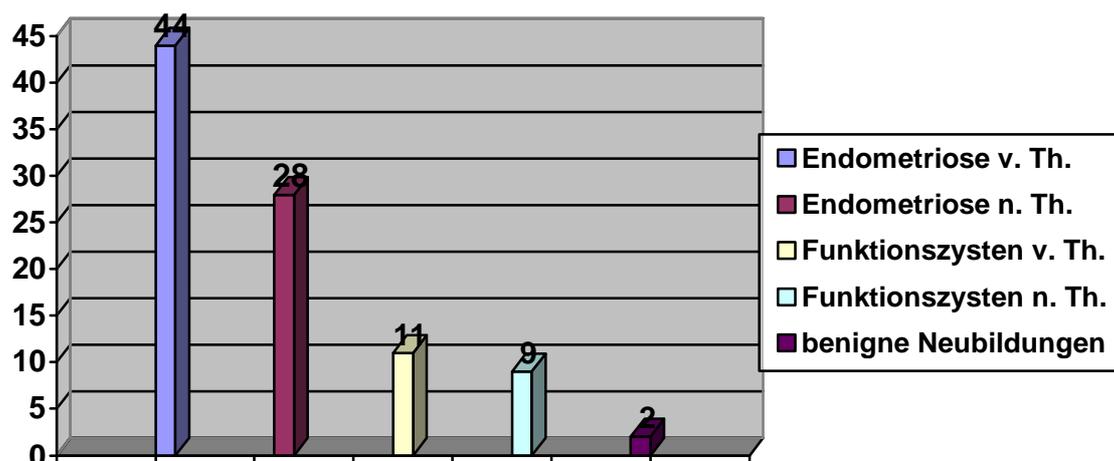
Wie bereits oben angeführt, wurden 64 Patientinnen im Rahmen einer First-look-Laparoskopie oder Second-look-Laparoskopie Gewebeproben von 94

endometrioseverdächtigen Zysten entnommen. In den Paraffinschnitten des Schnellschnittgewebes (P = G) wurde nach den weiter oben angeführten Nachweiskriterien in 53 Fällen (56,4 %) eine Ovarialendometriose diagnostiziert. Bei den übrigen 41 Proben (43,6 %) fehlten endometriale Drüsen und zytogenes Stroma. Im Gegensatz dazu wurde im Paraffinpräparat (P) bei 72 Gewebeproben (76,6 %) eine Ovarialendometriose nachgewiesen, während 22 Präparate (23,4 %) ohne Endometriosenachweis geblieben sind.

Im nachfolgenden wird sich, soweit nicht gesondert erwähnt, nur auf das Material bezogen, welches zuvor bei der Schnellschnittuntersuchung vorlag.

Die Aufschlüsselung zwischen vor und nach medikamentöser Therapie ergibt folgende Aufteilung:

Graphik 9 Verteilung der Ovarialzysten nach Morphologie und Therapiestatus P =G



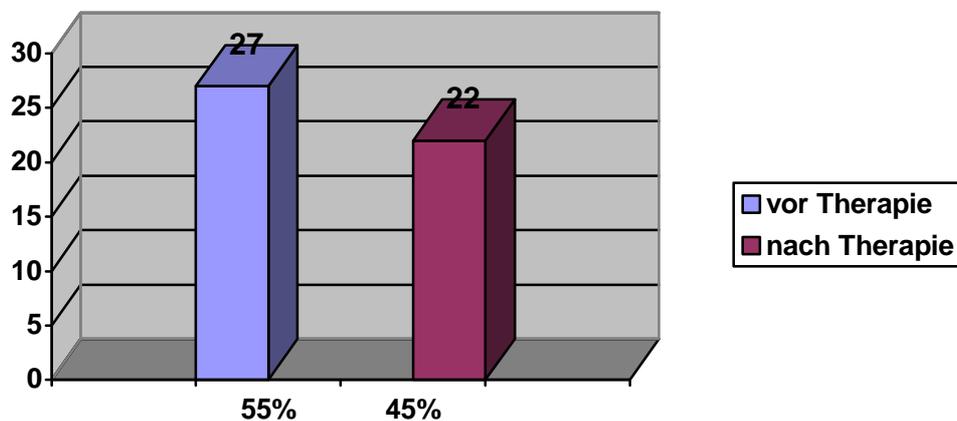
Die Graphik zeigt, dass über die Hälfte der nachgewiesenen Ovarialendometriosen prätherapeutisch gewonnen wurden. In 9 Fällen zeigten sich nach Therapie (4 mal Danazol 200-400mg und 5 mal GnRH-Analoga mit der letzten Injektion bis zu 6 Wochen zuvor) Funktionszysten. Hierzu passend waren bei diesen Patientinnen keine erniedrigten Estradiolspiegel zu messen.

39 mal wurden Gewebeproben von endometrioseverdächtigen Ovarialzysten nach einer medikamentösen Therapie entnommen. 33 hiervon entstammten Patientinnen, bei welchen zuvor auswärts die Diagnose Endometriose gestellt wurde. Lediglich sechs

Patientinnen erschienen sowohl zur First-look-Laparoskopie als auch zur Second-look-Laparoskopie in unserer Klinik.

Im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie wegen Endometrioseverdacht bestand auf Grund des endoskopischen Aspektes der Verdacht auf Peritonealendometriose 37 mal und konnte 27 mal histologisch verifiziert werden. Bei den posttherapeutischen Laparoskopien bestand endoskopisch makroskopisch 28 mal der Verdacht auf eine peristierende Peritonealendometriose- dies konnte 22 mal histologisch bestätigt werden. 5 mal ergab sich endoskopisch kein Hinweis auf Peritonealendometriose.

Graphik 10 Positiver Nachweis von Peritonealendometriose bei insgesamt 49 Laparoskopien in Abhängigkeit vom Therapiestatus



16 mal waren die entnommenen Peritonealproben endometriosenegativ.

Die Gewinnung der Gewebeproben von insgesamt 94 Ovarialzysten erfolgte im Rahmen von 70 Laparoskopien. Hierbei fanden sich wiederholt eingeblutete Funktionszysten neben einer Ovarialendometriose aber auch bilaterale Ovarialendometriosen.

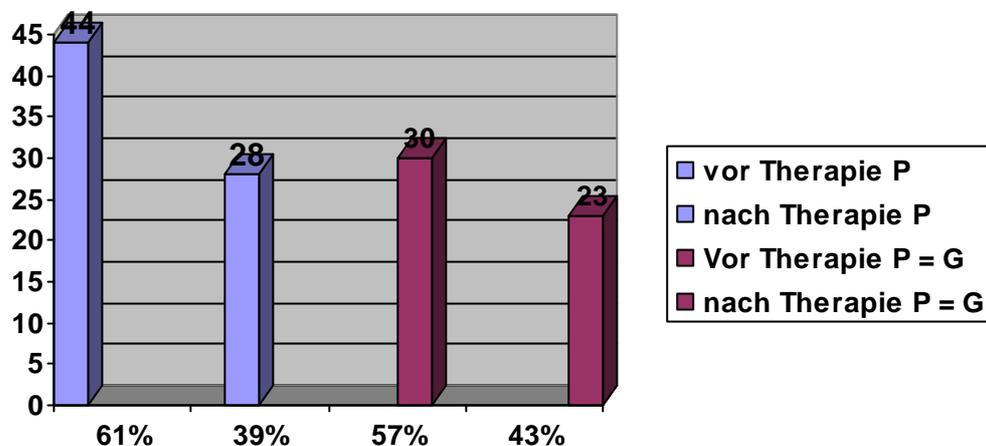
Tabelle 10 Ovarialzysten (P = G) und Vorkommen zusätzlicher Endometriose Lokalisationen bei 70 Laparoskopien

<i>Ovarialzyste</i>	<i>Peritoneal positiv</i>	<i>Peritoneal negativ</i>
Ovarialendometriose unilateral	21	14
Ovarialendometriose bilateral	7	2
Funktionszysten, Neubildungen	21	5

Die Tabelle zeigt, dass in 92,9% der Laparoskopien eine Endometriose nachgewiesen werden konnte.

Schewpe diagnostizierte 72 mal eine Ovarialendometriose . Die Verteilung der Ovarialendometriosen in der Paraffinhistologie P = G und P abhängig vom Therapiestatus war wie folgt:

Graphik 11 Diagnose Ovarialendometriose in der definitiven Histlogie P = G und P



Die Graphik zeigt ein vergleichbares Verteilungsmuster der prä- und posttherapeutisch nachgewiesenen Ovarialendometriosen in den definitiven Histologien P = G und P.

Nunmehr wurden die endometriosepositiven Präparate unterteilt hinsichtlich ihres Aktivitätsgrades anhand oben angeführter histomorphologischer Kriterien.

Tabelle 11 Aktivitätsgrad von 72 Endometriosen abhängig vom Therapiestatus (P)

<i>Zeitpunkt</i>	<i>gesamt</i>	<i>aktiv</i>	<i>inaktiv</i>
vor Therapie n= (%)	41 (100)	8 (19,5)	33 (80,5)
nach Therapie n= (%)	28 (100)	5 (17,9)	23 (82,1)

Drei Präparate waren nicht sicher einzuordnen.

4.3.3.2. Schnellschnitt

72 der 94 Ovarialbiopsien ergaben in der von Schweppe durchgeführten definitiven Paraffinhistologie (P) den positiven Nachweis einer Endometriose. In 22 Fällen ergab sich trotz des makroskopischen Verdachts einer Ovarialendometriose bei der Laparoskopie histologisch keine Endometriose, das heißt, der makroskopische Befund war falsch positiv in 23,4 % der Fälle. Die Histologie zeigte ein adultes zystisches Teratom, ein benignes muzinöses Kystom und 20 mal eingeblutete Funktionszysten.

Unabhängig von der Art der medikamentösen Endometriosetherapie ergaben Paraffinhistologie (P = G) und Schnellschnittuntersuchung 67 mal (71,3 %) konkordante Befunde. 27 mal (28,7 %) wichen die Ergebnisse voneinander ab, wobei die Schnellschnittuntersuchung 20 mal ein falsch negatives Ergebnis zeigte und 7 mal wohl auf Grund der besonderen Rollentechnik Endometriosen entdeckt wurden, welche in der Paraffinhistologie P = G nicht aufgefunden wurde.

In 33 Fällen waren Schnellschnitt und definitive Histologie (P = G) im Nachweis einer Endometriose identisch. In 20 Fällen war der Schnellschnitt zwar negativ, jedoch zeigte die Paraffinhistologie (P = G) Endometriose.

Im Einzelnen ergab sich unter Berücksichtigung vor / nach Therapie folgende Aufteilung:

Tabelle12 Konkordanz Schnellschnittbefund zur definitiven Histologie P = G

<i>Beurteilung</i>	<i>vor Therapie</i>	<i>nach Therapie</i>	<i>Gesamt</i>
DH+ SS+	20	13	33
DH+ SS-	10	10	20
DH- SS-	22	12	34
DH- SS+	3	4	7

DH = Definitive Histologie SS = Schnellschnitthistologie

In 74 % der diskrepanten Befunde war eine in der definitiven Histologie P = G nachgewiesene Ovarialendometriose im Schnellschnitt nicht zu erkennen. In 26 % waren die Endometriosen lediglich im Schnellschnitt nachzuweisen und nachträglich in der definitiven Histologie vom Schnellschnittmaterial nicht mehr. Die diskrepanten Befunde waren unabhängig vom Therapiestatus verteilt.

4.3.4. Immunhistochemische Befunde

Bei den Gewebeproben, bei denen bei der Schnellschnittuntersuchung und der Paraffinhistologie P = G eine Endometriose verifiziert werden konnte, erfolgte die Färbung mit dem Proliferationsmarker MIB-1. Es standen somit 33 Präparate zur Verfügung.

Da nur Proben von Ovarialzysten der Untersuchung zugeführt wurden und sich somit das Problem der kleinen (Peritoneal-) Probe nicht stellte, konnten bei allen Präparaten mehrere drüsige Areale aufgefunden werden, wo dann bis zu 10 x 100 Zellen ausgezählt wurden.

4.3.4.1. Prätherapeutische immunhistochemische Bestimmung der proliferativen Zellen mittels MIB-1

Bei den 20 zur Verfügung stehenden prätherapeutischen Biopsien waren lediglich 4 Präparate vorhanden, denen auf Grund des Fehlens jeglicher Kernfärbung durch den Proliferationsmarker MIB-1 der immunreaktive Score 0 zugeordnet wurde.



Abb.11
Ovarialendometriose, Vergleich der Immunhistologie vs. konventionelle Histologie
I. MIB-1-Färbung, 50-fache Vergrößerung
II. HE-Färbung, 50-fache Vergrößerung
41-jährige Patientin, Erstdiagnose, vor Therapie
rAFS IV

Bei 5 Präparaten zeigte sich ein ausgesprochen heterogenes Muster der Zellkernanfärbung – ausgesprochen aktive Drüsenareale kamen im selben Präparat neben vollkommen inaktiven Drüsenarealen zur Darstellung. 4 Präparate bewegten sich in dem Ausmaß der MIB-1-Färbung zwischen den immunreaktiven Scores 0-2, 1 Präparat zwischen 1-3. In einem Präparat reichte die Spanne der angefärbten Zellen in unterschiedlichen Drüsenarealen von 0-28%, im nächsten von 6-56%. Ebenso fanden

sich jedoch auch Präparate, bei denen die Drüsenareale ein recht gleichförmiges Ausmaß der MIB-1-Färbung aufwiesen. 11 Präparate wiesen MIB-1 angefarbte Drüsenstrukturen, die sich innerhalb der Scores 0 und 1 bewegten.

Der Mittelwert der angefarbten Zellen betrug 5,0 % – die Standardabweichung 6,0 %.

4.3.4.2. *Posttherapeutische immunhistochemische Bestimmung der proliferativen Zellen mittels MIB-1*

Bei den 13 posttherapeutischen Präparaten zeigte sich eine Spanne der angefarbten Zellen von 0-13 %. 4 Präparate wurden dem immunreaktiven Score 0 zugeordnet, 7 Präparate bewegten sich innerhalb der Scores 0 und 1 und 2 Präparate bewegten sich innerhalb der Scores 0-2 und zeigten hierbei ein mäßig heterogenes Expressionsmuster.



Abb. 12 Ovarialendometriose, MIB-1-Färbung, 50-fache Vergrößerung. 39-jährige Patientin, 1. Rezidiv, Z. n. 6 Monaten GnRH-Therapie, rAFS IV

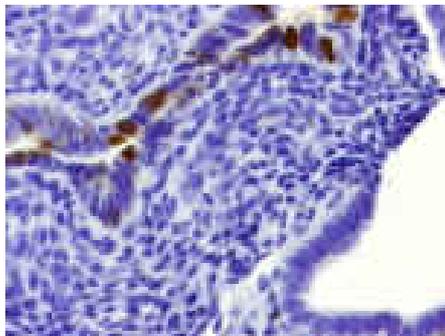
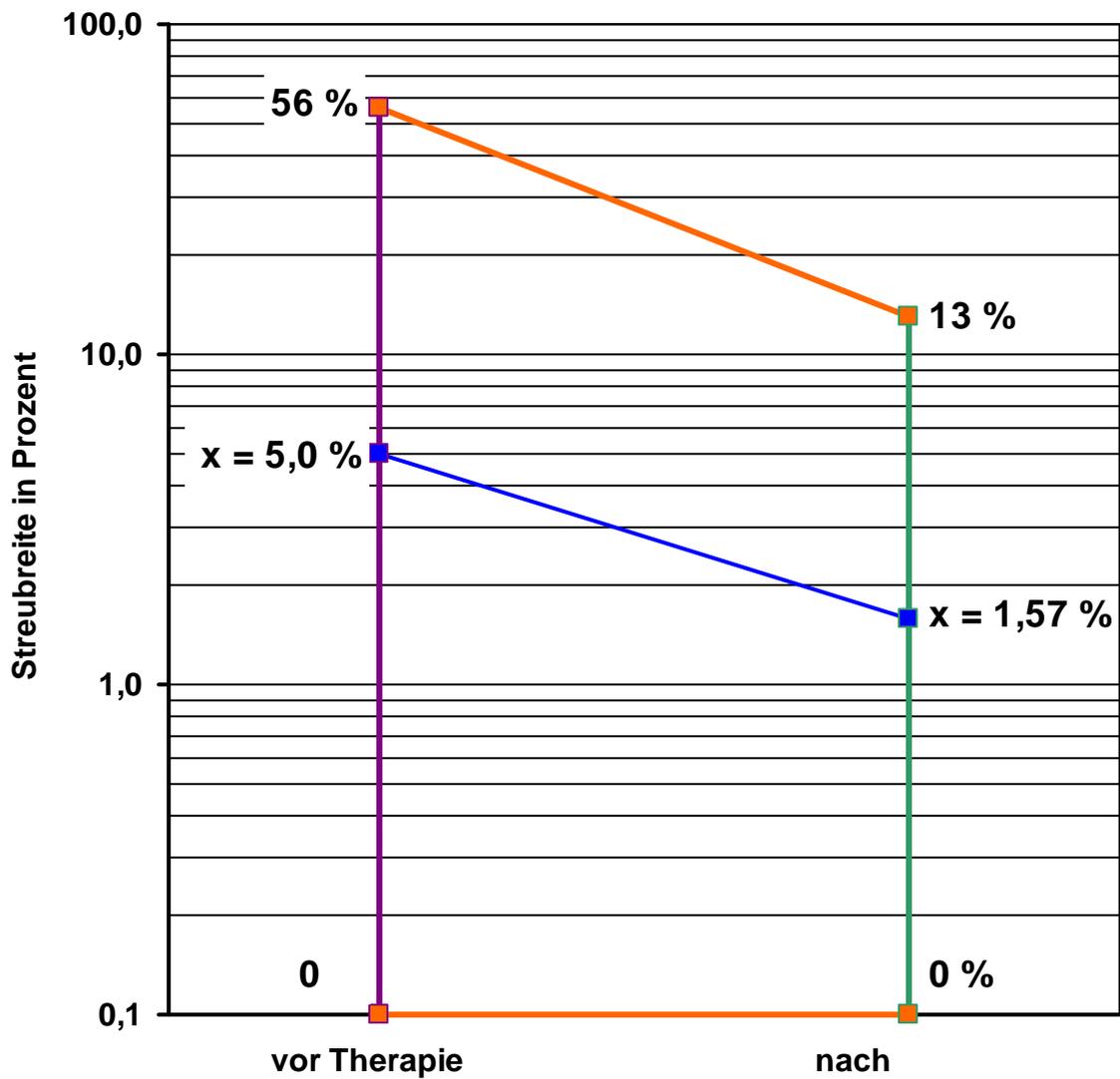


Abb. 13 Ovarialendometriose, MIB-1-Färbung, 100-fache Vergrößerung. 39-jährige Patientin, 1. Rezidiv, Z. n. 6 Monaten GnRH-Therapie, rAFS IV

Der Mittelwert der angefarbten Zellen betrug 1,57 % - die Standardabweichung betrug 1,85 %.

Graphik 12 Streubreite der MIB-1-Färbereaktion der in der Schnellschnittuntersuchung erkannten Ovarialendometriosen in Prozent



Aus der Graphik wird ersichtlich, dass die Streubreite der MIB-1-Färbereaktionen bei prätherapeutischen Endometrioseherden deutlich größer ist als bei posttherapeutischen Endometrioseherden.

5. Diskussion

Die Endometriose als zweithäufigste gutartige Neubildung der Frau ist eine Erkrankung mit hoher Progressions- und Rezidivneigung.

Da sie in der Reproduktionsphase auch junge Frauen mit späterem Kinderwunsch betrifft, ist eine organerhaltende, schonende Therapie erforderlich und ausgedehnte operative Resektionen von Organteilen oder ganzen Organen sind zu vermeiden.

Der makroskopische Befund, der bei einer Laparoskopie erhoben wird, beweist noch keine Endometriose. Nach Koninckx (87) ist die makroskopische Diagnose „Schokoladenzyste ist Endometriose“ in 32 % der Fälle falsch positiv. Um unnötige Traumatisierung und operative Resektionen zu vermeiden, muß vor der chirurgischen Präparation der Endometrioseverdacht immer histologisch gesichert werden.

Auf der anderen Seite ist eine medikamentöse Therapie nur bei aktiver Endometriose wirksam (148), deshalb sollte vor dem Einsatz spezifischer Medikamente, insbesondere teurer und nebenwirkungsreicher Substanzen, die Aktivität der Erkrankung objektiv nachgewiesen werden. Da histologische Untersuchungsverfahren den subjektiven Beurteilungen des Untersuchers unterliegen, sind immunhistochemische Nachweise von Proliferationsmarkern als semiquantitative Methode besser geeignet.

Für Endometriose hat bisher lediglich Arndt einen Zusammenhang zwischen starker MIB-1-Expression und hoher Ansprechrate auf eine hormonelle Therapie aufgezeigt (5).

Von klinisch praktischer Relevanz sind diese Informationen über den Zystentyp und die proliferative Aktivität einer Endometriosezyste auch um gezielt zu behandeln: Eine inaktive Ovarialendometriose wird in gleicher Narkose einzeitig operiert, eine unwirksame medikamentöse präoperative Therapie und eine Second-look-Operation kann vermieden werden. Eine aktive Ovarialendometriose hingegen wird medikamentös vorbehandelt, um dann in einem Zweiteingriff den Restbefund technisch leicht organerhaltend operieren zu können, während auf der anderen Seite bei eingebluteten Funktionszysten operative Eingriffe und Resektionen am Ovar ganz zu vermeiden sind.

Mit dieser klinischen Arbeit unternahmen wir erstmals den Versuch, mittels Schnellschnittuntersuchungen endometrioseverdächtige Ovarialzysten differentialdiagnostisch morphologisch abzuklären und mittels des Proliferationsmarkers MIB-1 zu prüfen, inwieweit aktive von inaktiven Ovarialendometriosen zu unterscheiden sind.

5.1. Patientinnenkollektiv

Betrachtet man in der Literatur das Alter der Frauen im nicht selektionierten Patientengut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, so finden sich widersprüchliche Angaben. Einerseits wird ein Häufigkeitsgipfel im 3. Lebensjahrzehnt festgestellt (171), andererseits ist die Verteilung von Frauen mit Endometriosebeschwerden über alle Altersstufen fast gleich verteilt (50). Sterilitätspatientinnen, die nach Ebert 2005 (5) in bis zu 50 % eine Endometriose-assoziierte Sterilität aufweisen, weichen hiervon ab. Nach einer Untersuchung der Endometrioseambulanz Westerstede waren 80 % dieser Patientinnen zwischen 31 und 45 Jahre alt (150). Ursache hierfür ist die bei Sterilität zunehmend später durchgeführte Diagnostik bei zunehmend später entstehendem Kinderwunsch der Frauen.

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs in dieser Arbeit betrug 34,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 22 Jahre, die älteste 52 Jahre und der Häufigkeitsgipfel lag im 31. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen lässt sich nicht mit Angaben in der Literatur vergleichen, da bisher bei Frauen mit Ovarialendometriosezysten hierzu keine Untersuchungen durchgeführt wurden.

Dass unsere Patientinnen mit zystischer Ovarialendometriose im Mittel älter waren als das Gesamtkollektiv der Endometriosepatientinnen erklärt sich dadurch, dass zum einen 56,3 % aller Patientinnen Sterilitätspatientinnen waren und zum anderen ein hoher Teil eine Rezidivkrankung hatte. Es hatten insgesamt 38 Frauen eine Rezidivendometriose- davon 25 Patientinnen das 1. Rezidiv, 7 Patientinnen das 2. Rezidiv und 6 Patientinnen das 3. oder gar noch häufigere Rezidiv. Diese hohe Rezidivneigung wird verständlich, wenn man bedenkt, dass Ovarialendometriosen sich in den fortgeschrittenen und schweren Endometriosefällen befinden und Waller und Shaw 1993 (171) bereits gezeigt haben, dass die Rezidivraten stadienabhängig sind: Je fortgeschrittener die Endometriose, desto höher die Rezidivrate. Sie liegt z. B. 3 Jahre nach Therapie bei 60 % und 4 Jahre nach Therapie bei 80 %.

5.2. Endoskopische Befunde der First-look- und Second-look-Laparoskopie

Die Klassifizierung und objektive Beurteilung der Endometriose während der First-look- und der Second-look-Laparoskopie erfolgte unter Anwendung der revidierten American Fertility Society Klassifikation (rAFS).

Am häufigsten zeigte sich das Stadium IV sowohl bei der First-look-Laparoskopie (n=32; 76,2 %) als auch bei der Second-look-Laparoskopie (n=16; 57,1 %). Das Stadium II war mit n=1 (2,4%) beziehungsweise ebenfalls n=2 (7,1 %) am seltensten. Es zeigte sich prätherapeutisch mit durchschnittlich 28,1 Implantationspunkten ein um 30,2% höherer Wert als posttherapeutisch mit durchschnittlich 19,6 Punkten. Dieser Rückgang der Implantatpunkte als Ausdruck des Ausmaßes der Verringerung der Endometriose durch eine medikamentöse Therapie führt bei Anwendung der rAFS-Klassifikation bei der Second-look-Laparoskopie zumeist nicht zu einer Reduktion des Stadiums. So ergibt zum Beispiel eine Zystenreduktion um 50% von 8 cm auf 4 cm Durchmesser in dieser Klassifikation die gleiche Punktzahl. Besser zur Beurteilung der Endometriose Regression ist deshalb, wenn der additive Durchmesser der Implantate und Zysten genommen wird, wie in der Arbeit von Reichel und Schweppe 1992 (135) dargestellt und geschehen.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Reichel und Schweppe, die einen Rückgang der Adhäsionen um 50 % fanden, konnten wir ebenso wie Donnez und Mitarb.(44) nachweisen, dass eine medikamentöse Therapie nur zu einer unwesentlichen Verminderung der Adhäsionspunkte führt. Erklärt werden kann dies dadurch, dass in unserer Arbeit Ovarialendometriosen- zum Teil mit Peritonealendometriose- und bei Reichel und Schweppe ausschließlich Peritonealendometriosen in die Untersuchung einfließen. So betrug in unserer Untersuchung die durchschnittliche Punktzahl für Adhäsionen vor Therapie 28,1 Punkte und nach Therapie 24,6 Punkte- ein Rückgang von lediglich 11,4 %.

5.3. Histologische Befunde – Vergleich Paraffinhistologie und Schnellschnitthistologie

Die Diagnose Endometriose wird häufig allein auf Grund der klinischen Symptome und des makroskopisch endoskopischen Befundes gestellt, ohne dass eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose entnommen wird.

Die für die Diagnose Endometriose erforderlichen histologischen Nachweiskriterien werden in der Literatur unterschiedlich angegeben Schweppe (145). sowie auch Metzger (102) fordern die gemeinsame Präsenz von endometrialen Drüsen und zytogenem Stroma. Nach Clement (34) kann die Diagnose auch angenommen werden, wenn nur typische endometriale Drüsen oder ein typisches zytogenes Stroma

vorliegen. Für Chatman genügt allein das Vorhandensein von endometrialen Drüsen ohne Stroma (32).

Daraus ergeben sich sehr unterschiedliche Nachweisraten in der Literatur.

Während Chatman mit einer Nachweisrate von 64 % unter den in der Literatur zumeist angegebenen Raten liegt, liegt sie bei Nisolle und Mitarb. mit 93 % darüber (115).

Sinnvoll ist das Anfertigen von Stufenschnitten, wie Untersuchungen von Buchweitz und Mitarb. 2005 gezeigt haben (21). Hierdurch wird insbesondere bei Patientinnen mit peritonealer Endometriose und einer minimalen und geringgradigen Ausdehnung eine signifikante Verbesserung der histologischen Nachweisrate erzielt.

In dieser Arbeit wurde zum histologischen Nachweis der Endometriose das gemeinsame Vorkommen von endometrialen Drüsen und zytogenem Stroma in den Gewebeproben gefordert.

Bei den 42 First-look-Laparoskopien wurden Gewebeproben von 55 endometrioseverdächtigen Ovarialzysten entnommen. Bei der Paraffinhistologie P = G konnte in 30 Fällen eine Endometriose verifiziert werden. Das heißt, in 54,5 % der Fälle wurde die präoperativ ultrasonographische oder endoskopische Verdachtsdiagnose auch feingeweblich bestätigt. Bei der Second-look-Laparoskopie konnte bei 23 von 39 Gewebeproben endometriale Drüsen und zytogenes Stroma nachgewiesen werden, das heißt in 59,0 % der Fälle erfolgte der Endometriosenachweis. Bezogen auf 70 Laparoskopien wurde eine Ovarialendometriose in 44 Fällen (62,9%) histologisch nachgewiesen. Das heißt, bei 26 Laparoskopien (37,1%) ergab sich trotz des makroskopischen Aspekts einer Schokoladenzyste eine andere Diagnose. Dies deckt sich mit Zahlen von Koninckx, der in 32 % keine Endometriose nachweisen konnte. Allerdings gelang uns in 21 Laparoskopien, bei denen Schokoladenzysten sich in der Paraffinhistologie P = G nicht als Endometriosen darstellten, der Nachweis einer peritonealen Endometriose. Damit betrug die Gesamtnachweisrate 92,9 %. Hiermit befindet sich die Nachweisrate im oberen Bereich der Literatur, was durch die sorgfältige Präparation (Stufenschnitte der peritonealen Biopsien) zu erklären ist.

Zum anderen erklärt sich die hohe Nachweisrate dadurch, dass die Laparoskopie in Folge der lupenoptischen Betrachtung das Auffinden von Endometrioseherden begünstigt wie auch dadurch, dass bei den ausschließlich schweren Endometriosen nur die erfahrensten Operateure laparoskopierten. Der hohe Anteil an Endometriosepatientinnen im Patientenkollektiv der Ammerland-Klinik GmbH bedingt

die genaue Kenntnis der Operateure an differenten Erscheinungsformen der Endometriose und die hohe Diagnoserate durch den kooperierenden Pathologen. Die Häufigkeit der zusätzlich entnommenen Peritonealproben erhöht die Trefferquote der Endometriosedagnostik.

Bei den aus dem formalinfixierten Gewebe erstellten Belegpräparaten (P), die in vielen Schnittstufen untersucht wurden, gelang Schewpe der Nachweis einer Ovarialendometriose bei 72 von 94 Proben (76,6 %). Diese hohe Nachweisrate bei den Ovarialzysten im Gegensatz zu P = G bestätigt ebenfalls die Forderung von Buchweitz nach Serienschnitten zur Erhöhung der Nachweisrate einer Endometriose.

Die Validität einer Schnellschnittuntersuchung bei Verdacht auf Endometriose ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

In dieser Arbeit wurden Streifen von 94 Ovarialzysten mit Verdacht auf Endometriose nach Swissrolltechnik per Gefrierschnitt der Giemsa-Schnellschnittfärbung zugeführt. Diese ergab in 40 Fällen (42,5 %) den Nachweis einer Endometriose und in 54 Fällen (57,5 %) konnte keine Endometriose nachgewiesen werden. Bei den aus denselben Gewebsproben erstellten Paraffinhistologien waren 53 Proben positiv (56,4%) und 41 Proben (43,6 %) negativ. Eine Übereinstimmung Schnellschnitt histologie und Paraffin histologie zeigte sich in 71,3 % der Fälle, wobei festzustellen ist, dass in 34 Fällen (36,2 %) beide Histologien negativ waren.

In 20 Fällen (21,3%) war der Schnellschnitt im Gegensatz zur Paraffin histologie P = G negativ- bei 18 Gewebsproben (90 %) ergab die definitive Histologie (P) eine inaktive Endometriose. In 7 Fällen (7,4%) war der Schnellschnitt im Gegensatz zur Paraffin histologie (P = G) positiv und fand bei der Durchmusterung der Belegpräparate Bestätigung. In 12 von 34 Fällen, bei denen weder bei der Schnellschnittuntersuchung noch in der Paraffin histologie (P = G) eine Endometriose nachgewiesen werden konnte, erbrachte die gründliche Aufarbeitung des restlichen Operationspräparates (P) den Endometriosenachweis. Allerdings lag in 10 dieser 12 Fälle (83,3%) eine inaktive Endometriose vor.

Die Unterteilung nach Therapiestatus ergab vor Therapie einen Endometriosenachweis in der Paraffin histologie bei 30 von 55 Fällen (54,5%) und in der Schnellschnitt histologie bei 23 Fällen (41,8%). Die Übereinstimmung der positiven und

negativen Histologien zusammen beträgt 76,4 %. Nach Therapie war die Paraffinhistologie in 23 Fällen von 39 positiv (59,0 %), der Schnellschnitt in 17 Fällen (43,6 %). Die Übereinstimmung beträgt 64,1 %. Bedenkt man, dass bei der Durchmusterung der Belegpräparate 72 mal eine Endometriose diagnostiziert wurde, zeigte sich, dass durch die Schnellschnittuntersuchung nur 55,5 % aller Endometriosen festgestellt werden, die falsch negativen jedoch zu 87,5 % in der definitiven Histologie als inaktive Endometriose imponierten.

5.4. Immunhistochemische Befunde

Das Messen von Aktivitätsmarkern (proliferative Aktivität) im menschlichen Gewebe wurde erstmals von Gerdes und Mitarb. 1983 (54) in Form des Ki-67 zur Beurteilung der Aktivität von Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt. Fortan wurden auch bei weiteren malignen Tumoren wie Mammakarzinom (94) und Zervixkarzinom (37) Untersuchungen unter Verwendung des Markers Ki-67 durchgeführt, um Aussagen über die Aktivität des Tumors machen zu können. So zeigte Lellé bereits 1986 (94) für Mammakarzinome eine eindeutige Beziehung zwischen der Wachstumsfraktion und dem histologischen Differenzierungsgrad der Karzinome – schlecht differenzierte Tumore wiesen in Bezug auf die Mittelwerte eine etwa doppelt so große Wachstumsfraktion auf wie gut differenzierte Tumore. Der monoklonale Antikörper MIB-1, ein Ki-67- Äquivalent, der aus immunhistochemischen Untersuchungen von Karzinomgewebe - insbesondere Mamma- und Zervixkarzinom (105,83,26) – bekannt ist, wurde in dieser Arbeit als Marker für die Proliferationsaktivität der Endometriose verwendet. Diesbezügliche Untersuchungen lagen bisher nur für peritoneale Gewebsproben vor, nicht jedoch für Endometriosezysten des Ovar. In dieser Arbeit hingegen wurden nur Proben von Endometriosezysten des Ovar aufgenommen, welche in der Schnellschnitthistologie aufgefunden werden konnten und in der Paraffinhistologie hergestellt aus dem Schnellschnittmaterial Bestätigung erfuhren. Es standen somit 33 Proben zur Verfügung.

Bei 25 der 33 Probeexcisionen (75, 8 %) konnte eine Färbereaktion des Proliferationsmarkers MIB-1 nachgewiesen werden, davon bei 18 Proben (54,5 %) lediglich eine geringe Färbereaktion. In 24,2 % (8 Proben) kam es zu keiner Expression von MIB-1.

Mit 78,8 % geringer oder fehlender MIB-1 Expression als Ausdruck einer inaktiven Endometriose liegen unsere Werte über dem von Arndt (1999) mit 67,5 % angegeben im Stadium EEC IV, wobei in seiner Studie sowohl in der First- als auch in der Second-look-Laparoskopie der Anteil der Stadien EEC III und IV insgesamt unter 25 % liegt, im Stadium I betrug bei Arndt der Anteil mit ausgeprägter MIB-1- Expression 62%. Endometriosen mit hoher Expression von MIB-1 bzw. Ki-67 als Ausdruck aktiver Endometriose zeigten bei Arndt nach medikamentöser Therapie mit 96% eine hohe endoskopische Responserate, während bei fehlender, geringer und mäßiger Expression die Responserate nur 24%, 44% bzw. 76% betrug. Als endoskopische Responserate wurde hierbei die vollständige Reduktion der zuvor bei der First-look-Laparoskopie beschriebenen Endometrioseherde gewertet. Dem Totalresponder wurde dabei auch der Anteil der "nicht floriden Endometriose" zugeordnet.

Die Endometriosezysten, bei denen es zu einer Färbereaktion mit dem Proliferationsmarker MIB-1 kam, zeigten in den verschiedenen Drüsen ein z. T. ausgesprochen heterogenes Expressionsmuster. Drüsen mit starker Färbereaktion waren neben Drüsen mit geringer oder fehlender Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 innerhalb derselben Endometriosezyste aufzufinden. Eine Erklärung findet diese Beobachtung darin, dass die inselartigen Endometrioseherde im Bereich der Zysten offensichtlich unterschiedlich alt und unterschiedlich aktiv waren. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Donnez und Mitarb., die gezeigt haben, dass insbesondere im Bereich der inneren Zystenwand aktive Endometrioseherde zu finden sind, während im äußeren Bereich die Endometrioseherde häufig planiert sind, umgeben von fibrotischem Gewebe (44). Arndt (5) konnte die Heterogenität der Endometriose nicht nachweisen, da er immer nur peritoneale Proben untersucht hat und ihm somit im Gegensatz zu unserer Untersuchung stets nur sehr kleine Proben zur Verfügung standen, die in vielen Fällen eine vergleichende Beobachtung mehrerer Areale nicht zuließ, da nur eine einzige Drüse beurteilt werden konnte. Insgesamt war jedoch auch bei uns nach Therapie eine geringere proliferative Aktivität in den Endometrioseherden nachzuweisen. So lag der Mittelwert der angefärbten Zellen vor Therapie bei 5,0 % und nach Therapie bei 1,57 %.

Nunmehr wurde im Zusammenhang mit der Erstellung einer individuellen Therapiestrategie für Endometriosepatientinnen geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 und den histologischen

Kriterien zur Beurteilung der Aktivität einer Endometriose besteht. Dieses ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Für Mammakarzinome zeigte Lellé und Mitarb. (94) unter Verwendung des Proliferationsmarkers Ki-67 eine erhebliche Variationsbreite bei Karzinomen des gleichen Typs 20 der 33 zur Verfügung stehenden Präparate wurden vor medikamentöser Therapie, 13 nach medikamentöser Therapie gewonnen, 17 mal von Rezidivpatientinnen (51,5 %) und 16 mal bei Erstdiagnose (48,5 %). Acht der 33 Präparate (24,2 %) wurden nach histomorphologischen Kriterien als aktiv eingeordnet, 7 davon waren vor Therapie, eins nach Therapie. 25 der 33 Präparate (75,8 %) wurden als inaktiv eingestuft, davon waren 13 vor Therapie und 12 nach Therapie. 21 der 25 als histologisch inaktiv eingestuften Endometriosen (84 %) zeigten auch bei der immunhistochemischen Untersuchung mittels des Proliferationsmarkers MIB-1 bei geringer oder ganz fehlender Expression eine inaktive Endometriose, 4 waren immunhistochemisch aktiv. 5 der histologisch aktiven Endometriosen waren immunhistochemisch inaktiv, davon waren 4 prätherapeutisch und eine posttherapeutisch. 5 der 7 Endometriosen mit heterogener Expression von MIB-1 waren prätherapeutisch (davon 3 histologisch aktiv und 2 inaktiv). Das heißt, 25 % aller prätherapeutisch im Schnellschnitt erkannten und in der Paraffinhistologie P = G bestätigten Endometriosen wiesen teilweise eine mäßige oder starke MIB-1-Expression auf. Dies deckt sich mit den Daten von Arndt (5), der bei prätherapeutisch entnommener peritonealer Endometriose in 21,6 % eine mäßige MIB-1-Expression nachwies. 2 der 7 im Schnellschnitt erkannten Endometriosen mit heterogener MIB-1-Expression waren posttherapeutisch. Mit 15,4 % aller posttherapeutischen Präparate liegt der Anteil doppelt so hoch wie bei Arndt (7,7%). Die unterschiedliche MIB-1-Anfärbung innerhalb einer Drüsenstruktur sowie zwischen den Drüsen in derselben Endometriosezyste ist Beleg für das unzureichende Ansprechen auf die medikamentöse Therapie.

Es ist festzustellen, dass die übereinstimmende Beurteilung der Aktivität der Endometriose anhand der histologischen Kriterien und der immunhistochemischen Untersuchung mittels des Proliferationsmarkers MIB-1 bei 24 von 33 Präparaten (72,7%) gegeben ist. Eine gute Übereinstimmung zeigt sich nur bei histologisch inaktiven Endometriosen, während histologisch aktive Endometriosen in 5 von 8 Fällen (62,3%) nur eine geringe MIB-1-Expression zeigten und 4 von 7 (57,1%) immunhistochemisch aktiven Endometriosen histologisch inaktiv waren (siehe Tab 13).

Die Einzelheiten sind in Tabelle 12 dargestellt.

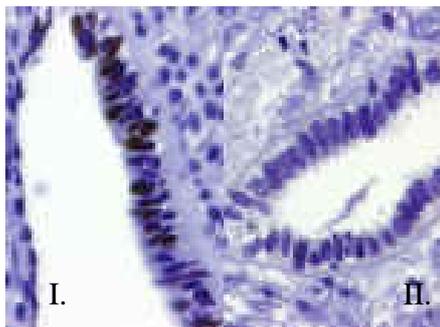


Abb. 14 I. und II. Ovarialendometriose, MIB-1-Färbung, 200-fache Vergrößerung
34-jährige Patientin, 1. Rezidiv,
Z. n. 6 Monaten GnRH-Therapie,
rAFS IV

Tabelle 13 Vergleich der histologisch Aktivität mit immunhistochemischem Bild

<i>Histologische Aktivität</i>	<i>Immunhistochemische Aktivität</i>	<i>Anzahl der Präparate</i>
-	-	21
+	-	5
-	+	0
+	+/-	3
-	+/-	4

+/- entspricht heterogen, - inaktiv, + aktiv

Die immunhistochemisch inaktiven Präparate wiesen ausschließlich immunreaktive Scores 0 und 1 auf.

Abschließend wurde das Rezidivverhalten der Endometriosepatientinnen im Zusammenhang mit der Einteilung in aktive bzw. inaktive Endometriose anhand histomorphologischer Kriterien und der Färbereaktion mit MIB-1 betrachtet.

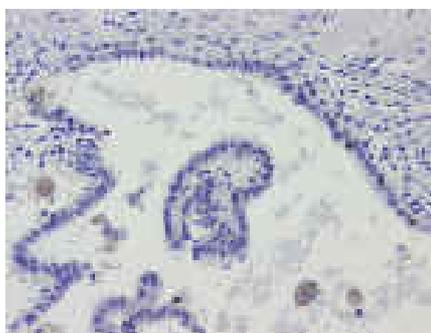


Abb.15 Ovarialendometriose, MIB-1-Färbung,
100-fache Vergrößerung
36-jährige Patientin, 3.Rezidiv, vor
Therapie, rAFS IV

10 (47,6 %) der 21 sowohl histologischen als auch immunhistochemisch inaktiven Endometriosen waren Rezidivpatientinnen- davon 6 prätherapeutisch und 4 posttherapeutisch.

5 der 7 (71%) Endometriosen mit heterogener MIB-1 –Expression waren Rezidivpatientinnen. Eine Patientin nach Therapie mit histologisch aktiver Endometriose, die keine MIB-1–Expression mehr aufwies, erschien, trotz zu konstatierendem guten Ansprechens auf medikamentöse Therapien, bereits mit dem 4. Rezidiv. Immunhistochemisch aktive Ovarialendometriosen zeigten trotz medikamentöser Therapie häufiger Rezidive als immunhistochemisch inaktive Ovarialendometriosen, aber auch immunhistochemisch inaktive Endometriosen rezidierten zu einem hohen Anteil. Da aus den angegebenen Daten zu ersehen ist, dass eine gute Übereinstimmung nur bei inaktiven Endometriosen hinsichtlich ihrer immunhistochemischen und histologischen Beurteilung besteht, bleibt über weitere Untersuchungen zu klären, inwieweit histologisch aktive Endometriosen für die auch bei immunhistochemisch inaktiven Endometriosen recht hohe Rezidivfreudigkeit verantwortlich sind.

Der Grund für die mäßige Rezidivfreudigkeit der sowohl immunhistochemisch als auch histologisch inaktiven Ovarialendometriosen ist möglicherweise operationstechnisch bedingt, wenn beim Versuch, den Zystenbalg des Ovar schonend zu extirpieren, Restgewebe stehen geblieben ist, ist doch bekannt, dass wiederholte Operationen am Ovar die Ovarreserve beeinträchtigen und somit für Frauen mit Kinderwunsch nicht empfehlenswert ist (7). Ebenso ist es möglich, dass mikroskopisch kleine Endometriosereste, die in der Ovarrinde liegen, übersehen werden. Diese sind Ursachen für das Rezidiv der Endometriosezyste des Ovar. Auch wird die Ursache für eine Endometriose nicht durch die Zystextirpation beseitigt, und es könnte sich um echte Rezidive und Neuerkrankungen handeln. So ist die Pathogenese der zystischen Ovarialendometriose zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt und Gegenstand kontroverser Diskussionen (117,8).

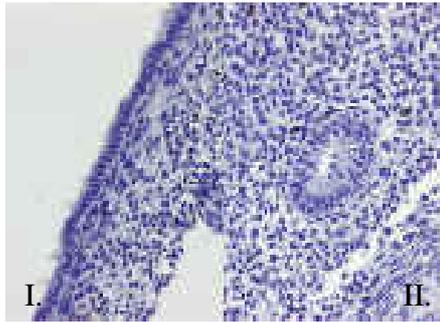


Abb. 16 I. und II. Ovarialendometriose, MIB-1-Färbung, 100-fache Vergrößerung
34-jährige Patientin, 4. Rezidiv,
Z. n. 6 Monaten GnRH-Therapie,
rAFS IV

Nach Busacca und Mitarb. rezidivieren Endometriosen der Stadien III und IV deutlich häufiger als in den Stadien I und II (24) und Patientinnen mit bilateraler Ovarialendometriose haben häufiger nach einer Untersuchung von Sutton und Mitarb. 2002 früher ein Rezidiv als Patientinnen mit unilateraler Ovarialendometriose (76). Die Laparoskopie wird heute weitestgehend auch bei schweren Endometriosen als der Goldstandard in der operativen Therapie angesehen. Die unterschiedlichen laparoskopischen Therapieverfahren sind in ihren Ergebnissen nur schwer vergleichbar, unterscheiden sie sich doch z. T. erheblich im Studiendesign. Hierbei weichen die follow-up-Protokolle nicht nur hinsichtlich der Untersuchungsfrequenz und -dauer voneinander ab, sondern auch die untersuchten Kriterien bzw. die Bedingungen die hierfür erfüllt sein müssen. So werden Endometriosen als Rezidiv gewertet bei Wiederauftreten von Beschwerden oder vaginalsonographischem Nachweis einer Zyste oder bei laparoskopisch/ histologischem Nachweis.

Uns erscheint deshalb wichtig, die Ovarialendometriosen, die auf Grund einer vermehrten Aktivität von einer medikamentösen Therapie und nachfolgender Second-look-Laparoskopie profitieren von den inaktiven Formen, welche einzeitig operiert werden sollten, zu unterscheiden.

Nach einer Untersuchung Vercellinis (166) entspricht die im Rahmen einer Laparotomie gestellte visuelle Diagnose Endometriosezyste des Ovar in 96% der nachfolgenden Histologie. Brosens und Mitarb. führten 1994 bei Patientinnen mit hämorrhagischen Zysten im Rahmen der Laparoskopie eine Ovarioskopie mit gezielten Probeentnahmen von endometriostypischen Veränderungen der Zysteninnenwand durch (19). Hierbei ergab sich eine histologische Nachweisrate von 84% gegenüber 42% bei der rein zufällig gewählten Entnahmestelle. Redwine wies 1999 nach, dass Patientinnen mit Ovarialendometriosen darüber hinaus mehr mit Endometriose befallene pelvine und intestinale Areale aufweisen als Patientinnen ohne

Ovarialendometriose (132), die somit ein Hinweis auf die zu erwartende Histologie von Schokoladenzysten darstellen.

Da das operative Management von Endometriosezysten mit zunehmender Größe der Zysten eine erhöhte Gefahr der Traumatisierung des originären Ovarialgewebes mit sich bringt, sollten aktive Ovarialendometriosen mit einem Durchmesser über 5 cm nach der Drei-Phasen-Therapie behandelt werden, inaktive Ovarialendometriosen jedoch primär operativ saniert werden.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass inaktive Ovarialendometriosen durch die Kombination der Schnellschnittuntersuchung mit der Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 sicher hinsichtlich ihres Aktivitätsgrades einzuordnen sind, sofern diese Gewebeproben repräsentativ sind.

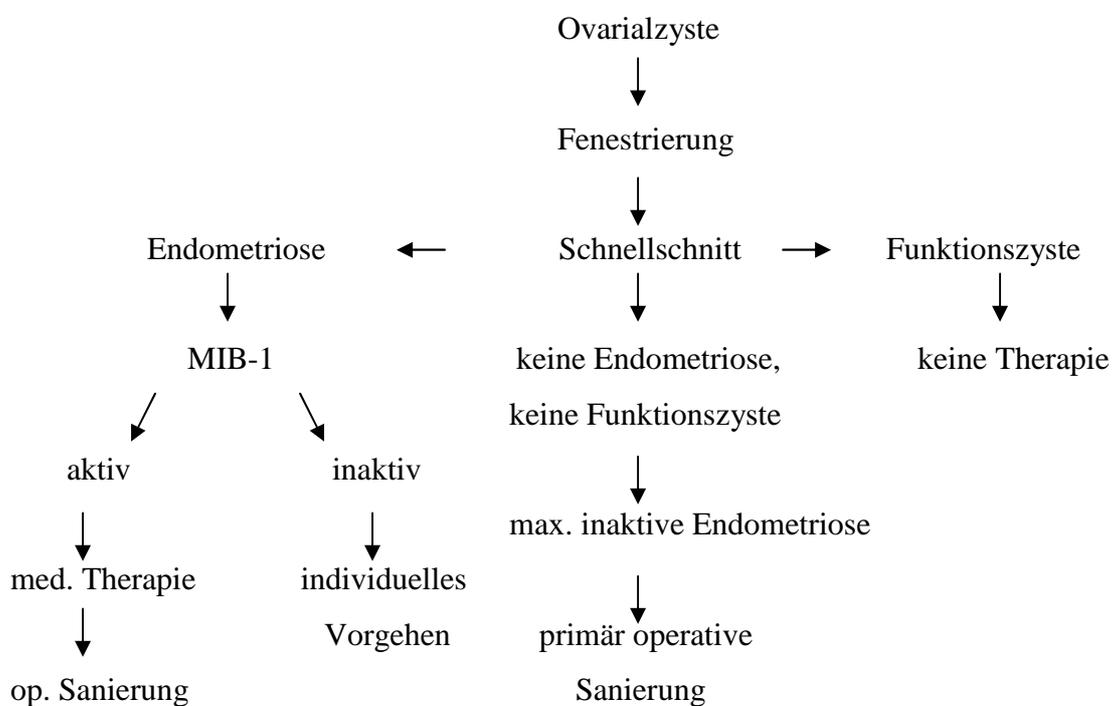
In 40 von 72 Fällen (55,5%) konnte eine in der endgültigen Histologie (P) nachgewiesene Endometriose im Schnellschnitt ebenfalls nachgewiesen werden. 7 Präparate davon ließen in der Paraffinhistologie hergestellt aus dem Schnellschnittmaterial (P = G) keine Endometriose erkennen – hiervon waren 6 in der definitiven Histologie inaktiv. 21 der 33 Ovarialendometriosen (63,3%), welche im Paraffinschnitt histologisch inaktiv waren, wiesen eine fehlende oder homogen verteilt geringe Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 auf. 7 von 33 Präparaten (21,2%) erwiesen sich anhand der Bestimmung von MIB-1 als aktiv. Hiervon waren 3 in der definitiven Histologie (P) ebenfalls aktiv und 4 inaktiv. Es zeigt sich somit eine Übereinstimmung von 72,7%. Lediglich 2 der weder im Schnellschnitt noch in der aus dem Schnellschnittmaterial erstellten Paraffinhistologie erkannten Endometriosen waren in der definitiven Histologie (P) aktive Endometriosen und nur 4 Schnellschnitt-positive Präparate waren in der definitiven Histologie inaktiv obwohl sie bei der MIB-1-Färbung als Zeichen der Aktivität Areale mit mäßiger und starker Expression des Proliferationsmarkers aufwiesen.

Es ist somit festzustellen, dass die Schnellschnittuntersuchung in Kombination mit der Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 gut dazu geeignet ist, das therapeutische Vorgehen bei Endometriosezysten des Ovar zu individualisieren.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der oben angeführten Arbeiten von Vercellini, Brosens und Redwine halten wir folgendes Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Endometriosezysten des Ovar über 5 cm für sinnvoll:

Zunächst erfolgt die Fenestrierung der Zyste mit nachfolgender Ovarioskopie und möglichst gezielter Probenentnahme von der Zysteninnenwand. Da eingeblutete Follikelzysten oder Corpus-luteum-Zysten histologisch stets sicher zu erkennen sind, erfolgt, da bei negativer Schnellschnittuntersuchung von einer inaktiven Endometriose auszugehen ist, die primäre operative Sanierung. Bei positiver Schnellschnitt histologie wird sich auf die Zystenfenestrierung beschränkt und nachfolgend neben der histologischen Untersuchung die immunhistochemische Untersuchung auf MIB-1 als Untersucher unabhängige Untersuchung zur Beurteilung der Aktivität durchgeführt. Zeigt sich eine mäßige oder starke Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 als Zeichen der Aktivität, wird die Drei-Phasen-Therapie vorgenommen. Bei fehlender oder geringer Expression des Proliferationsmarkers MIB-1 als Zeichen der Inaktivität orientiert sich das weitere Vorgehen an der individuellen Situation der Patientin.

Abb. 17 Flussdiagramm zum Vorgehen bei klinischem V.a. Endometriom ab 5 cm:



6. Zusammenfassung

Die Schnellschnittdiagnostik der Zystenwand von Schokoladenzysten zur differentialdiagnostischen Abklärung zwischen Endometriosezysten und funktionellen Zysten ist mit einer Rate von 44,5 % falsch negativen Befunden der Untersuchung in Paraffintechnik unterlegen. Dies liegt zum einen an der Größe der Materialprobe, da die Endometrioseherde nicht gleichmäßig die Zysteninnenwand besetzen, zum anderen daran, dass im Paraffinschnitt mehrere Schnittebenen untersucht werden und auch daran, dass der Schnellschnitt und die endgültige Paraffinhistologie aus unterschiedlich großen Stücken der Gewebeprobe präpariert wurden. Für die klinische Praxis ist jedoch relevant, dass bei falsch negativem Schnellschnittergebnis der endgültige histologische Befund in 87,5 % der Fälle eine inaktive Endometriose ergab.

Ungeklärt bleibt die Frage, ob die Anfertigung von mehr als 4 Schnitten beim Schnellschnitt die Zahl der falsch negativen Ergebnisse reduzieren kann.

Die Beurteilung der proliferativen Aktivität an zystischen Ovarialendometriosen mittels immunhistochemischer Untersuchung zeigte, dass gemessen an dem Nachweis des Proliferationsmarkers MIB-1, immunhistochemisch inaktive Ovarialendometriosen auch nach morphologischen Kriterien inaktiv sind. Sowohl immunhistochemisch als auch histologisch aktive Ovarialendometriosen fanden sich nur an Zystenwandpräparaten vor einer medikamentösen Endometriosetherapie. Dies ist plausibel, da medikamentöse Behandlungen einer Endometriose darauf abzielen, durch Östrogenentzug die proliferative Aktivität der Herde zu reduzieren oder ganz aufzuheben.

Nur in 6,1 % der Fälle ließ sich eine medikamentös therapieresistente Ovarialendometriose nachweisen, da trotz Medikation immunhistochemisch und histologisch eine aktive Endometriose vorlag. Da immunhistochemisch inaktive Endometriosen vor allem posttherapeutisch nachweisbar waren (92,3 %), ist dies als Kriterium für ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zu werten.

Trotz der eingeschränkten Wertigkeit des Schnellschnitts in der Differentialdiagnose einer zystischen Ovarialendometriose ist die Kombination mit der Bestimmung des Proliferationsmarkers MIB-1 gut geeignet, aktive von inaktiven Ovarialendometriosen zu unterscheiden. Da falsch negative Schnellschnittbefunde immer mit inaktiven Endometriosen einhergehen, kann der Operateur in diesen Fällen einzeitig operieren, während bei aktiver Endometriose im Schnellschnitt ein zweizeitiges indiziert ist.

Zunächst erfolgt die medikamentöse Therapie zur Inaktivierung und Regression der aktiven Ovarialendometriose, um dann im zweiten Therapieschritt Ovar schonend und organerhaltend den Restbefund weniger traumatisierend zu sanieren.

Obwohl bei kleinen Endometriosezysten unabhängig von ihrem Aktivitätsgrad eine einzeitige operative Sanierung Standard ist, wäre zu überlegen, ob auch hier die aktiven Formen medikamentös und operativ angegangen werden sollten. Die überdurchschnittlich hohe Rezidivneigung aktiver Ovarialendometriosen, die wir in unserer Untersuchung fanden, zusammen mit den in der Literatur bekannten Rezidivraten, liefert ein klares Argument, diese Hypothese wissenschaftlich zu prüfen.

7. Summary

Objective: The purpose of this study was two-fold: (1) to compare the diagnostic accuracies of immediate interoperative frozen sections and final paraffin histology in the diagnosis of chocolate cysts; and (2) to evaluate the diagnostic potential of the immunohistochemical proliferation marker MIB-1 in identifying the proliferative activity of cystic ovarian endometriosis. This information will be useful in defining the therapeutic approach to cystic ovarian endometriosis,

Study design: Tissue samples from 94 cysts suspicious for cystic ovarian endometriosis (before treatment, n = 55; after treatment, n = 39) acquired during 70 laparoscopies were included in our prospective study. Each sample was divided into a larger and smaller sample fraction. A 0.5 x 2.0 cm stripe was acquired from the smaller fraction and shock frozen using the „Swiss-rolling-technique“. In addition, paraffin cuts were acquired from the remainder of the smaller sample fraction. When endometriosis was found with both techniques, the level of the immunohistochemical proliferation marker MIB-1 was measured. The second, larger sample fraction was analyzed using the paraffin technique and served as a reference.

Results: The diagnosis of chocolate cyst walls from immediate frozen sections is associated with 44,5% false negative results and is thus inferior to the paraffin technique.. It should be noted, however that 87,5% of these cases with false negative results demonstrated an inactive endometriosis in the final histological work-up. In addition, in 84% of these histologically inactive cysts, the immunohistochemical proliferation marker MIB-1 was also negative. In cases with immunohistochemical activity, the endometriosis expression pattern was markedly heterogeneous. Out of the cases with heterogeneous expression pattern, 71% represented recurrent pathologies; while in cases with immunohistochemical and histologically inactivity, recurrences represented only 47.6%. In 6.1% of previously treated cases, ovarian endometriosis was resistant to treatment as evidenced by immunohistological, as well as histological, activity.

Conclusion: Despite the limited value of immediate frozen sections in the diagnosis of cystic ovarian endometriosis, when combined with the analysis of the proliferation marker MIB-1, it is well able to differentiate active from inactive ovarian endometriosis. Since false negative immediate frozen sections are always associated with inactive endometriosis, is it possible for the surgeon to choose a single surgical approach in these cases, as opposed to a dual surgical approach in cases with active endometriosis. Additional pharmaceutical treatment to inactivate and regress the endometriosis would allow for a more organ saving and less traumatic secondary surgical approach.

8. Literaturverzeichnis

1. Akerlund M (1990) Modern treatment of dysmenorrhoea. Acta Obstet Gynecol Scand 69:563-564
2. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL (1996) Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulations of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. Mol Hum Reprod 2: 40-45
3. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL (1997) Monocyte chemotactic protein-1 concentrations in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. Fertil Steril 67: 1065-1072
4. Arici A, Olive DL (1999) Endometriosis is an inflammatory disease. In: Lemay A, Maheux R (Hrsg.) Understanding and managing endometriosis. Parthenon Publ, Carnforth New York S 14
5. Arndt D (1999) Die immunhistochemische Charakterisierung der Proliferation in Endometrioseherden vor und nach einer GnRh-Analoga-Therapie als Prognosekriterium. Dissertation, Greifswald
6. Audebert A, Bäckström T, Barlow DH (1992) Endometriosis 1991: a discussion document. Hum Reprod 7: 432-435
7. Audebert A (2003) Endométrie stade III et IV: implication physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. Physiopathology, diagnosis and therapeutic management of stage III and IV endometriosis. J Gynécol Obstét Biol Reprod 32: 15-19
8. Audebert A (2005) Endométriome ovarien associé à une infertilité : quelle est la place de l'abstention thérapeutique? Ovarian endometrioma and infertility : when not to treat? (2005) Gynécol Obstét Fertil 33 : 416-422
9. Awadalla SG, Friedmann CI, Haq AU, Roth SI, Chin NW, Kim MH (1987) Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 157: 1207-1214
10. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA (1996) Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and patient with chronic pelvic pain. Hum Reprod 11: 387-391
11. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW (1982) Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with 4-year follow-up. Fertil Steril 37: 737-746

12. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P (1998) Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 70: 1176-1180
13. Bergqvist A, Fernö M (1993) Estrogen and progesteron receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison according to localisation and recurrence. *Fertil Steril* 60: 63-68
14. Boutten A, Dehoux M, Edelman P, Seta N, Menard A, Madelenat P, Durand G (1992) IL6 and acute phase plasma proteins in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Clin Chim Acta* 210: 187-195
15. Braun DP, Muriana A, Gebel H, Rotman C, Rana N, Dmowski WP (1994) Monocyte-mediated enhancement of endometrial cell proliferation in women with endometriosis. *Fertil Steril* 61: 78-84
16. Braun DP, Gebel H, Rana N, Dmowski WP (1998) Cytolysis of eutopic endometrial cells by peripheral blood monocytes and peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 69: 1103-1108
17. Braun DP, Dmowski WP (1998) Proliferative response of eutopic endometrial cells (EC) to tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in women with endometriosis. Abstract, 54th Annual Meeting of the Am Soc Reprod Med
18. Brosens IA, Koninckx PR, Corveleyn PA (1978) A study of plasma progesterone, estradiol 17-beta, prolactin and LH levels, and luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynecol* 85: 246-250
19. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J (1994) The endoscopic localisation of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 63: 428-430
20. Bruse C, Guan Y, Carlberg M, Carlström K, Bergqvist A (2005) Basal release of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble plasminogen activator receptor from seperated and cultured endometriotic and endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil Steril* 83: 1155-1160
21. Buchweitz O, Staebler A, Müller S, Wülfing P, Kiesel (2005) Die Bedeutung der histologischen Stufenschnitte in der Diagnostik der Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk* 65: 488-493
22. Bühler K (2003) Probleme der Differentialdiagnose in der Praxis. Vortrag 5. Deutscher Endometriosekongress, gehalten am 26.9.2003, Westerstede
23. Bulmer JN, Jones RK, Searle RF (1998) Intraepithelial leukocytes in endometriosis an adenomyosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal endometrium. *Hum Reprod* 13: 2910-2915

24. Busacca M (1999) Recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 180: 519-523
25. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O (1992) Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 58: 302-306
26. Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG (2002) Immunohistochemical staining with MIB-1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tuboendometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology* 41: 313-321
27. Canis M, Boughizane S, Loh FH (1995) Techniques for ablation and excision of endometriosis. In: Shaw (Hrsg.) *Endometriosis current understanding and management*. Blackwell Science, Oxford S 248-263
28. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MH (2001) Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 16: 2583-2586
29. Carter JE (1994) Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2: 43-47
30. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J (1992) Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J of Pathol* 168: 357-363
31. Chan LY, So WW, Lao TT (2003) Rapid recurrence of endometrioma after transvaginal ultrasound-guided aspiration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 109: 198-198
32. Chatman DL (1987) Biopsy in laparoscopically diagnosed endometriosis. *J Reprod Med* 32: 855-857
33. Cirkel U, Ochs H, Latussek B, Schneider HPG (1991) Aussagekraft der Tumormarker CA-125, CA 19-9, CA 15-3 und CEA bei Endometriose. *Endometriose* 9: 53-59
34. Clement PB (1994) Diseases of the peritoneum. In: Kurman RJ (Hrsg.) *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. Springer, New York Berlin S 660-686
35. Corson SL, Bolognese RJ (1978) Ibuprofen therapy for dysmenorrhoea. *J Reprod Med* 20: 246-252
36. Cullen TS (1908) *Adenomyoma of the uterus*. WB Saunders & Co Philadelphia S 222-227

37. Davidson B, Goldberg I, Lerner-Geva L, Gotlieb WH, Ben-Barusch G, Novikov I, Kopolovic J (2000) Expression of topoisomerase II and Ki-67 in cervical carcinoma-
Clinicopathological study using immunohistochemistry. *APMIS* 108: 209-215
38. Dizerega GS, Barber DL, Hodgen GD (1980) Endometriosis: Role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil Steril* 33: 649-653
39. Dmowski WP, Kapetanakis E, Scommegna A (1982) Variable effects of danazol on endometriosis at 4 low-dose levels. *Obstet Gynecol* 59: 408-415
40. Dmowski WP (1987) Visual assessment of peritoneal implants for staging endometriosis: do number and cumulative size of lesions reflect the severity of a systemic disease? *Fertil Steril* 47: 382-384
41. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M (1997) Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 67: 238-243
42. Dmowski WP, Braun DP (1999) Endometriosis: a systemic disorder associated with immunological dysfunction. In: Lemay A, Maheux R (Hrsg) *Understanding and managing endometriosis*. Parthenon Publ, Carnforth New York S 5-10
43. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F (1994) Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 62: 63-66
44. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F (1996) Large Ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 11: 641-646
45. Donnez J, Wyns C, Nisolle M (2001) Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 76: 662-665
46. Duleba AJ (1997) Diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24: 331-346
47. Dunselman GA, Hendrix MG, Bouckaert PX, Evers JL (1988) Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. *J Reprod Fertil* 82: 707-710
48. Dunselman GA, Bouckaert PX, van Wersch JW, Brommer EJ, Evers JL (1988) Fibrinolytic properties of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest* 26: 302-307

49. Ebert AD, Mechsner S, Halis G (2005) Endometriose-Probleme der Diagnostik und Therapie. CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie 3: 54-67
50. El-Roeiy A, Dmowski WP, Gleicher N, Radwanska E, Harlow L, Binor Z, Tummon I, Rawlins RG (1989) Danazol but not gonadotropin-releasing hormone suppresses autoantibodies in endometriosis. Fertil Steril 51: 1068-1069
51. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ (2000) Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Fertil Steril 74: 534-539
52. Fujishita A, Nakane PK, Koji T, Masuzaki H, Chavez RO, Yamabe T, Ishimaru T (1997) Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study. Fertil Steril 67: 943-944
53. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G (1997) Nonmalignant epithel cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. Am J Pathol 150: 461-467
54. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H (1983) Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 31: 13-20
55. Gerdes J (1984) Growth fractions in malignant non-Hodgkin`s lymphomas (NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67. Haem Oncol 2: 365-371
56. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, Liu TL, Friberg J, Radwanska E, Toder V (1984) Lymphocyte subsets in endometriosis. Obstet Gynecol 63: 463-466
57. Gleicher N, El-Roeiy A, Confine E, Friberg I (1987) Abnormal autoantibodies in endometriosis: is endometriosis an autoimmune disease? Obstet Gynecol 70: 115-122
58. Göretzlehner G (2003) Behandlung der chronischen Unterbauschmerzen aus Sicht des Gynäkologen. Vortrag 5. Deutscher Endometriosekongress, gehalten am 26.9.03
59. Greenblatt RB, Tzingounis V (1979) Danazol treatment of endometriosis: longterm follow-up. Fertil Steril 32:518-520
60. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB (1996) Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. Fertil Steril 65: 293-298

61. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj MH, Raj S (1983) Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 145: 333-337
62. Hammond CB, Rock JA, Parker RT (1976) Conservative treatment of endometriosis: the effects of limited surgery and hormonal pseudopregnancy. *Fertil Steril* 27: 756-766
63. Hasson HM (1976) Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 16: 135-138
64. Helvacioğlu A, Aksel S, Peterson RDA (1997) Endometriosis and autologous lymphocyte activation by endometrial cells. Are lymphocytes or endometrial cell defects possible? *J Reprod Med* 42: 71-75
65. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ (1988) Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 50: 216-222
66. Hirata J, Kikuchi Y, Imaizumi E (1994) Endometriotic tissue produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 37: 43-47
67. Hoffmann G, Spitz R, Behrens R (1990) GnRH-Agonisten in der Endometriose-therapie. *Ther Umsch* 47: 937-944
68. Hornung D (2004) Genetik der Endometriose. Vortrag 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 14.-17.9 in Hamburg
69. Houston DE (1984) Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 6: 167-191
70. Hurst BS, Rock JA (1991) The peritoneal environment in endometriosis. In: E.Thomas und J.Rock (Hrsg.) *Modern Approaches to Endometriosis*. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht Boston London. S 79-96
71. Jänne O, Kaupilla A, Kokko E, Lantto T, Rönneberg L, Vihko (1981) Estrogen and progesterin receptors in endometriosis lesions: comparison with endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 141: 562-566
72. Javert CT (1949) Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and haematogenous metastasis. *Cancer* 2: 399-410
73. Johnston WIH (1976) Dydrogesterone and endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 83:77-80

74. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF (1996) Immunohistochemical characterization of stromal leukocytes in ovarian endometriosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal endometrium. *Fertil Steril* 66: 81-89
75. Jones KD, Sutton CJG (2000) Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 12: 309-315
76. Jones KD, Sutton CJG (2002) Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9: 315-320
77. Jones KD, Sutton CJG (2002) Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 17: 782-785
78. Kanzagi H, Wang HS, Kariya M, Mori T (1992) Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 167: 257-261
79. Karck U (2002) Endometriose. In: Keck C, Neulen J, Behre HM, Breckwoldt M (Hrsg.) *Endokrinologie Reproduktionsmedizin Andrologie*. Thieme Verlag, Stuttgart New York S 116-123
80. Kaupilla A, Isomaa V, Rönneberg L, Vierikko P, Vihko R (1985) Effect of gestrinone in endometriosis tissue and endometrium. *Fertil Steril* 44: 397-408
81. Kaupilla A, Rönneberg L, Vihko R (1986) Steroidrezeptoren in endometrischem Gewebe. *Endometriose* 4: 56-60
82. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR (1994) Interferon-gamma (IFN-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *AM J Reprod Immunol* 32: 180-183
83. Kennedy A, Raleigh JA, Perez PM, Calkins DP, Thrall DE, Novotny DB, Varia MA (1997) Proliferation and hypoxia in human squamous cell carcinoma of the cervix: first report of combined immunohistochemical assays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 897-905
84. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV (1993) Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *AM J Obstet Gynecol* 169: 1545-1549
85. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF (1999) Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 14: 1080-1086
86. Koninckx PR, Seppala M, Cornillie FJ (1992): CA-125 and placental protein14 concentration in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 57: 523-530

87. Koninckx PR, Muldermans M, Moerman P, Meuleman C, Deprest J, Cornillie FJ (1992) CA-125 concentration in ovarian `chocolate`cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum. Hum Reprod 7: 1314-1317
88. Koninckx PR, Ostelynck D, D`Hooghe T, Meuleman C (1994) Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a nondisease. Ann NY Acad Sci 734: 333-341
89. Korte W, Beck AJ, Scherholz KP (1970) Operative Behandlung der Endometriose und Langzeittherapie mit Lynestrenol. Geburtsh Frauenheilk 30: 122
90. Koyama N, Matsuura K, Okamura H (1993) Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. Int J Gynecol Obstet 43: 45-50
91. Küpker W, Felberbaum R, Bauer O, Diedrich K (1996) Die Bedeutung des Tumornekrosefaktors Alpha (TNF-Alpha) bei der Endometriose. Geburtsh und Frauenheilk 56: 239-242
92. Küpker W, Schultze-Mosgau A, Diedrich K (1998) Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. Hum Reprod Update 4: 719-723
93. La Torre R, Montanino-Oliva M, Marchiani E, Boninfante M, Montanino G, Cosmi EV (1998) Ovarian blood flow before and after conservative laparoscopic treatment for endometrioma. Clin Exp Obstet Gynecol 25: 12-14
94. Lell  RJ, Heidenreich W, Stauch G, Gerdes J (1986) Bestimmung der Wachstumsfraktion bei Mammakarzinomen mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Ki-67. Tumor Diagnostik & Therapie 7: 181-185
95. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G (2002) Neue Aspekte zur Pathogenese von Endometriose und Adenomyose. Frauenarzt 43: 297-307
96. Lloyd FP (1964) Endometriosis in the Negro women. A five year study. Am J Obstet Gynecol 89: 468-469
97. Mahmood TA, Templeton A (1991) Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod 6: 544-549
98. Marcoux S, Maheux R, Berube S (1997) Laparoscopic surgery in infertile women with minimale or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group of Endometriosis. N Engl Jmed 337: 217-222
99. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA (1989) Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 51: 63-67

100. Meyer R (1919) Über den Stand der Frage der Adenomyosis und Adenomyome im Allgemeinen und Adenomyosis sarcomatosa. Zbl Gynäkol 43: 745-750
101. Mettler L, Semm K (1989) Three step therapy of genital endometriosis in cases of human infertility with Lynestrelol, Danazol or Gestrione administration in the second step. In: Raynand JP, Ojasoo T, Martini L (Hrsg) Medical management of endometriosis. Raven Press S 233-247
102. Metzger DA, Olive DL, Haney AF (1988) Limited hormonal responsiveness of ectopic endometrium: histologic correlation with intrauterine endometrium. Hum Pathol 19: 1417-1424
103. Miller TP (1994) Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. Blood 83: 1460-1466
104. Missmer SA, Harkinson SE, Spiegelmann D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ (2004) Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric and lifestyle factors. Am J Epidemiol 160: 784-796
105. Möllmann S (1999) Prognosefaktoren beim Mammakarzinom- Korrelation DNA-zytometrischer, histomorphologischer und immunhistochemischer "Marker". Dissertation, Bochum
106. Moghissi KS, Boyce CR (1976) Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. Obstet Gynecol 47: 265-267
107. Mohamed AH, Apoola A (1998) Comparison between medical treatment by GnRH analogue (goserelin) and conservative surgery by laparoscopic diathermy for the management of endometriosis. Gynecol Endosc 7: 37
108. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM (1998) The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 70:1101-1108
109. Moore EE, Harger JH, Rock JA, Archer DF (1981) Management of pelvic endometriosis with low-dose danazol. Fertil Steril 36: 15-19
110. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamay T (1991) Peritoneal fluid interleukin-beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. Am J Reprod Immunol 26: 62-67
111. Morrison JC, Ling FW, Forman EK, Bates GW, Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell MJ (1980) Analgesic efficacy of ibuprofen for the treatment of primary dysmenorrhoea. South Med J 73: 999-1002

112. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, de la Cruz ZC, Rock JA (1986) Unsuspected endometriosis documented by scanning electron mikroskopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 46: 522-524
113. Namnoun AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA (1995) Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 64: 898-902
114. Nargund G, Cheng WC, Parsons J (1996) The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 11: 81-83
115. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J (1990) Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 53: 984-988
116. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J (1997) Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 68: 912-9190
117. Nisolle M, Donnez J (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rektovaginal septum are tree different entities. *Fertil Steril* 68: 585-596
118. Noble LS, Simpson ER, Johns A (1996) Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 174-179
119. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM (1997) Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 600-606
120. Nothnick WB, Curry TE, Muse KN, London SN, Vernon MW (1994) Detection of unique 32-kd protein in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 61:288-293
121. Novak E (1931) Pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 22: 826-837
122. Novak E, De Lima OA (1948) A correlative study of adenomyosis and pelvic endometriosis, with special reference to the hormonal reaction of ectopic endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 56: 634-644
123. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR (1991) Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 56: 45-51
124. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR (1993) Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 59: 778-782

125. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR (1994) Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 83: 287-292
126. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick R (1997) Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. *Biochem Pharmacol* 53: 615-621
127. Peterson EP, Behrman SJ (1970) Laparoscopy of the infertile patient. *Obstet Gynecol* 36: 363-367
128. Prakash S, Ulfelder H, Cohen RB (1965) Enzyme-histochemical observations on endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 91: 990-997
129. Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP (1996) Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. *J Reprod Med* 41: 384-392
130. Ranney JF, Archer DF (1993) Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 60: 1-14
131. Redwine DB (1991) Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 56: 628-634
132. Redwine DB (1999) Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 72: 310-315
133. Regidor PA, Regidor M, Metz KA, Schindler AE (1993) Immunohistochemische Bestimmung des Östrogen- und des Progesteronrezeptors in formalinfixierten und paraffineingebetteten Endometrioseherden. *Endometriose* 11: 62-67
134. Regidor PA, Schindler AE, Bühler K, Gerhard L, Kimming R, Meinen K, Hoffmann G, Lübben G, Kienle E (1996) Ergebnisse eines Langzeit Follow-up bei der Behandlung der Endometriose mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat Depot. *Zentralbl Gynäkol* 118: 283-290
135. Reichel R, Schweppe KW (1992) Goserelin depot in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 57: 1197-1202
136. Rier SE, Parsons AK, Becker JL (1994) Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 61: 294-299
137. Roddick JW, Conkey G, Jacobs EJ (1960) The hormonal response of endometrium in endometriotic implants and its relationship to symptomatology. *Am J Obstet Gynecol* 79: 1173-1177
138. Russel WW (1899) Abberant portions of the Mullerian duct found in ovary. Ovarian cysts of Mullerian origin. *John Hopkins Hosp Bul* 10: 8-10

139. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN (1995) Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 63: 929-932
140. Sampson JA (1921) Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary, their importance and especially their relation to the pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch Surg* 3: 245
141. Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14: 422-469
142. Schindler AE (1995) Endometriose und Fertilitätsstörungen. *Frauenarzt* 36: 2111-2114
143. Schweppe KW, Wynn RM (1981) Ultrastructural changes in endometriotic implants during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 58: 465-473
144. Schweppe KW, Wynn RM (1984) Endocrine dependency of endometriosis; un ultraststructural study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 17: 193-208
145. Schweppe KW (1984) *Morphologie und Klinik der Endometriose*. Schattauer, Stuttgart New York
146. Schweppe KW (1994) Endometriose: Medikamentöse und operative Behandlung. Empfehlungen für individuelle Therapiestrategien. *Arzneimittetherapie* 11: 342-348
147. Schweppe KW (1995) Therapieprinzipien der Endometriose. In: Schweppe KW, Schindler AE, Semm K, Runnebaum (Hrsg.) *Der Frauenarzt-Endometriose*. Demeter Verlag, Balingen S 82-91
148. Schweppe KW (1999) Aktive – inaktive Endometriose – eine prognose- und therapierrelevante Differentialdiagnose. *Zentralbl Gynäkol* 121: 330-335
149. Schweppe KW (2003) Differentialdiagnose und Behandlungsstrategien bei Endometriose: Was tun – wann? *Journal für Fertilität und Reproduktion* 13 (Ausgabe Österreich): 8-12
150. Schweppe KW (2005) Endometriose – Aktueller Stand von Diagnose und Therapie. *Frauenarzt* 46: 373-381
151. Sharpe KL, Zimmer RL, Griffin WT, Penney LL (1993) Polypeptides synthesized and released by human endometriosis differ from those of the uterine endometrium in cell and tissue explant culture. *Fertil Steril* 60: 839-851

152. Sillem M, Hahn U, Coddington CC, Gordon K, Runnebaum B, Hodgen GD (1996) Etopic growth of endometrium depends on its structural integrity and proteolytic activity in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) model of endometriosis. *Fertil Steril* 66: 468-473
153. Simpson JL, Elias S, Malinak R, Buttram VC (1980) Heritable aspects of endometriosis. I Genetic Studies. *Am J Obstet Gynecol* 137: 327-331
154. Somigliana E, Vignani P, Gaffuri B, Busacca M, Di Blasio AM, Vignani M (1996) Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 36: 295-300
155. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL (1992) Early endometriosis invades the cellular matrix. *Fertil Steril* 58: 929-933
156. Steele RW, Dmowski WP, Marmer RJ (1984) Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 6: 33-36
157. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P (1994) Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 62: 696-700
158. Sutton CJ, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw NL (1997) Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 4: 319-323
159. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg I, Kauppila A (1987) Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1: 13-23
160. Thomas EJ (1995) Endometriosis – confusion or sense? *Int J Gynecol Obstet* 48: 149-156
161. Togashi K, Nishimura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T, Nakano Y, Konishi J, Konishi I, Mori T (1991) Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 180: 73-78
162. Tokushige M, Suginami H, Taniguchi F, Kitaoka Y (2000) Laparoscopic surgery for endometriosis: a long-term follow-up. *J Obstet Gynecol Res* 26: 409-416
163. Tsai YL, Seow KM, Hwang JL, Cheng WC, Chuang J (2004) Combined laparoscopy and minilaparotomy in the management of stage III and IV endometriosis and endometrioma. *Fu-Jen J Med* 2: 55-60
164. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, van der Linden EP, Ramaekers FC, Evers JL (1994) Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum and endometriosis. *Fertil Steril* 61: 85-90

165. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA (1984) Peritoneal endometriosis: scanning electron mikroskopy and histology of minimal pelvic lesions. *Fertil Steril* 42: 696-703
166. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB (1991) Reliability of visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 56: 1198-2000
167. Vercellini P, De Benedetti F, Rossi E, Colombo A, Trespidi L, Crosignani PG (1993) Tumor necrosis factor in plasma fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 36: 39-41
168. Vierikko P, Kaupilla A, Ronnberg L, Vihko R (1985) Steroidal regulation of endometriosis tissue: lack of induction of 17beta-hydroxysteroiddehydrogenase activity by progesterone, medroxyprogesterone acetate or danazol. *Fertil Steril* 43: 218-224
169. Walter M, Berg H, Leidenberger FH, Schweppe KW, Northemann W (1995) Autoreactive epitopes within the human alpha-Enolase and their recognition by sera from patients with endometriosis. *J of Autoimmun* 8: 931-945
170. Wang HS, Kanzaki H, Yoshida M, Sato S, Takushige M, Mori T (1987) Suppression of lymphocyte reactivity in vitro by supernants of explants of human endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 157: 956-963
171. Waller KG, Shaw RW (1993) Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow-up. *Fertil Steril* 59: 511-515
172. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S (1991) Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood* 78: 513-516
173. Weinschenk S (1996) Ganzheitliches Management der Endometriose. In: Behrendt W, Gerhardt I (Hrsg.): *Naturheilverfahren und Umweltmedizin. NATUM Band 1*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag S 161-164
174. Wheeler JM, Malinak LR (1983) Recurrent endometriosis: incidence, management and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 146: 247-253
175. Wheeler JM (1989) Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 34: 41-47
176. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD (1992) Depot leuprolide versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis: a multicentre, double-blind randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1367-1371
177. Willemsen WNP, Rolland R, Vemer HM, Thomas CMG (1985) Low versus high medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Arch Gynecol* 237 Suppl abstr 12.79.02.0

178. Wyns C, Donnez J (2003) Vaporisation laser des endométriomes ovariens : impact sur la reponse aux gonadotrophines. Laser vaporisation of ovarian endometriomas : the impact on the response to gonadotrophin stimulation. *Gynécol Obstét Fertil* 31: 337-342

Lebenslauf

Name, Vorname: Fuhrberg, Lutz

Anschrift: Würzburger Straße 12
26121 Oldenburg

Geburtsdatum/-ort: 26. Juni 1957 in Bremen

Eltern: Günther Horst Fuhrberg
Irmgard Fuhrberg

Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

1979 Abitur, Gymnasium Eversten Oldenburg

1980 – 1981 Wehrdienst

1981 – 1984 Heilpraktikerfachschiule Wunstorf

1984 – 1991 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1991-1992 Arzt im Praktikum, Ev. Krankenhaus
Oldenburg, Gynäkologie

1993 – 1999 Assistenzarzt, Ammerland-Klinik
Westerstede, Gynäkologie

1999 Facharztanerkennung

1999 – 2000 Assistenzarzt, St. Joseph-Hospital
Bremerhaven, Gynäkologie

2001 Niederlassung als Gynäkologie in
Cloppenburg

Danksagung

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. K.W. Schweppe, danke ich für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. med. G. Stauch danke ich für die fachspezifische Beratung und die engagierten kritischen Diskussionen.

Herrn Diplomingenieur I. Ceric danke ich für die Unterstützung bei der EDV-Bearbeitung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Anja Fuhrberg, die mich stets motiviert und unterstützt hat, und so die Vollendung dieser Arbeit erst ermöglichte.