

Dr. Michael D. Mueller
Prof. Ekkehard Dreher

Universitäts-Frauenklinik des Inselspitals
Schanzeneckstrasse 1
CH-3012 Bern

Vom Laborplatz zum Krankenbett: Neue Erkenntnisse in der Diagnostik und medikamentösen Therapie der Endometriose

Endometriose, definiert als Vorkommen, Wachstum und Progression von endometrialem Gewebe ausserhalb der Gebärmutter, ist ein sehr häufiges Krankheitsbild. 10–20% aller Frauen, bei welchen eine Laparoskopie durchgeführt wird, weisen eine Endometriose auf. Im Rahmen einer Infertilitätsabklärung ist bei 20–30% der Laparoskopien eine Endometriose nachzuweisen, und diese Prävalenz steigt auf 40–60%, wenn nur die Daten von Patientinnen, welche an Unterbauchschmerzen leiden, analysiert werden. Der erste Fall einer endometrioseähnlichen Krankheit wurde 1690 von Daniel Schroen, einem deutschen Arzt, beschrieben. Im 18. Jahrhundert wurden 11 weitere Fälle veröffentlicht. Trotz der erwähnten Häufigkeit und der Tatsache, dass das Krankheitsbild seit langem bekannt ist, bleibt die genaue Pathogenese der Endometriose weiterhin rätselhaft. In dieser Übersicht werden die neuesten Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Ätiologie der Endometriose, insbesondere hinsichtlich zukünftiger diagnostischer Möglichkeiten und Therapien, zusammengefasst.

Multifaktorielle Ätiologie

Bei der Entstehung einer Endometriose sind wahrscheinlich multiple Faktoren mitbeteiligt. Lange dauernde Menstruationsblutungen (>6 Tage) oder verkürzte Zyklen (<25 Tage) sind als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endometriose bekannt. Genetische Faktoren beeinflussen die Anfälligkeit für Endometriose. So konnte eine familiäre Häufung von Endometriosefällen nachgewiesen werden, und es wurde gezeigt, dass beim Befall eines eineiigen Zwillinges die Schwester auch häufiger an Endometriose leidet. Für eine genetische Prädisposition spricht auch die Tatsache, dass rothaarige Frauen gehäuft eine Endometriose aufweisen und dass die Endometriose auch zusammen mit anderen Krankheiten vermehrt vorkommt. An Endometriose leidende Frauen weisen z.B. in bis über 40% der Fälle

dysplastische Nävi auf. Auch Umweltschadstoffe, wie Dioxin, scheinen bei der Entstehung der Endometriose eine wichtige Rolle zu spielen. Werden z.B. Rhesusaffen Dioxin exponiert, entwickeln sie eine Endometriose. Bei Frauen, welche an einer Endometriose leiden, konnten höhere Dioxinwerte im Serum nachgewiesen werden als bei nicht befallenen Kontrollpersonen.

In den letzten Jahren wurde auch immer deutlicher, dass das Immunsystem und lokale peritoneale Faktoren sowohl bei der Entstehung der Endometriose wie bei den durch eine Endometriose ausgelösten Veränderungen (z.B. Adhäsionen) eine wichtige Rolle spielen [1].

Histogenese

Die am meisten akzeptierte Theorie der Entstehung einer Endometriose ist die 1927 von Sampson vorgeschlagene Implantationshypothese. Diese Hypothese wurde kürzlich durch Studien unterstützt, welche nachgewiesen haben, dass retrograde Menstruation und peritoneale Verschleppung von vitalem Endometrium bei menstruierenden Frauen ein häufiges Ereignis sind und dass die ins Abdomen gelangten Endometriumzellen am intakten Mesothelium haften können. Beim ubiquitären Vorkommen retrograder Menstruation ist es wahrscheinlich, dass bei Frauen, welche eine Endometriose entwickeln, diese Endometriumzellen vermehrte Resistenz aufweisen, damit sie sich ans Peritoneum anheften und persistieren können. Tatsächlich konnte eine Verminderung der apoptotischen Vorgänge im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose im Vergleich zum Endometrium von Frauen ohne Endometriose nachgewiesen werden.

Eine andere Möglichkeit für die Persistenz von ins Abdomen gedrungenen Endometriumzellen besteht

darin, dass Frauen, welche das Krankheitsbild entwickeln, an einer Immunschwäche leiden, welche das Ansiedeln dieser Zellen begünstigt. Die ins Abdomen gelangten Endometriumzellen werden normalerweise durch die «Natural-Killer»-Zellen (NK-Zellen) eliminiert. Bei Patientinnen, welche an einer Endometriose leiden, konnte nicht nur eine verminderte Aktivität, sondern auch eine verminderte Zytotoxizität dieser Zellen nachgewiesen werden. Ferner konnte in vitro gezeigt werden, dass aktivierte NK-Zellen durch die peritoneale Flüssigkeit von Patientinnen mit Endometriose, jedoch nicht durch jene von Kontrollpatientinnen, gehemmt werden können. Die verschleppten Endometriumzellen betroffener Frauen sezernieren spezifische Proteine, wie das «soluble intercellular adhesion molecule-1» (sICAM-1), welche es ihnen erlauben, die intraabdominale Immunüberwachung zu umgehen [2]. Die Bestimmung von einigen dieser Proteine im Serum von Endometriosepatientinnen könnte in naher Zukunft eine wichtige Rolle in der nichtinvasiven Diagnostik der Endometriose spielen.

Bestimmung spezifischer Serummarker in der Diagnostik der Endometriose

Anamnestisch sind oft bestimmte Hinweise zu erheben, welche mit der klinischen Untersuchung den Verdacht auf Endometriose entstehen lassen. Leider gibt es heute noch keine direkten diagnostischen Möglichkeiten, um die Verdachtsdiagnose «Endometriose» auf nichtinvasivem Weg zu bestätigen oder zu widerrufen. Bei Endometriosezysten des Ovars kann der Ultraschall hilfreich sein, da diese Zysten oft ein typisches Aussehen haben. Falls keine Zysten vorhanden sind, bietet der Ultraschall keinen Vorteil. In den letzten Jahren wurden die verschiedensten Serummarker untersucht, es konnte aber keiner gefunden werden, welcher die eindeutige Diagnose «Endometriose» ermöglicht.

Der am meisten untersuchte Marker ist das CA-125. Viele Kliniker sind der Meinung, dass CA-125 bei der Diagnostik der Endometriose hilfreich sei. In einer interessanten Metaanalyse konnte jedoch mittels «Receiver-operator-curve»-Analyse (ROC-Analyse) gezeigt werden, dass bei einer Spezifität von 90% die Sensitivität eines präoperativ gemessenen CA-125 in der Diagnostik einer Endometriose nur 28% beträgt. Will man eine Sensitivität von 50% erreichen, so fällt die Spezifität auf 72% [3]. Diese Metaanalyse zeigt also deutlich, dass CA-125 bei der Diagnostik der Endometriose nicht hilfreich ist.

Ein interessanter möglicher Serummarker für die Zukunft ist das schon erwähnte sICAM-1, welches im Serum von Patientinnen mit Endometriose erhöht ist und von Endometriosezellen sezerniert wird [2]. Ein Enzym, welches bei der Entstehung einer Endometriose eine wichtige Rolle spielt und ebenfalls ein möglicher interessanter Marker in deren Diagnose darstellt, ist das Cytochrom-P450, welches durch Aromatisation C19-Steroide in Östrogen umwandelt. Endometrium von Frauen ohne Endometriose exprimiert dieses Enzym nicht. Bei Patientinnen mit Endometriose konnte dieses Enzym jedoch nicht nur in den ektopischen Herden, sondern auch im eutopen Endometrium nachgewiesen werden [4]. Im Serum von Patientinnen mit Endometriose sind auch erhöhte Aromatasewerte festgestellt worden. Durch eine einfache Pipellebiopsie des Endometriums oder eine Blutentnahme könnten somit Patientinnen mit Endometriose erkannt werden. Dank den Fortschritten der Molekularbiologie und der Häufigkeit der Endometriose ist es jedoch wahrscheinlich, dass schon bald wertvolle Parameter bestimmt werden können, welche die Diagnostik «Endometriose» erleichtern.

Wachstum der Endometrioseherde

Einfluss der Östrogene

Seit den Arbeiten von Noyes in den 50er Jahren ist bekannt, dass im normalen Endometrium Steroide des Corpus luteum die zyklischen Veränderungen bestimmen. Bei Endometrioseherden konnten sowohl im Glandularepithel wie in den Stromazellen Steroidrezeptoren nachgewiesen werden. Die Verteilung zwischen den verschiedenen Steroidrezeptoren (Östrogenrezeptoren- α bzw. - β und Progesteronrezeptoren-A bzw. -B) unterscheidet sich jedoch von jener des Endometriums, was sich auch im unterschiedlichen Verhalten auf exogen zugeführte Hormone widerspiegelt.

Östrogene haben eine proliferative Wirkung auf Endometrioseherde und einen direkten Effekt auf deren Vaskularisation [5]. Östrogene werden nicht nur in den Gonaden produziert, sondern entstehen auch in peripheren Geweben durch Aromatisation von C19-Steroiden. Das Cytochrom-P450 wird, wie erwähnt, in Endometrioseherden exprimiert, so dass durch Umwandlung von C19-Steroiden lokal Östrogen produziert wird. Zusätzlich konnte im eutopen Endometrium von Patientinnen mit Endometriose und in Endometrioseherden eine Dysfunktion der 17 β -Dehydrogenase Typ II das Enzym, welches Östradiol in die weniger aktive Form Östron umwandelt, nachgewiesen werden [4]. Durch die vermehrte

lokale Produktion einerseits und den verminderten Abbau andererseits besitzen Endometrioseherde eine gewisse Autonomie, um heranzuwachsen.

In der medikamentösen Therapie der Endometriose werden heute vor allem GnRH-Analoga verwendet. Durch ihre zentrale Wirkung (Abb. 1) kommt es zu einer generellen Hypoöstrogenämie und somit zu einer Atrophie der Endometrioseherde. Die lokale Östrogenproduktion, welche durch die GnRH-Analoga nicht beeinflusst wird, könnte für die hohe Rezidivrate nach durchgeführter Therapie verantwortlich sein. In naher Zukunft könnten Aromataseinhibitoren auch in der Therapie der Endometriose eine wichtigere Rolle spielen. Durch direkten Angriff der Cytochrom-P450-Aromatase könnte die lokale Östrogenproduktion so gedrosselt werden, dass es zu einer Atrophie der Endometrioseherde kommt (Abb. 1). Ein weiterer direkter Angriffspunkt, um der proliferativen Wirkung der Östrogene entgegenzuwirken, ist die Anwendung von Antiöstrogenen (Abb. 1). In Endometrioseherden ist der relative Anteil an Östrogenrezeptoren- α grösser als jener der Östrogenrezeptoren- β . Es ist somit nicht erstaunlich, dass das Tamoxifen, welches eine agonistische Wirkung auf Östrogenrezeptoren- α ausübt, in der Therapie der Endometriose nicht hilfreich ist. Im Gegenteil dazu scheint Raloxifen einen hemmenden Einfluss auf die Endometrioseherde zu haben. Zur Zeit läuft eine multizentrische Studie betreffend der Wirkung von Raloxifen bei Frauen mit Endometriose und Unterbauchschmerzen.

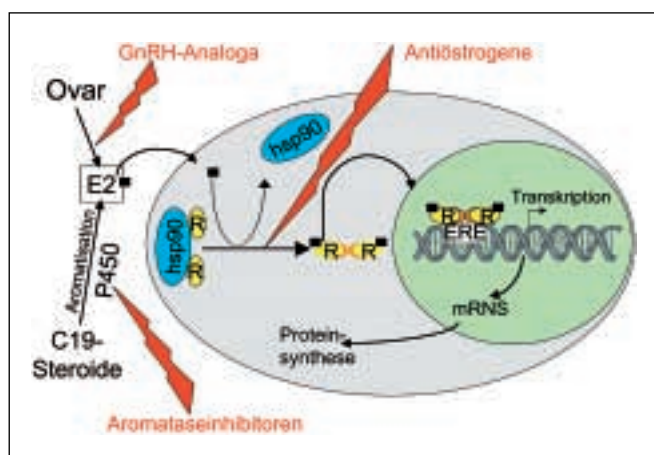


Abb. 1. Schematische Darstellung der Wirkung der Antiöstrogen-therapien. GnRH-Analoga wirken zentral durch Hemmung der GnRH-Pulsatilität des Hypothalamus, Aromataseinhibitoren lokal durch Hemmung des Cytochrom-P450 und die klassischen Antiöstrogene (Tamoxifen, Raloxifen) durch direkte Wirkung am Rezeptor. R = Rezeptor; ERE = «estrogen response element»; E2 = Östrogen; hsp90 = «heat shock protein 90».

Einfluss der Zyto- bzw. Chemokine

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass einige Wirkungen der Steroidhormone auf das Endometriosegewebe nicht direkt sind, sondern durch parakrine Mediatoren, wie z.B. Zytokine und Wachstumshormone, bestimmt werden [6]. Zytokine sind Mediatoren mit Schlüsselfunktion in der interzellulären Kommunikation des Immunsystems. Sie besitzen pleiotropische Aktivitäten auf verschiedene Zielzellen und können so proliferativ, zytostatisch, chemoattraktiv und differentiativ wirken. Die peritoneale Flüssigkeit, welche ein komplexes Medium bestehend aus und beeinflusst durch multiple Zelltypen darstellt, enthält viele dieser Zytokine und hat somit einen direkten Einfluss auf die Endometriose. Dank ihrer klinischen Zugänglichkeit und unmittelbaren Nähe zum Ort des Endometriosewachstums ist die peritoneale Flüssigkeit ein Indikator des In-vivo-Milieus der Endometrioseherde und könnte als Aktivitätsparameter der Endometriose angesehen werden [1].

Aktivitätsbestimmung der Endometriose

Bis die zukünftigen nichtinvasiven diagnostischen Verfahren validiert sind, kann eine Endometriose nur laparoskopisch diagnostiziert werden. Die Laparoskopie sollte sich jedoch nicht nur auf die Bestätigung von Endometrioseherden beschränken, sie sollte vielmehr dem «Staging» der Endometriose dienen. Nebst der klassischen rAFS-Klassifikation sollte die Aktivität der vorgefundenen Herde beurteilt werden. So sind die durchsichtigen, leicht erhabenen Herde und die rötlichen, von einer vermehrten Vaskularisation umgebenen Herde die aktiveren Formen. Bläuliche, schwärzliche oder weisse vernarbte Herde stellen inaktivere Herde dar. Nebst dieser visuellen Aktivitätsbestimmung werden in den nächsten Jahren sicher auch immer mehr biochemische Parameter eingeführt werden. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass bestimmte Zytokine in der peritonealen Flüssigkeit von Patientinnen mit Endometriose erhöht sind (Tab. 1). Die Bestimmung dieser Parameter könnte z.B. einen Anhaltspunkt geben, ob nach einem chirurgischen Eingriff eine hormonelle adjuvante Therapie notwendig ist oder nicht.

Tab. 1. Zytokine und Wachstumsfaktoren, welche in der peritonealen Flüssigkeit von Patientinnen mit Endometriose erhöht sind und in Zukunft möglicherweise als Aktivitätsparameter eingesetzt werden

«Epithelial neutrophile activating peptide-78» (ENA-78)
Interleukine: IL-1, IL-6, IL-8
«Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted» (RANTES)
«Tumor necrosis factor» (TNF)
«Vascular endothelial growth factor» (VEGF)

Vaskularisation der Endometrioseherde

Sowohl makro- wie mikroskopisch sind Endometrioseherde von einer übertriebenen Vaskularisation umgeben. Bei der Implantation von ektopischen Endometriumherden spielt die Angiogenese wahrscheinlich, wie bei der Tumormetastasierung, eine kritische Rolle. Das Spriessen von neuen Blutgefässen aus vorbestehenden Gefässen ist komplex und

beinhaltet die proteolytische Zerstörung der extrazellulären Matrix, die Proliferation und Migration von Endothelzellen und schliesslich die Bildung von durchgehenden Gefässen als Antwort auf einen angiostimulatorischen Reiz. Im humanen Endometrium sind verschiedene Wachstumshormone und Zytokine beschrieben worden, welche chemotaktische, mitogene, modulatorische oder inhibitorische Wirkungen auf Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Perizyten haben und somit teils direkt und teils indirekt eine Rolle im angiogenetischen Prozess spielen [7]. Angioregressionsauslösende Therapien, wie sie zur Zeit in der Onkologie evaluiert werden, könnten somit zukünftig auch in der Therapie der Endometriose eingesetzt werden (Tab. 2). Das Spektrum der zur Zeit verfügbaren Substanzen ist jedoch zu eng, um sie bei der Therapie der Endometriose anwenden zu können.

Tab. 2. Angiostimulatorische und angiainhibitorische Faktoren, welche bei der Neovaskularisation der Endometriose involviert sind

	Angiostimulatorisch	Angioinhibitorisch
Zytokine	Interleukin-1β Interleukin-6 Interleukin-8	Interferon-γ
Wachstumsfaktoren	«Epidermal growth factor» (EGF) «Transforming growth factor-α» (TGF-α) «Transforming growth factor-β» (TGF-β) «Fibroblast growth factors» (FGFs) «Insulin-like growth factors» (IGFs) «Platelet-derived growth factor» (PDGF) «Platelet-derived endothelial cell growth factor» (PD-ECGF) «Vascular endothelial growth factor» (VEGF) «Endometriosis protein-I and endometriosis protein-II» (ENDO-I and -II) Adrenomedullin Prostaglandine	Angiostatin Endostatin Thrombospondin-1 (TSP1) 16K-Prolactin «Tumor necrosis factor-α»

Fazit für die Praxis

Dank den Fortschritten der Molekularbiologie in den letzten Jahren sind im Verständnis der Ätiologie der Endometriose wichtige neue Erkenntnisse gewonnen worden, welche in Zukunft sowohl Diagnostik als auch Therapie dieses Krankheitsbildes verändern werden. Im Rahmen der hormonellen Therapie sind schon in nächster Zeit Veränderungen zu erwarten. Mit grossem Interesse werden die Resultate der ersten Studien, in welchen Aromataseinhibitoren und selektive Östrogenrezeptorantagonisten in der Therapie der Endometriose angewendet werden, erwartet. Auf der Suche nach neuen und wirksamen medikamentösen Therapien der Endometriose müssen noch spezifische Probleme gelöst werden. So sollte im Falle von Infertilität eine sinnvolle Therapie der Endometriose die negativen Einflüsse der ektopischen Endometriumherde beheben, jedoch gleichzeitig die Integrität des normalen Endometriums erhalten. Diese Differenzierung ist heute immer noch sehr schwierig. Zwischen ektopischem und eutopischem Endometrium wurden zwar Unterschiede (z.B. ein erhöhter Gehalt an Komplement-3-Protein, Interleukin-6, Tenascin sowie durch Interleukin-1 β erhöhte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors in ektopischen Herden) beschrieben, die biochemischen Charakteristiken von Endometriosezellen sind jedoch denen von normalem Endometrium erstaunlich ähnlich. Damit die Endometrioseherde spezi-

fisch angegriffen werden, während das normale Endometrium geschont bleibt, müssen hochspezifische und selektive Medikamente kreiert werden. Dank dem besseren Verständnis der biomolekularen Parameter dürfte dies in den nächsten Jahren möglich werden.

Literatur

- 1 Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN: Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
- 2 Daniel Y, Geva E, et al: Do soluble cell adhesion molecules play a role in endometriosis? *Am J Reprod Immunol* 2000;43:160–166.
- 3 Mol BW, Bayram N, et al: The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101–1108.
- 4 Zeitoun KM, Bulun SE: Aromatase: A key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961–969.
- 5 Mueller MD, Vigne J-L, et al: Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors α and β . *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10972–10977.
- 6 Lebovic DI, Shifren JL, et al: Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis. *Hum Reprod* 2000;15:67–77.
- 7 Mueller MD, Lebovic DI, et al: Neutrophils infiltrating the endometrium express vascular endothelial growth factor (VEGF): Potential role in endometrial angiogenesis. *Fertil Steril* 2000;74:107–112.