

Neue Aspekte zur Pathogenese von Endometriose und Adenomyose

G. Leyendecker, M. Herbertz, G. Kunz

Seitdem das Krankheitsbild der Endometriose etwa Mitte des 19. Jahrhunderts in der wissenschaftlichen Literatur erstmals beschrieben wurde, ist es – nicht zuletzt wegen seiner klinischen Bedeutung – in unserem Fach Gegenstand intensiver Forschung. Doch ließen die bisherigen Theorien zur Pathogenese viele Fragen offen, und bislang konnte keine erfolgreiche Therapie darauf begründet werden. Im Folgenden wird eine neue Theorie vorgestellt, die von einer Auto-Traumatisierung des Uterus ausgeht.

Die Endometriose ist ein äußerst pleiomorphes Krankheitsbild (36) – nicht nur im Hinblick auf die verschiedenen Ausbreitungsformen, sondern auch in Bezug auf das individuell unterschiedliche Beschwerdebild:

■ Manche Frauen sind fertil und asymptomatisch (43, 44). In diesen Fällen wird die meist nur minimale oder bereits in Form von Narben abgeklungene Endometriose z.B. nur anlässlich einer Tubensterilisation oder einer späteren Hysterektomie entdeckt.

■ Bei anderen, häufig ebenfalls beschwerdefreien Frauen wird die Endometriose im Rahmen einer Sterilitätsabklärung diagnostiziert und dann, auch bei nur geringer Ausprägung, für die bestehende Sterilität verantwortlich gemacht.

■ Wieder andere leiden unter erheblichen Beschwerden, die von der schweren Dysmenorrhoe über Kohabitationsbeschwerden bis zum tiefen pelvinen Dauerschmerz reichen.

Die Hormonabhängigkeit dieser Erkrankung steht außer Frage, da sie erst mit beginnender Geschlechtsreife auftritt und ein physiologischer oder therapeutisch herbeigeführter Abfall ovarieller Hormone Remissionen bewirken kann.

Für die Frau mit Beschwerden und/oder endometriosebedingter Sterilität bedeutet die Diagnose nicht selten einen erheblichen Einschnitt in Lebensführung und -planung: Sie wird erfahren, dass ihr Kinderwunsch wahrscheinlich nicht auf natürliche Weise in Erfüllung gehen kann (11) und ihre Beschwerden, wenn sie nicht zu ertragen sind, einer andauernden oder intermittierenden Behandlung bedürfen oder eventuell zu eingreifenden operativen Maßnahmen zwingen. Nicht zuletzt die vielen Selbsthilfegruppen sind Ausdruck der weiten Verbreitung dieser Erkrankung und unseres bisher ungenügenden Wissens über ihr Wesen und der noch immer unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten.

Historische Aspekte

Im deutschen Schrifttum wurden Adenomyose und Endometriose lange als eine pathogenetische Einheit angesehen, wobei der Unterschied im Wesentlichen nur in der Lokalisation der ektopen endometrialen Proliferationen gesehen wurde (42). Die Begriffe Endometriosis genitalis interna und externa spiegeln diese Auffassung wieder, und in deutschen Lehr- und Handbuchartikeln werden beide Krankheitsbilder in der Regel gemeinsam abgehandelt (22).

Ganz anders ist die Situation im angloamerikanischen Schrifttum: Wenn auch auf die häufige Beziehung zwischen Endometriose und Adenomyose hingewiesen wird (3, 14, 55), so hat sich doch zunehmend durchgesetzt, die pelvine Endometriose als ein gegenüber der Adenomyose eigenständiges Krankheitsbild zu betrachten (57).

Vermutlich als Abschluss sich durchsetzender Auffassungen hatte Ridley (57) in einer umfassenden Übersicht vorgeschlagen, die Begriffe „interne“ und „externe“ Endometriose aufzugeben. Der Einfachheit halber sollte „externe Endometriose“ durch „Endometriose“ und „interne Endometriose“ durch „Adenomyose“ ersetzt werden. So würden ektope endometriale Herde außerhalb und innerhalb des Myometriums unterschieden. Konsequenterweise wäre dann ein Endometriom ein isolierter Endometrioseknoten, bestehend aus endometrialen Drüsen und Stroma, Bindegewebe und glatter Muskulatur, und ein Adenomyom ein gleichartig zusammengesetzter Herd innerhalb der Gebärmutterwand. Mit der histologischen Zusammensetzung der Herde griff Ridley auf Cullen (12) zurück, der in einer systematischen Aufarbeitung das Auftreten solcher Herde als Adenomyome im Uterus, den Ovarien, den uterinen Ligamenten, in Blasen- und Darmwand, im Douglas-Raum und rektozervikal beschrieb.

Unterschiedliche klinische Erscheinungsformen der pelvinen Endometriose führten in der letzten Zeit zur Unterscheidung in oberflächliche und tief infiltrierende Endometriose (deeply infiltrating endometriosis).

Typisch für die oberflächliche Endometriose waren Herde, wie sie z.B. in den Fossae ovaricae oder am Blasenperitoneum gefunden werden, während die Lokalisation tief infiltrierender Endometrioseherde im Wesentlichen der Beschreibung extrauteriner Adenomyome Cullens entsprach. Zumindest für die oberflächlichen Endometrioseherde setzte sich aufgrund lichtmikroskopischer Untersuchungen die Auffassung durch, dass sie lediglich aus endometrialen Drüsen und endometrialem Stroma bestünden (10, 48). Damit war mit dem angeblichen Fehlen von Muskelgewebe in Endometrioseherden ein weiteres prinzipielles Unterscheidungskriterium zwischen Endometriose und Adenomyose hinzugetreten.

Diese histologische Trennung von Endometriose und Adenomyose wurde durch die neueren Untersuchungen von Anaf und Mitarbeitern (1) als falsch erkannt. Immunhistochemisch konnte der Nachweis erbracht werden, dass unterschiedslos alle untersuchten Endometrioseherde peristromale glatte Muskulatur enthalten.

Theorien der Pathogenese

Eigentlicher Hintergrund der zunächst mit den unterschiedlichen Lokalisierungen begründeten Trennung von Adenomyose und Endometriose bei weitgehend gleicher Pathomorphologie der ektopen Läsionen waren zweifelsohne die beiden vorherrschenden Theorien der Endometriose-Entstehung, die den Ort der Pathogenese in den Bauchraum verlegten: die Metaplasietheorie und die Theorie der Verschleppung durch retrograde Menstruation.

Die Metaplasietheorie

Nach der Metaplasietheorie soll pluripotentes Zölomepithel aus dem Bereich der Urogenitalfalte unter bestimmten Bedingungen auch beim Erwachsenen die Fähigkeit besitzen, sich in Müller'sches Gangepithel auszudifferenzieren und Endometriose-

herde zu bilden. Diese Theorie wird dem damaligen Nestor der deutschen Gynäkopathologie, Robert Meyer, zugeschrieben. In seiner immer wieder zitierten Arbeit stellt er lediglich lapidar fest, dass „... Serosaepithel nicht nur im Uterus, sondern allgemein die Fähigkeit, heterotope Epithelwucherungen einzugehen, habe und hiervon insbesondere in den recervikalen und rectovaginalen Wucherungen oft Gebrauch mache“ (42). Dies war damals offenbar eine gängige und nicht in Frage gestellte Ansicht. Robert Meyer hat ihr – anders als z.B. später Gruenwald (17) – nie dogmatischen Charakter verliehen und sie nie gegenüber anderen plausiblen Theorien verteidigt (57).

In der Tat gibt es für diese Theorie keinerlei experimentellen Beleg (57). Schwere Endometriosen bei Gynastrie und fehlendem Uterus (Mayer-Rockitansky-Müller-Hauser-Syndrom) sowie Endometriose bei mit hohen Dosen Östradiol behandelten Männern mit Prostatakarzinom werden als Beweis für die Richtigkeit der Metaplasietheorie herangezogen. Dies sind klassische Beispiele unüberprüfter Zitate, denn in keinem Fall von Endometriose beim oben genannten Syndrom ist im Operationssitus das komplette Fehlen paramesonephrischer Strukturen nachgewiesen worden. Die angebliche Endometriose bei Fällen von Prostatakarzinom betrifft nicht das Peritoneum als Ort einer möglichen Metaplasie, sondern in der Regel endometroides Gewebe im Karzinom selbst bzw. in Metastasen, was durchaus mit dem Utriculus prostaticus im Zusammenhang stehen könnte.

Die Theorie der Verschleppung durch retrograde Menstruation

Nach der von Sampson entwickelten Theorie der Verschleppung durch retrograde Menstruation gelangen normale Endometriumzellen oder Fragmente des eutopen Endometriums, also desquamierter Funktionalis, in den Peritonealraum, wo sie implantieren und sich zu Endometrioseher-

den entwickeln (59). Diese Theorie wird u.a. dadurch gestützt, dass während des Zyklus kultivierbare und mithin vermutlich implantierfähige Endometriumzellen in der Peritonealhöhle nachgewiesen werden (25, 26). Während jedoch die retrograde Menstruation ein physiologisches Phänomen ist (4, 18), tritt die Endometriose bei weitem nicht bei allen Frauen mit retrograder Menstruation auf.

Zur Erklärung dieser Diskrepanz zwischen Theorie und Befund wurde eine vermehrte retrograde Menstruation bei Frauen mit Endometriose angenommen, indem die Menstruation insgesamt stärker sei oder durch Behinderung des orthograden Abflusses mehr Menstrualblut und mithin mehr Zellen in den Bauchraum gelangten. Ein weiterer Erklärungsversuch bestand darin, bei Frauen mit Endometriose im Peritonealraum besondere Verhältnisse, z.B. eine defekte Immunabwehr, zu postulieren (32, 34, 35, 47, 49). Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden Endometrioseherde und das peritoneale Milieu intensiver Forschung unterzogen, die zu vertieften Einsichten in die zelluläre Pathomorphologie und Pathobiochemie führte. Dazu gehören Einblicke in die Bedeutung von immunkompetenten Zellen, Zytokinen, Enzymen und Wachstumsfaktoren wie z.B. Matrix-Metalloproteinasen und endothelialer Wachstumsfaktoren wie VEGF für die Transplantations-, Infiltrations-, Wachstums- und lokalen Entzündungsprozesse (32, 47, 61, 62).

Ein weiterer Schwerpunkt langjähriger Forschung gilt bis heute der Frage, ob eutopes Endometrium, als Grundvoraussetzung der Sampson'schen Theorie, überhaupt transplantiert werden kann. In der Tat konnte mit verschiedenen experimentellen Modellen nachgewiesen werden, dass durch transzervikale Biopsie oder aus dem Menstrualblut gewonnene endometriale Gewebsfragmente die Fähigkeit zur Implantation und zum infiltrativen Wachstum auf Peritoneum

oder experimentellen Ersatzmembranen wie Allantois oder Amnion besitzen (23, 24, 39, 60, 67). Hierbei zeigte sich, dass Endometrium aus der Proliferations- und Sekretionsphase dieses Potential besitzt (39, 67). Es wurde aber nicht überprüft, welcher endometrialen Schicht das transplantierte fähige Gewebe entstammte.

Eine weitere Komplizierung der „Theorienlage“ wurde von Nisolle und Donnez (49) verursacht. Nach ihrer Auffassung entsteht das ovarielle Endometrium durch Metaplasie, die Endometriose durch retrograde Menstruation, und die rektio-zervikale Endometriose sei auf „Müller-Gang-Reste“ zurückzuführen.

Brosens und Brosens (7) unterscheiden zwischen Endometriose und Adenomyose. Endometrioseherde, u.a. auch die in ovariellen Endometriomen, seien charakterisiert durch ihre Hormonabhängigkeit und daher die Folge retrograder Menstruation. Der Adenomyose fehle diese Hormonabhängigkeit. Diese sei eine Erkrankung der „Junktionalzone“ (6) bzw. des Überganges zwischen endometrialen Stroma und subendometrialen Myometrium. Die „tief infiltrierende Endometriose“, d.h. die extramyometralen knotigen Herde im Sinne Cullens, sei nicht als Progression oberflächlicher Endometrioseherde aufzufassen, sondern stelle eine Adenomyose dar (7). Allerdings wird offen gelassen, wie eine Erkrankung des endometrial-myometralen Überganges ektope Herde außerhalb des Uterus entwickeln kann.

Eine ganz wesentliche Schwäche der auf das Peritoneum ausgerichteten Theorien der Endometriose-Entstehung ist deren Unfähigkeit, die Persistenz einer Endometriose-assoziierten Sterilität bzw. Subfertilität im Falle einer nur minimalen oder moderaten Endometriose trotz Eradikation der Herde zu erklären. Konsequenterweise wurde diese Sterilität von einigen Autoren als idiopathisch angesehen.

Grundlagen einer neuen Theorie

Unsere Hypothese bestand darin, Endometriose und Sterilität als zwei verschiedene Phänotypen einer bis dato nicht identifizierten Grunderkrankung bzw. Funktionsstörung zu betrachten (34). Resultate anderer Arbeitsgruppen und zunehmend eigene Forschungsergebnisse führten dazu, die Grunderkrankung dem Uterus zuzuordnen und schließlich die Endometriose und Adenomyose als eine Einheit mit gemeinsamer Pathogenese anzusehen. Mehrere Beobachtungen unterstützen diese Auffassung:

- Das eutope Endometrium von Frauen mit Endometriose weist Veränderungen auf, die im Endometrium ge-

sunder Frauen nicht gefunden werden. Diese Veränderungen umfassen u.a. Zeichen einer verstärkten Entzündungsantwort wie die erhöhte Expression von Hitzeschockproteinen und chemotaktischem Protein für Monozyten (MCP-1) (21, 53) und die verstärkte Besiedlung mit Makrophagen (33), Zeichen einer verstärkten Proliferation (66) sowie Zeichen einer verstärkten biochemischen und enzymatischen Aktivität wie die erhöhte Expression von P450-Aromatase (50, 51) und Matrix-Metalloproteinasen (9, 62).

- Sterile Frauen mit Endometriose zeigen eine signifikant erhöhte peristaltische Aktivität des Uterus im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose (s. Abb. 1). Diese Hyperperistaltik geht in der Zyklusmitte in eine Dys-

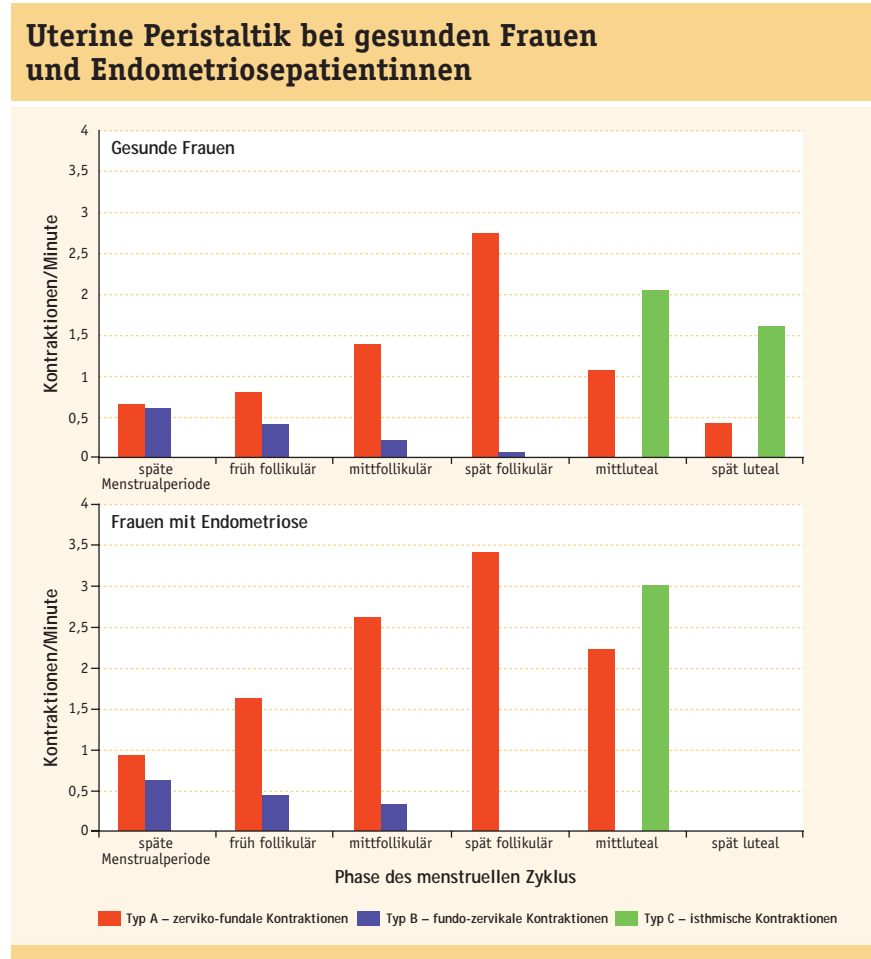


Abb. 1: Uterine Peristaltik bei Frauen ohne und Sterilitätspatientinnen mit Endometriose. Dargestellt sind die verschiedenen Typen der uterinen Peristaltik sowie ihre Kontraktionsfrequenz während der verschiedenen Zyklusphasen.



Abb. 2: Vaginalsonographie (links) und Magnetresonanztomographie (Mitte) des Uterus einer 36-jährigen Patientin mit Endometriose und Adenomyose. Es besteht eine primäre Dysmenorrhoe seit der Menarche. Zum Vergleich der vaginalsonographische Befund des Uterus einer gesunden Frau. Der „Halo“ des Archimyometriums ist völlig intakt (rechts).

peristaltik über, die zu einem Zusammenbruch des gerichteten Spermientransportes führt (27, 31, 34). Darüber hinaus ist der intrauterine Druck bei diesen Frauen gegenüber der Norm erhöht (8, 40).

■ Durch Vaginalsonographie und Magnetresonanztomographie lässt sich nachweisen, dass eine Endometriose signifikant mit einer Adenomyose assoziiert ist (s. Abb. 2). Die Tiefe der adenomyotischen Infiltration korreliert mit dem Alter der Patientin und der Dauer der Anamnese der Endometriose (30, 35; Kunz, G., Beil, M., Huppert, P., Leyendecker, G., in Vorbereitung).

■ In der immunhistochemischen Expression der Östradiol- und Progesteronrezeptoren sowie der P450-Aro-

matase verhalten sich Endometriose- und Adenomyoseherde mit allen ihren drei Komponenten – dem glandulären Epithel, dem glandulären Stroma und der peristromalen Muskulatur – wie das eutope basale Endometrium und das subendometriale Myometrium (Archimyometrium) (38).

■ Während in der späten Sekretionsphase die Funktionalis und die Spongiosa unter dem Einfluss von Progesteron ihre Östradiol- und Progesteron-Rezeptoren und P450-Aromatase-Expression verlieren, bleibt deren Expression in der Basalis während dieser Zyklusphase auf einem vergleichsweise hohen Niveau und steigt sogar zur Menstruation hin noch an (38; Leyendecker, G., Herbertz, M., Kunz, G., Mall, G., in Vorbereitung). Dieser immunhistochemi-

sche Unterschied erwies sich als die methodische Grundlage, um während der Menstruation zwischen Funktionalis und Basalis unterscheiden zu können (s. Abb. 3, 4). Gewebsfragmente der Funktionalis und der Spongiosa sind immunhistochemisch negativ und solche der Basalis positiv im Hinblick auf die genannten Parameter. Bei Untersuchung von Menstrualblut zeigte sich, dass immunhistochemisch positive Fragmente, d.h. Fragmente der Basalis, signifikant häufiger bei Frauen mit Endometriose desquamiert werden als bei gesunden Frauen (38) (s. Abb. 5 auf S. 301, Tab. 1 auf S. 302).

Erstaunlicherweise ist die Basalis kaum Gegenstand der gynäkologischen Forschung. Entsprechend dürftig ist das Wissen über die ihr innewohnenden regulatorischen Vorgänge (54). Diese endometriale Schicht ist ein hochaktives Gewebe, dessen mitotische Aktivität zum Ende des Zyklus ein Maximum erreicht (54). Epithel und Stroma der Basalis sind in allen Zyklusphasen reich an Östradiol- und Progesteronrezeptoren, wobei letztere vorwiegend in der A-Isoform vorliegen (38), die die proliferative Wirkung von Progesteron vermittelt. Mit der Expression der P450-Aromatase, die androgene Vorstufen aus Nebennierenrinde und Ovar in Östrogene umwandelt, auch in der Sekretionsphase (38) verschafft sich die Basalis neben dem peripheren Östrogen eine eigene zusätzliche Östrogenressource. Dieses hochaktive Gewebe besitzt somit das Potential zum Neuaufbau von Funktionalis oder zur Bildung der Dezidua

Estradiolrezeptor-Expression während des Menstruationszyklus

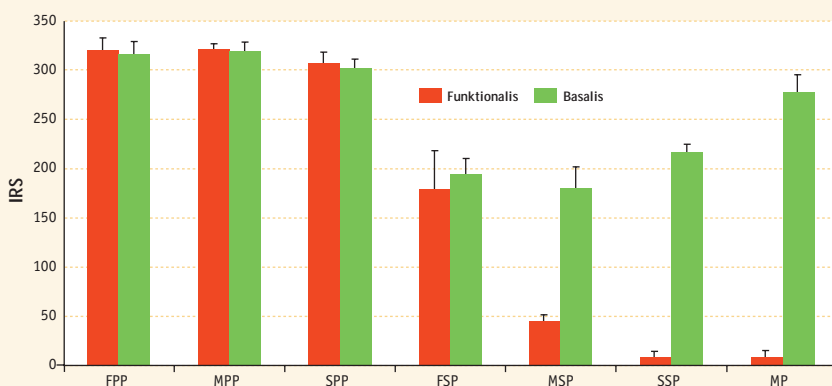


Abb. 3: Semiquantitative Darstellung (immuno reactive scores; IRS) der Östradiolrezeptor (ER)-Expression in Basalis und Funktionalis während des menstruellen Zyklus unter Einschluss der Menstruationsphase (MP). In der Sekretionsphase verliert die Funktionalis die ER-Expression, während sie in der Basalis weitgehend erhalten bleibt.

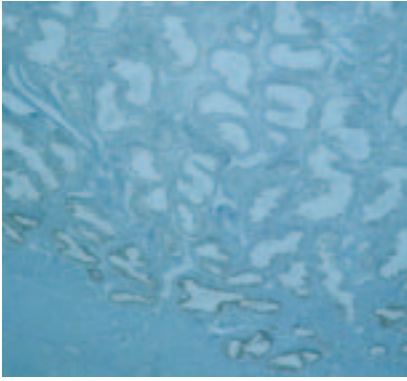


Abb. 4: Immunhistochemie der Estradiolrezeptoren in der späten Sekretionsphase. Die Basalis ist ER-positiv, während die Spongiosa und die Funktionalis die Anfärbbarkeit für ER verloren haben.

(5, 54), aber auch – in Form von verschleppten Fragmenten – die Fähigkeit zur ektopen Implantation und Proliferation.

Die Auto-Traumatisierung des Uterus – eine neue Theorie der Pathogenese

Zum Verständnis der neuen Theorie der Pathogenese von Endometriose und Adenomyose sowie zum Verständnis der Zusammensetzung der ektopen Herde aus Endometrium und peristromaler Muskulatur sind einige neue anatomische Erkenntnisse über Embryogenese, Struktur und Funktion des Uterus vorzuschicken.

Struktur und Funktion der Archimetra

Der Uterus setzt sich aus einer äußeren Neometra und einer inneren Archimetra zusammen (35, 52) (s. Abb. 6 auf S. 302, Tab. 2 auf S. 303). Die Neometra umfasst die beiden äußeren muskulären Schichten des Myometriums, das Stratum supravasculare mit vorwiegend longitudinalen Muskelfasern und das Stratum vasculare mit einem Maschenwerk aus irregulär angeordneten kurzen Muskelfasern. Das Stratum vasculare stellt die muskuläre Hauptmasse des Uterus dar.

In der Ontogenese entwickelt sich die Neometra in der Regel im dritten Trimester, z.T. aber auch erst post

partum (64) (s. Tab. 3 auf S. 304). Phylogenetisch erscheint die Neometra, zunächst nur mit ihrer Longitudinalschicht, erstmalig mit dem Auftreten von Viviparität bzw. bei der simultanen Oviposition mit dem Bedarf erhöhter Expulsionskräfte (35, 52) (s. Tab. 4 auf S. 304). Die Archimetra ist phylogenetisch alt (52). Sie besteht aus dem endometrialen Epithel und Stroma sowie aus der subendometrialen zirkulären Muskulatur. In der Ontogenese entwickelt sie sich im zweiten Trimenon, in ihrer Anlage aber bereits vor der Fusion der paramesonephrischen Gänge (64) (s. Abb. 6 auf S. 302).

Im Verlauf des zweiten Trimenons differenziert sich das Mesenchym des paramesonephrischen Epithels in das endometriale Stroma und die subendometriale Muskulatur, um den primordialen Uterus zu bilden (s. Abb. 7 unten, S. 303). Werth und

Grusdew (64) haben für diese Muskelschicht, das spätere Stratum subvasculare, wegen seines ontogenetisch hohen Alters die Bezeichnung Archimyometrium vorgeschlagen. Dies veranlasste uns, die innere Gebärmutter, auch wegen des hohen phylogenetischen Alters, als Archimetra zu bezeichnen. Die ontogenetisch und phylogenetisch spät auftretenden äußeren myometranen Schichten erhielten folglich die Bezeichnung Neometra (35, 52). Aus embryologischer Sicht ist die Archimetra paramesonephrischen Ursprungs, d.h. sie entwickelt sich aus den Müller'schen Gängen, während sich die Neometra später im Bereich des Corpus uteri aus dem Mesenchym der Serosa bildet, also nicht Müller'schen Ursprungs ist (64). Zur Verdeutlichung für den praktisch tätigen Gynäkologen: Die Bandl'sche Furche ist die untere Begrenzung der Neometra, wenn letztere sich

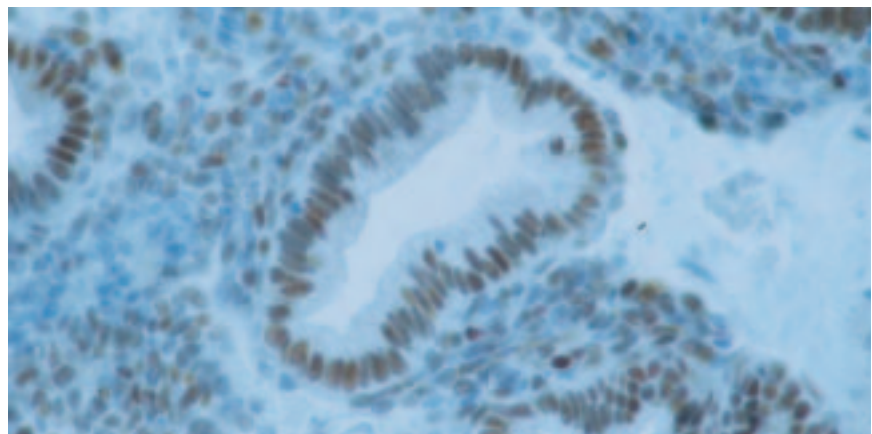
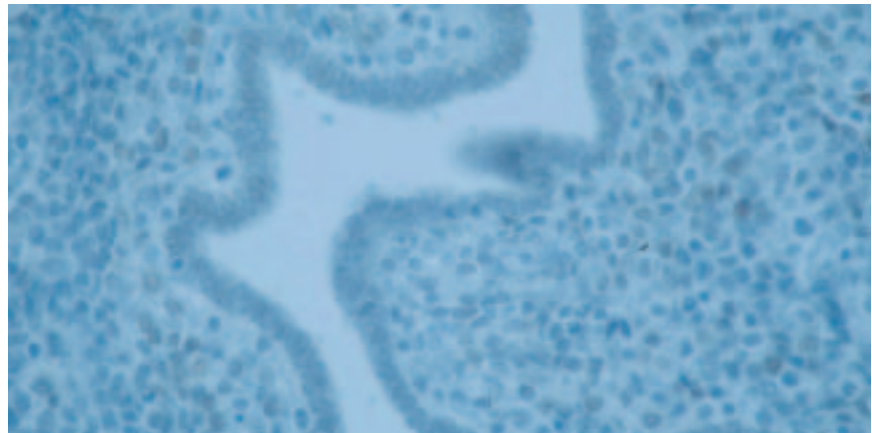


Abb. 5: Endometriale Gewebsfragmente im Menstrualblut einer Frau ohne (oben) und einer Sterilitätspatientin mit Endometriose (unten). Das Gewebsfragment der Patientin mit Endometriose entstammt der Basalis, das der gesunden Frau der Funktionalis.

Immunhistochemische Expression wichtiger Rezeptoren und der Aromatase

Parameter	gesund positiv/n %	Endometriose positiv/n %	Signifikanz (Fischer's-Test)
ER (Epithelium und Stroma)	2/19 10	18/24 75	p < 0,05
PR (Epithelium)	0/19 0	8/24 33	p < 0,05
PR (Stroma)	2/19 10	14/24 58	p < 0,05
PRB (Epithelium und Stroma)	0/19 0	0/24 0	n.s.
P450-Aromatase (Epithelium und Stroma)	2/19 10	20/24 83	p < 0,05

Tab. 1: Immunhistochemische Expression der Östrogen(ER)-, Progesteron(PR)- und Progesteron-B-Isoform (PRB)-Rezeptoren sowie der P450-Aromatase in endometrialen Gewebsfragmenten im Menstrualblut von Frauen ohne und Sterilitätspatientinnen mit Endometriose.

bei Aufbringung höchster Gebärfähigkeit über die Archimetra zurückzieht. Des Weiteren ist die einfache quere digitale Erweiterung einer tiefen uterinen Inzision bei sekundärer Sectio ohne Schwierigkeiten deshalb möglich, weil die zirkulären Muskelfasern der Archimetra durch Retraktion der Neometra exponiert werden (65).

Während die Neometra im Wesentlichen der Aufbringung der Gebärfähigkeit dient und weitgehend der Kontrolle durch den Konzeptus unterliegt, hat die Archimetra neben der Sicherstellung der Versorgung des Konzeptus während der Schwangerschaft elementare Funktionen in der frühesten Phase der Reproduktion (s. Tab. 5 auf S. 304). Es handelt sich um die endometriale Vorbereitung der Implantation, um die uterine Peristaltik für die retrograde Menstruation, den gerichteten Spermientransport und die hohe fundale Implantation des Embryos sowie um die uterine Infektabwehr (27, 35). Alle diese Funktionen unterliegen der Kontrolle durch das Ovar (27–29, 35, 52). Um diesen Aufgaben zu genügen, wird die Archimetra unter dem Einfluss ovarieller Steroide während des Zyklus strukturellen und biochemischen Veränderungen unterworfen (35). Hierzu gehört auch die zyklische Metaplasie von basalem Stroma in glatte Muskelfasern und zurück in

Stromazellen im Bereich des endometrial-subendometrialen Überganges (16).

Dislozierung des basalen Endometriums

Die mittlere Spongiosa stellt die normale Ebene der endometrialen Desquamation während der Menstruation dar (2, 41). Diese Desquamationssebene ist nicht scharf begrenzt, sondern zeigt interindividuell und selbst an verschiedenen Stellen des-

Abb. 6: Eine schematische Darstellung der Archimetra innerhalb des Uterus. Das Konzept der Archimetra beruht auf immunzytochemischen Untersuchungen der Sexualsteroidrezeptor-Expression, auf Untersuchungen zur uterinen Peristaltik sowie auf phylogenetischen und ontogenetischen Daten. Die Archimetra besteht aus den epithelialen (grün) und stromalen Anteilen des Endometriums sowie dem Stratum subvasculare des Myometriums (Archimyometrium) (orange). Ontogenetisch leitet sich die Archimetra von den paramesonephrischen Gängen (grün) und dem sie umgebenden Mesenchym (orange) ab. Die Masse des menschlichen Myometriums, die Neometra, ist nicht paramesonephrischen Ursprungs (blau). Sie besteht aus dem Stratum vasculare mit einem dreidimensionalen Netzwerk kurzer Muskelbündel und dem Stratum supravasculare mit hauptsächlich longitudinalen Muskelfasern. Das Stratum vasculare ist phylogenetisch die jüngste Entwicklung, im Gegensatz zur Archimetra entwickeln sich das Stratum vasculare und supravasculare spät während der Ontogenese (Neometra). Die Neometra umgibt den Uteruskörper und erstreckt sich nach kaudal bis zum Isthmus uteri. Zwischen Archimetra und Neometra besteht eine

selben Uterus deutliche Unterschiede. Die Tiefe der Desquamation wird über einen Gewebsgradienten an Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sowie durch die spezifische Struktur der Blutversorgung mittels der Spiralarterien geregelt (2, 58). Auf diese Weise ist die Basalis von der Desquamation weitgehend ausgeschlossen.

Aus bisher nicht bekannten Gründen entwickeln einige junge Frauen – wahrscheinlich bereits mit Beginn der Geschlechtsreife – eine uterine Hyperperistaltik mit Erhöhung des intrauterinen Drucks. Diese Funktionsstörung führt zu einer erheblichen Autotraumatisierung des Uterus, sodass während der Desquamation von Funktionalis und Spongiosa auch Fragmente basalen Endometriums abgestoßen werden (s. Abb. 5 auf S. 301). Dazu kann auch beitragen, dass die Expression der MMPs erhöht ist (9), was letztlich wiederum traumatisch bedingt sein kann (58).

Die Hyperperistaltik führt zu einer extrem gesteigerten retrograden Transportkapazität des Uterus während der Menstruations- und frühen



Übergangszonen mit einander vermischenden Muskelfasern (orangefarbener Rand des Stratum vasculare). Die Endozervix ist der am weitesten kaudalen paramesonephrischen Anteil des Uterus. Die darunter liegenden zirkulären Muskelfasern dünnen nach kaudal aus, und das begleitende Bindegewebe formt mit vaginalen Gewebeelementen die Portio vaginalis uteri.

Schichten des Uterus

Endometrium Epithel Stroma	Archimetra
Myometrium Stratum subvasculare Stratum vasculare Stratum supravasculare	Neometra

Tab. 2: Die Schichten des menschlichen Uterus und ihre Zuordnung zu Archimetra und Neometra.

Proliferationsphase (34) (s. Abb. 8). Somit hat die Hyperperistaltik nicht nur eine verstärkte Abschilferung von Basalis zur Folge, sondern führt auch zu einer gegenüber gesunden Frauen vermehrten Belastung des Peritonealraumes mit Fragmenten basalen Endometriums. Mit der hohen mitotischen Aktivität und der Expression von Hormonrezeptoren und der P450-Aromatase der Basalis versehen, sind diese Gewebsfragmente gewissermaßen als Saat hervorragend für Implantation und Proliferation im peritonealen Beet oder an anderer Stelle geeignet (s. Tab. 1 auf S. 302). Losgelöst aus ihrem Gewebsverband in der Basalis, reaktivieren diese Fragmente das embryonale paramesonephrische Organogeneseprogramm und entwickeln nach Implantation und Proliferation peristroma-

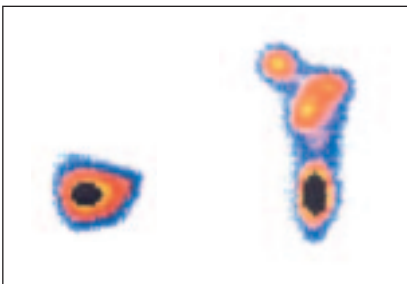


Abb. 8: Hysterosalpingoszintigraphie mit Technetium-markierten Albuminmakrosphären in Spermengröße in der frühen Proliferationsphase bei einer Frau ohne (links) und einer Patientin mit Endometriose (rechts). Bei der Patientin mit Endometriose führt die Hyperperistaltik zu einer derartig gesteigerten Transportkapazität des Uterus, dass die Partikel innerhalb einer Minute vom Muttermund in eine der Tuben transportiert werden, während sie bei der gesunden Frau in dieser Phase vor dem Muttermund liegen bleiben.

le glatte Muskelfasern, die aufgrund eigener immunhistochemischer Untersuchungen den Fasern des Archimyometriums entsprechen (38) (s. Abb. 7 oben). Das Potenzial, glatte Muskelfasern metaplastisch zu entwickeln, ist sowohl in der Embryogenese als auch während des Zyklus ein spezifisches Potenzial des basalen Stromas (16, 64).

Dies ist ein weiterer Hinweis auf den Ursprung der Endometriose aus dem basalen Endometrium und zeigt die Bedeutung des Nachweises von peristromaler glatter Muskulatur in allen Endometrioseherden (1, 38). Teleologisch betrachtet, stellt jeder Endometrioseherd mit seinen drei Gewebekomponenten – dem endometrialen Epithel und Stroma sowie der peristromalen Muskulatur – den Versuch dar, einen neuen primordialen Uterus zu bilden (s. Abb. 7). Um einen Endometrioseherd bilden zu können, ist die intakte Einheit von Epithel und Stroma des endometrialen Gewebefragmentes erforderlich (60).

Aus Gründen der Topographie ist es evident, dass die Adenomyose durch die Infiltration basalen Endometriums entsteht. Hyperperistaltik und erhöhter intrauteriner Druck fördern die Entstehung myometraler Dehnsenzen, in die das basale Endometrium vorwuchert (36). Die muskuläre Komponente der Adenomyose ist nicht als reaktive Hyperplasie der infiltrierten Muskulatur aufzufassen (15), sondern entsteht durch Metaplasie aus dem vorwuchernden endometrialen Stroma und ist daher homolog zum Archimyometrium (30, 38). Sie weist auch in der Magnetresonanztomographie radiologische Charakteristika des subendometrialen Myometriums auf. Dies ist die Basis der Bezeichnung der Adenomyose als „junctional zone disease“ (6, 7) und Grundlage ihrer radiologischen Diagnose mit Hilfe der MRT (19, 30, 56) (s. Abb. 2 Mitte).

Es ist es offenbar unvermeidbar, dass auch bei primär gesunden und ferti-

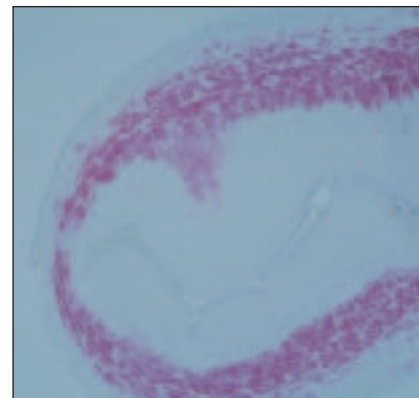
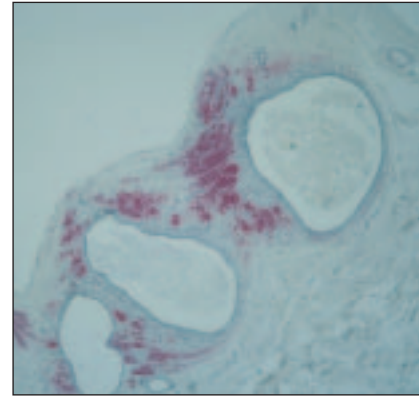


Abb. 7: Endometrioseherd vom Blasenperitoneum (oben). Primordialier Uterus eines Feten der 23. SSW (unten). Spezifische Immunhistochemie für Actin (Vergrößerung 50fach).

len Frauen mit uteriner Normoperistaltik neben Funktionalis und Spongiosa auch vereinzelte Gewebsfragmente der Basalis abgestoßen werden (38) (s. Tab. 1) und durch die allerdings gering ausgeprägte zerviko-fundale Peristaltik (s. Abb. 1 auf S. 299, Abb. 8) in den Peritonealraum gelangen, dort implantieren und in der Regel eine geringgradige Endometriose hervorrufen (44). Parallel dazu entwickelt die langjährige uterine Peristaltik nach oben beschriebenen Muster eine fokale oder diffuse Adenomyose mit Prävalenz ihres Auftretens im 4. bis 5. Dezennium.

Der wesentliche Unterschied zwischen der frühen und späten Endometriose/Adenomyose besteht darin, dass die frühe durch Hyperperistaltik als Störung einer archimetralen Funktion entsteht (34) und die späte – bei fertilen Frauen – als Folge der normalen peristaltischen

Funktion des Uterus angesehen werden kann. Erstere hat Krankheitscharakter mit einem variablen Beschwerdebild unter Einschluss von Sterilität, letztere bleibt oft un bemerkt oder äußert sich eventuell am Ende der reproduktiven Phase durch die typischen Symptome einer Adenomyose.

Endometriose und Sterilität

Bereits oben wurde darauf hingewiesen, dass die Störung des Mechanismus des gerichteten Spermientransports bei Frauen mit Endometriose einen entscheidenden Sterilitätsfaktor darstellen kann (34), wobei vermutlich der gestörte Spermientransport auf der Destruktion des Archimyometriums durch fokale und diffuse Adenomyose beruht (30) (s. Abb. 2 links und Mitte, S. 300).

In einer großen Serie von MRT-Untersuchungen konnte die Bedeutung der Adenomyose für die Sterilität bei Endometriose nachgewiesen werden. Frauen ohne Endometriose hatten in der MRT eine Dicke des Archimyometriums („junctional zone“) an der Uterushinterwand von im Mittel 7 mm. Bei Frauen mit Endometriose und Männern mit eingeschränktem Spermogramm betrug die Schichtdicke der hypointensen Zone 11 mm und bei solchen mit Normospermie der Männer 13 mm. Die Unterschiede waren hochsignifikant, wobei die Verteilung der Schweregrade der Endometriose in den beiden Gruppen keinen Unterschied aufwies (Kunz G., Beil, M., Huppert P., Leyendecker G., in Vorbereitung).

Eine Störung der Eireifung wird als weitere Ursache für die Subfertilität bzw. Sterilität von Frauen mit Endometriose angesehen. Durch Eizellspende im Rahmen der Assistierte Reproduktion (ART) konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit Endometriose, die Empfängerinnen von Eizellen gesunder Frauen waren, nicht von den üblichen Schwangerschaftsraten im

Ontogenese des menschlichen Uterus

Schwangerschaftswoche (nach dem Eisprung)	Entwicklungsstand
5 + 6	- Die Müller'schen Gänge entwickeln sich.
7 + 3	- Sie sind weit voneinander getrennt.
8	- Sie sind zum primordialen Uterus verschmolzen.
13 - 18	- Bindegewebsfasern mit zirkulärer Anordnung umgeben Uterus und Eileiter.
22 - 26	- Zirkuläre Muskelfasern (Stratum subvasculare; Archimyometrium)
27 - 39 (u. nach d. Geburt)	- Stratum vasculare und stratum supravasculare

Tab. 3: Entwicklung des menschlichen Uterus während der Embryonal- und Fetalperiode.

Phylogenie des Myometriums

Spezies	Myometrale Schicht (Stratum)			Gebäart
	Subvasculare	Vasculare	Supravasculare	
Schildkröte (<i>Goph. polyphem.</i>)	×		×	Simultane Oviposition
Vögel	×			Oviposition
Schnabeltier	×			Oviposition
Beuteltier	×		×	Viviparität
Nagetier	×		×	Viviparität
Mensch	×	×	×	Viviparität

Tab. 4: Vergleichende Morphologie der myometralen Schichten des Uterus/Oviduktes.

Funktionen von Archimetra und Neometra

Primär vom Ovar gesteuerte Funktionen	Uterus-Anteil
Aufbau und Umbau des Endometriums zur Einnistung	Archimetra
Zerviko-fundale uterine Peristaltik für - Retrograde Menstruation - Gerichteten Samentransport - Hohe fundale Implantation	Archimetra
Uterine Infektabwehr	Archimetra
Primär vom Conceptus gesteuerte Funktionen	
Bildung des mütterlichen Teils der Plazenta	Archimetra
Uterines Wachstum	Archimetra/Neometra
Ausstoßung des Conceptus	Neometra

Tab. 5: Die Funktionen von Archimetra und Neometra im Reproduktionsprozess. Die Archimetra wird überwiegend vom Ovar und die Neometra überwiegend vom Konzeptus gesteuert.

Rahmen von ART abweichen, mithin die Implantation bei Vorliegen einer Endometriose nicht beeinträchtigt ist. Waren Frauen mit Endometriose Donatorinnen von Eizellen und die Empfängerinnen endometriosefreie Frauen, so lag die Schwangerschaftsrate niedriger (63).

In eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Rate unreifer Eizellen im Rahmen von ART bei Frauen mit Endometriose mit dem Ausmaß der Adenomyose korreliert (Kunz G., Beil, M., Huppert P., Leyendecker G., in Vorbereitung). Wir führen daher die Störung der Oozytenreifung bei Frauen mit Endometriose nicht auf das peritoneale Milieu, sondern zumindest zum Teil auf direkte humorale Einwirkung von Faktoren der Adenomyose über das utero-tubare Gegenstromsystem (13, 28) auf das Ovar zurück. Die Bedeutung der Adenomyose für die Sterilität im Hinblick auf ihre Wirkung auf den Spermientransport und auf die Eizellqualität kann daher als Erklärung dafür dienen, dass die Beseitigung von Endometrioseherden im Peritonealraum die Schwangerschaftsrate nicht erhöht.

Selbstverständlich sind Störungen des tubo-ovariellen Funktionskomplexes durch Endometriome, Adhäsionen und Tubenverschluss ein zusätzlicher Sterilitätsfaktor, deren Beseitigung sich im Einzelfall günstig auswirken kann, aber generell nicht zu einer Normalisierung der Konzeptionsfähigkeit führt.

Weitere Forschungsansätze

Die Endometriose und besonders die Adenomyose der fertilen Frau haben ihre Prävalenz im vierten und fünften Lebensjahrzehnt. Je nach histologischer Aufarbeitung des Uterus sind etwa 30 bis 70 % der Frauen von einer Adenomyose betroffen (3). Wie oben dargelegt, ist sie die Folge der normalen peristaltischen Funktion des Uterus, aber auch von Schwangerschaft und Geburt. Wenn diese

„physiologische“ Dislozierung von Basalis Krankheitscharakter erhält, dann in der Regel auf Grund der Symptomatik der Adenomyose.

Die eigentliche klinische und wissenschaftliche Problematik liegt in der früh auftretenden Endometriose. Unser Konzept der Dislozierung von Basalis durch Autotraumatisierung des Uterus infolge der Dysfunktionen von Hyper- und Dysperistaltik (s. Abb. 1 auf S. 299) mit intrauteriner Drucksteigerung verlegt den Ort der Krankheitsentstehung in die Archimetra. Um weitere Einblicke in die Pathophysiologie zu erhalten, ist u.E. die Identifizierung der Kontrollmechanismen der hormonmodulierten Signalkette archimetraler Funktionen und ihrer Störungen ein wichtiges Forschungsgebiet. Unserer Auffassung nach beruht die Hyperperistaltik auf einer Störung para- und autokriner, östrogengesteuerter Kontrollmechanismen im Bereich der Archimetra (35).

Neue diagnostische Aspekte

Die Diagnostik der Hyper- und Dysperistaltik und des gestörten Spermientransportes mit Videusonographie bzw. Hysterosalpingographie sind für die Praxis zu aufwendig und spezifischen Forschungsfragen vorbehalten (27, 34) (s. Abb. 1 auf S. 299, Abb. 8 auf S. 303). Es ist allerdings durchaus denkbar, dass

Sonographiegeräte mit einer geeigneten Software versehen werden, so dass in Echtzeit die Frequenz der uterinen Peristaltik gemessen werden kann.

Ganz entscheidend und in der Praxis durchführbar ist die sonographische Beurteilung der Archimetra (30) (s. Abb. 2 links und rechts, S. 300). Die Endometriose geht nicht selten mit den bizarrsten Formen einer Adenomyose einher. Weiter verstärktes Auflösungsvermögen im Rahmen der Vaginalsonographie wird die Möglichkeiten der sonographischen Diagnose einer Adenomyose verbessern und könnte die (teuere) MRT überflüssig machen (s. Abb. 2 Mitte).

Bestehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten zwischen einem Uterus myomatosus und einer Adenomyose, ist vor einer organerhaltenden Operation z.Z. dringend eine MRT des Uterus zu empfehlen (37).

Ohne Abschilferung von Basalisfragmenten und ihren vermehrten Transport in den Peritonealraum kann eine Endometriose unserer Theorie zufolge nicht auftreten. Die Untersuchung von Menstrualblut mit dem direkten Nachweis z.B. des Estradiol-, Progesteron-A-Isoform-Rezeptorproteins oder der P450-Aromatase bzw. der jeweiligen spezifischen mRNA mit einfachen Testkits könnte eine schnelle Diagnostik z.B. bei jungen

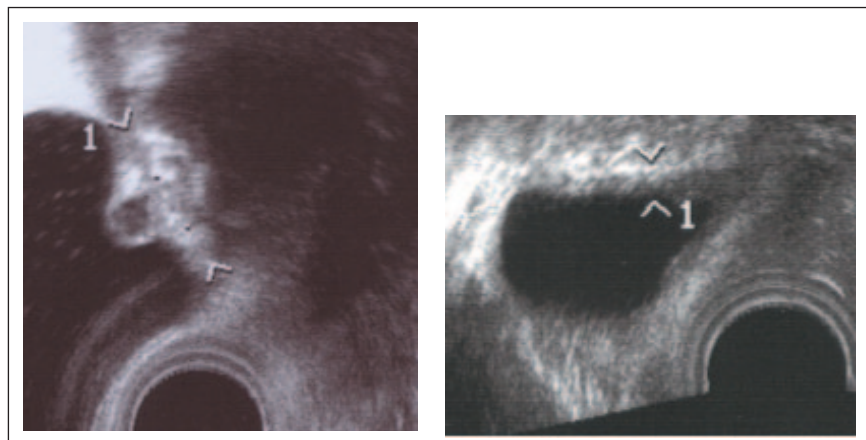


Abb. 9: Endometrioseherd der Harnblase vor (links) und nach Resektion (rechts). Gynexpert: Der aktuelle Fall. (www.gynexpert.de)

Frauen nach Beginn der Geschlechtsreife mit schwerer Dysmenorrhoe ermöglichen bzw. auf das Risiko der Entstehung einer Endometriose hinweisen (s. Tab. 1 auf S. 302).

Therapeutische Aspekte

Das dargestellte neue Konzept der Endometriose-Entstehung führt zumindest nicht kurzfristig zu neuen therapeutischen Strategien. Neben der Gabe von Analgetika bleibt die hormonale Suppression der Ovarialfunktion für geraume Zeit das Mittel der Wahl, um Beschwerden, die auch von der parallelen Adenomyose herühren können, zu beseitigen bzw. zumindest zu lindern und eventuell eine Progression zu verhindern.

Bereits Hull und Mitarbeiter (22) hatten auf die Ineffektivität einer hormonalen Therapie im Hinblick auf die Steigerung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit hingewiesen. In ihrem Capri-Workshop hat die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) solche Maßnahmen im Rahmen der Sterilitätstherapie für obsolet erklärt (11). Die Assistierte Reproduktion bleibt in den meisten Fällen, insbesondere bei länger bestehendem Kinderwunsch, die Therapie der Wahl.

Die dauerhaft ineffektive Hormontherapie z.B. bei ovariellen Endometriomen, Blasenendometriose und infiltrierender Endometriose in die Sakrouterinligamente oder retrozervikal erklärt sich daraus, dass es sich bei den ektopen Herden um dislozierte Basalis handelt, die sich außerdem – anders als manche oberflächlichen Herde – im Zuge der Infiltration eine stabile, durch eine Hormontherapie nicht wesentlich einschränkbare Blutversorgung geschaffen hat. Ektople Herde gezielt anzugreifen, ohne gleichzeitig die Basalis zu zerstören, wäre eine Herausforderung für die pharmazeutische Forschung. Bisher gibt es keinen Anhalt für die spezifische „End-

ometriosezelle“, die einen solchen Ansatz ermöglichen würde. Daher ist bei infiltrierender Endometriose mit Beschwerden die operative Exzision die Therapie der Wahl (s. Abb. 9 auf S. 305).

Ebenso wie die tief infiltrierende Endometriose ist die Adenomyose in der Regel hormonrefraktär. Eine operative Behandlung mit Erhaltung des Uterus ist nur bei ausgewählten Fällen möglich.

Da der Prozess der Endometriose-Entstehung in vielen Fällen um den Zeitpunkt der Menarche oder in den darauf folgenden Jahren einsetzt, wird es das Ziel sein, die Prädisposition zur Endometriose zu erkennen oder ihre beginnende Entwicklung, z.B. durch Untersuchung des Menstrualblutes, festzustellen. Prophylaktische Maßnahmen oder eine frühzeitig einsetzende Therapie könnten verhindern, dass es durch die infiltrativen Prozesse im Genitalbereich zur Organdestruktion kommt, die letztlich die Sterilität und Beschwerden bedingen.

Literatur

1. Anaf V, Simon P, Fayt I, et al.: Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 15 (2000) 767–771.
2. Bartelmez GW: The phases of the menstrual cycle and their interpretation in terms of the pregnancy cycle. *Am J Obstet Gynecol* 74 (1957) 931–955.
3. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P: The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 112 (1972) 583–593.
4. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, et al.: Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynaecol* 57 (1981) 667–672.
5. Brenner RM, Slayden OD: (1994) Cyclic changes in the primate oviduct and endometrium. In: Knobil E, Neill JD (eds): *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York 1994, p. 541–549.
6. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG: Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet* 346 (1995) 558–560.
7. Brosens IA, Brosens JJ: Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod* 15 (2000) 1–3.
8. Bulletti C, Rossi S, de Ziegler D, et al.: The uterine contractility in endometriosis. *International Meeting on Infertility and Assisted Reproductive Technology*, Porto Cervo, Italy, June 11–14, 1997. *Abstract Book* p. 129.
9. Chung HW, Wen Y, Chun SH, et al.: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril* 75 (2001) 152–159.
10. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, et al.: Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 53 (1990) 978–983.
11. Crosignani PG, Rubin BL: Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod* 15 (2000) 723–732.
12. Cullen TS: The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surgery* 1: (1920) 215–283.
13. Einer-Jensen N: Countercurrent transfer in the ovarian pedicle and its physiological implications. *Oxford Rev Reprod Biol* 10 (1988) 348–381.
14. Emge LA: The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 83 (1962) 1541–1563.
15. Ferenczy A: Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4 (1998) 312–322.
16. Fujii S, Konishi I, Mori T: Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virch Arch Pathol Anat* 414 (1989) 105–112.
17. Gruenewald P: Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 44 (1942) 470–476.
18. Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynaecol* 64 (1984) 151.
19. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, et al.: Magnetic resonance imaging of the female pelvis: Initial experience. *Am J Rad* 141 (1983) 1119–1128.
20. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, et al.: Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 47 (1986) 40.
21. Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, et al.: Increased expression of monocytic chemoattractant protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Pathol* 152 (1998) 125–133.
22. Kindermann: Endometriose. Wesen und Entstehung. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen J, Zander J (Hrsg.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Band III, Teil 2. Thieme, Stuttgart 1988, 13.1–13.11.
23. Koks CA, Dunselman GA, de Goeij AF et al.: Evaluation of a menstrual cup to collect shed endometrium for in vitro studies. *Fertil Steril* 68 (1997) 560–564.
24. Koks CA, Groothuis PG, Dunselman GA, et al.: Adhesion of shed menstrual tissue in an in-vitro model using amnion and peritoneum: a light and electron microscopic study. *Hum Reprod* 14 (1999) 816–822.
25. Kruitwagen RFFM., Poels LG, Willemsen WNP, et al.: Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 55 (1991) 297–303.
26. Kruitwagen RFFM, Poels LG, Willemsen WNP, Jap PHK, et al.: Retrograde seeding of endometrial cells by uterine-tubal flushing. *Fertil Steril* 56 (1991) 414–420.
27. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G: The dynamics of rapid sperm transport through the female

- genital tract. Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis (VSUP) and hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). *Hum Reprod* 11 (1996) 627-632.
28. Kunz G, Herberzt M, Noe M, Leyendecker G: Sonographic evidence of a direct impact of the ovarian dominant structure on uterine function during the menstrual cycle. *Hum Reprod Update* 4 (1998) 667-672.
 29. Kunz G, Noe M, Herberzt M, Leyendecker G: Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle. Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update* 4 (1998) 647-654.
 30. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G: Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualised by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 15 (2000) 76-82.
 31. Kunz G, Kissler S, Wildt L, Leyendecker G: Uterine peristalsis: directed sperm transport and fundal implantation of the blastocyst. In Filicori M (ed): *Endocrine Basis of Reproductive Function, Proceedings of the Conference Tampa 2000*. Monduzzi Editore, 2000, 409-422.
 32. Lebovic DI, Müller MD, Taylor RN: Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 75 (2001) 1-10.
 33. Leiva MC, Hasty LA, Lyttle CR: Inflammatory changes of the endometrium in patients with minimal-to-moderate endometriosis. *Fertil Steril* 62 (1994) 967-972.
 34. Leyendecker, G, Kunz, G, Wildt, L, Beil, D, Deininger, H: Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 11 (1996) 1542-1551.
 35. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberzt M, Mall G: Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 4 (1998) 752-762.
 36. Leyendecker G: Endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod* 15 (2000) 4-7.
 37. Leyendecker G, Kunz G: Differential-diagnose Adenomyose versus Uterus myomatosus. *Gynexpert: Das Aktuelle Referat*. www.gynexpert.de, 2000.
 38. Leyendecker G, Herberzt M, Kunz G, Mall G: Endometriotic and adenomyotic lesions display the same cyclical estrogen (ER), progesterone (PR) and progesterone isoform B Receptor (PRB) expression as the functional unit of basal (zone IV) endometrium and archimyometrium. *Endocrine Society Meeting, Denver 2001 (Abstract book) OR 10-4, p. 81*.
 39. Maas JWM, Groothuis PG, Dunselman GAJ, et al.: Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 16 (2001) 627-631.
 40. Mäkäräinen L: Uterine contractions in endometriosis: effects of operative and danazol treatment. *J Obstet Gynecol* 9 (1988) 134-138.
 41. McLennan CE, Rydell AH: Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obstet Gynecol* 26 (1965) 605-621.
 42. Meyer R: Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl Gynäk* 43 (1919) 745-750.
 43. Moen MH: Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 6 (1991) 1404.
 44. Moen MH, Muus KM: Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilisation. *Hum Reprod* 6 (1991) 699.
 45. Mote, PA, Balleine RL, McGowan EM et al.: Heterogeneity of progesterone receptors A and B in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 15 (2000) (Suppl.3) 48-56.
 46. Mote, PA, Balleine RL, McGowan EM et al.: Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescence histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 2963-2971.
 47. Müller MD, Dreher E, Taylor RN: Auf der Spur eines Rätsels: Angionese und Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk* 60 (2000) 585-593.
 48. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, et al.: Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 53 (1990) 984-989.
 49. Nisolle M, Donnez M: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 68 (1997) 585-596.
 50. Noble LS, Simpson ER, Johns A, et al.: Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 174-179.
 51. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al.: Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 600-606.
 52. Noe, M, Kunz, G, Herberzt, M, Mall G, Leyendecker, G: The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: Characterisation of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod* 14 (1999) 190-197.
 53. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, et al.: Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 68 (1997) 23-28.
 54. Padykula HA, Coles LG, Okulicz WC, et al.: The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol Reprod* 40 (1989) 681-690.
 55. Pratt JH: The elusive adenomyosis of the uterus - revisited. *Discussion. Am J Obstet Gynecol* 112 (1972) 591-592.
 56. Reinhold C, Atri M, Mehio A, et al.: Diffuse adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology* 197 (1995) 609-614.
 57. Ridley JH: The histogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 23 (1968) 1-35.
 58. Rudolph-Owen LA, Slayden OD, et al.: Matrix metalloproteinase expression in macaca mulatta endometrium: Evidence for zone-specific regulatory tissue gradients. *Biol Reprod* 59 (1998) 1349-1368.
 59. Sampson, JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynaecol* 14 (1927) 422-429.
 60. Sillem M, Hahn U, Coddington CC 3rd et al.: Ectopic growth of endometrium depends on its structural integrity and proteolytic activity in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) model of endometriosis. *Fertil Steril* 66 (1996) 468-473.
 61. Sillem M, Prifti S, Monga B et al.: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is over-expressed in uterine endometrium from women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 3 (1997) 1101-1105.
 62. Sillem M, Prifti S, Koch A et al.: Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine endometrial cells of patients with and without endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 95 (2001) 167-174.
 63. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, et al.: Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 9 (1994) 725-729.
 64. Werth R, Grusdew W: Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Arch Gynäk* 55 (1898) 325-409.
 65. Wetzstein, R: Der Uterusmuskel: Morphologie. *Arch Gynecol* 202 (1965) 1-13.
 66. Wingfield M, Macpherson A, Healy DL et al.: Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 64 (1995) 340-346.
 67. Witz CA, Monotoya-Rodriguez BS, Schenken RS: Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 71 (1999) 56-60.

Autoren

Prof. Dr. med.
Gerhard Leyendecker
Mark Herberzt
PD Dr. med. Georg Kunz
 Frauenklinik des Klinikums
 Darmstadt
 Lehrkrankenhaus der
 Universitäten Frankfurt und
 Heidelberg/Mannheim
 Grafenstr. 9, 64283 Darmstadt
 leyendecker@ferticonsult.de