



Evolutionäre Aspekte in der Pathogenese und Pathophysiologie von Adenomyose und Endometriose

Die Bedeutung der primären Dysmenorrhö

Die wesentlichen Aspekte einer neuen Sicht der Pathogenese und Pathophysiologie von Endometriose sind in mehreren Publikationen seit Mitte der 1990er-Jahre ausgearbeitet worden [1–5]. Es handelt sich um die Vorstellung, dass bei der spontan auftretenden Endometriose und Adenomyose die andauernde muskuläre Aktivität des Uterus [4, 6–8] vor allem während eines ovulatorischen, nichtkonzeptionellen Zyklus zu einer Selbstverletzung uteriner Strukturen und nachfolgenden Dissemination von endometrialen (archimetralen) Stammzellen (ESC oder ASC) bzw. archimetralen Progenitorzellen transtubar in die Bauchhöhle und vaskulogen in die Körperperipherie führt [9–12]. Während der Evolution hat unter dem Aspekt des Erfordernisses einer starken Kontraktionskraft des Uterus unter der Geburt eine Selektion zugunsten einer Hyperkontraktibilität der uterinen muskulären Strukturen stattgefunden, die sich heute in der hohen Prävalenz der primären Dysmenorrhö in Höhe von 50 bis 60 % aller jungen Frauen manifestiert [13]. Allerdings waren Menstruationsblutungen in der die Reproduktion über Jahrtausende vorantreibenden Population junger weiblicher Hominiden und junger Frauen höchst seltene Ereignisse, sodass sich der heute mit dem Auftreten nichtkonzeptioneller Zyklen zerstörerische Effekt der Hyperkontraktibilität des Uterus nicht negativ auf die reproduktionsbiologische Evolution auswirkte.

In diesem Beitrag werden wir die Begriffe Endometriose und Adenomyose wiederholt durch den zusammenfassenden Begriff *Archimetrose* ersetzen, denn es handelt sich primär um eine Erkrankung der Archimetra [1] und die Proliferation archimetraler Stammzellen (ASC) am Ort der Primärläsion und nachfolgende transtubare und/oder vaskulogene Dissemination in die Bauchhöhle bzw. Körperperipherie [5].

Historischer Überblick

Die Abtrennung der peritonealen Endometriose von der uterinen Adenomyose als eigenständige Erkrankung erfolgte nach der Formulierung der Theorie der retrograden Menstruation durch Sampson [14]. In einer persönlichen Mitteilung charakterisierte Ronald Batt die Situation während seiner aktiven medizinischen Tätigkeit in den USA: „In Bezug auf die Endometriose spielte die uterine Adenomyose in Forschung, Lehre und klinischem Management keine Rolle.“¹ Während der *transtubare Transport* von Gewebsfragmenten, einzelnen Zellen und insbesondere von menstruellem Debris aus dem Cavum uteri in den Peritonealraum, sicher auch gefördert durch Blutfluss, bis heute außer Frage steht und diese Erkenntnis das Verdienst von Sampson ist, wurde das Konzept der retrograden

Menstruation bereits unmittelbar nach seiner Formulierung durch experimentelle Daten widerlegt [15, 16]. Außerdem hatte Sampson ein offensichtlich pathologisches Geschehen, nämlich die Blutung aus einem vaginalen Endometrioseherd, als „normal menstrual reaction“ beschrieben. Bereits Robert Meyer beklagt in einem anderen Zusammenhang („primary endometriosis“) bei Sampson einen etwas eigenen Umgang hinsichtlich präziser Definitionen [17]. Bei der normalen menstruellen Blutung junger Frauen ohne Endometriose enthält der menstruelle Debris nämlich keine vitalen Zellen [12].

Kontraktilität und Trauma

Entgegen gehäuft geäußerter Ansicht stellt die normale Menstruation, vergleichbar dem Abfallen welker Blätter im Herbst, keine Verletzung des Endometriums dar. Durch spätluteale Stauung der endometrialen Spiralarterien infolge des Progesteronabfalls im Blut entsteht in der Spongiosa durch zunehmende Hypoxie und Hochregulierung von Matrixmetalloproteinasen eine definierte Desquamationsebene, die zur Abstoßung von nicht mehr vitalem Gewebe führt [5, 12]. Es ist das Schicksal vieler Frauen, dass früher oder später während der reproduktiven Phase die normale Menstruationsblutung in eine pathologische Form der Blutung übergeht, bei der Fragmente vitaler Ba-

¹ Batt RE (2013) Persönliche Mitteilung

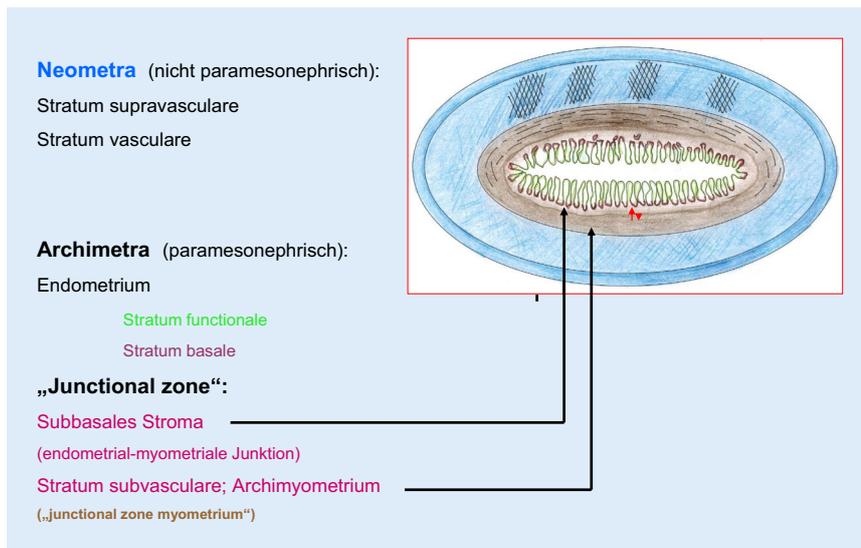


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung von Neometra und Archimetra. Phylogenetisch und ontogenetisch entwickelt sich der Uterus aus zwei unterschiedlichen Strukturen. Die Archimetra ist paramesonephrischen Ursprungs. Sie entsteht als primordialer Uterus nach der Fusion der Müller-Gänge und stellt den inneren Teil des adulten Uterus dar. Sie besteht aus dem Endometrium und dem Stratum subvasculare des Myometriums (Archimyometrium; im MRT: „junctional zone“ als radiologischer Begriff). Dazwischen befindet sich das subbasale Stroma als endometrial-myometriale Junktion. Die Neometra ist eine späte phylogenetische Akquisition und entwickelt sich beim Menschen erst peripartal. Die Masse des Myometriums, bestehend aus dem Stratum vasculare mit seinem Maschenwerk aus kurzen Muskelbündeln und dem Stratum supravasculare mit vorwiegend longitudinalen Muskelfasern, leitet sich nicht unmittelbar vom Müller-Gang, sondern vom Bindegewebe der Gefäßschicht bzw. der Serosa ab. (Leyendecker et al. [10], Hricak et al. [21], Werth und Grusdew [22])

salis abgestoßen werden. In unserem Konzept von „tissue injury and repair“ (TIAR) haben wir diesen Vorgang als „first step injury“ bezeichnet [3]. Dies kann als *iatrogenes Trauma* ein nicht sachgemäß durchgeführter intrauteriner Eingriff sein [17, 18]. In den überwiegenden Fällen handelt es sich jedoch um eine *Autotraumatisierung* des Uterus durch seine eigenen biomechanischen Funktionen [3, 4]. Diese kann bereits vor der Menarche eintreten und eine prämenarcheale peritoneale Archimetrose (Endometriose) induzieren [19, 20]. Die wesentliche Autotraumatisierung setzt jedoch nach der Menarche ein, sobald sich der Zyklus durch regelmäßige Ovulationen stabilisiert hat [4, 5].

Die biomechanischen Aktivitäten des nichtgraviden Uterus sind als physiologische Funktionen essenziell für einen erfolgreichen Ablauf des reproduktiven Prozesses. Sie betreffen das Stratum subvasculare (Archimyometrium) der Archimetra für den gerichteten Samen-transport vom Os externum uteri und den

Zervixdrüsen in die „dominante“ Tube, auf deren Seite die Ovulation stattfinden wird, und das Stratum vasculare der Neometra für die Expulsion des Konzeptus und im Falle eines nichtkonzeptionellen Zyklus für die Externalisierung des menstruellen Debris [4–6, 12]. Diese beiden physiologischen uterinen biomechanischen Aktivitäten sind in ihrer Stärke miteinander korreliert [4, 8]. Wir bezeichnen sie als *uterine Kontraktibilität*. Bei Frauen mit Archimetrose besteht eine *Hyperkontraktibilität*, die demnach grundsätzlich beide muskulären Schichten betrifft [4, 9]. Anamnestisch und auch pathognomonisch entscheidend bei der Hyperkontraktibilität des Uterus sind allerdings, abgesehen von möglichen katamenialen Unterbauchbeschwerden bei prämenarchealer Archimetrose, die verstärkten neometralen Kontraktionen am Ende eines ovulatorischen Zyklus, die als *primäre Dysmenorrhöen* infolge kontraktionsbedingter uteriner Ischämie in Erscheinung treten ([4, 5]; ■ **Abb. 1**).

Der evolutionäre Vorteil einer uterinen Hyperkontraktibilität

Die Prävalenz der primären Dysmenorrhö liegt insgesamt in Höhe von 50 bis 60 % aller jungen Frauen [13]. Schwere und extreme primäre Dysmenorrhöen, d. h. mit grundsätzlichem Analgetikabedarf (15 %) bzw. Absentismus (10 %), treten bei 25 % aller jungen Frauen auf [4, 5]. Diese hohe Prävalenz uteriner Hyperkontraktibilität lässt einen evolutionären Vorteil vermuten, der unter den heutigen medizinischen und reproduktionssoziologischen Bedingungen nicht mehr unmittelbar erkennbar ist und sich bei spätem Kinderwunsch, d. h. mit dem Auftreten vieler nichtkonzeptioneller Zyklen, in sein Gegenteil verkehrt.

Um diesen Sachverhalt zu begreifen, muss Klarheit darüber bestehen, dass entgegen verbreiteter Ansicht eine Menstruation für eine erfolgreiche Reproduktion nicht zwingend erforderlich ist. Unter pulsativer GnRH-Therapie liegt bei primärer hypothalamischer Amenorrhö die Schwangerschaftsrate im ersten Behandlungszyklus ohne vorher induzierte Abbruchblutung bei circa 30 % und damit im Normbereich junger fertiler Frauen [23]. Des Weiteren muss bedacht werden, dass sich der lange Weg der Evolution des Menschen und damit der reproduktiven Funktionen unter archaischen Bedingungen vollzog. Während das Alter bei der ersten Geburt, das heute jenseits der späten Zwanzigerjahre liegt und plateauartig weit in die Dreißigerjahre reicht, vor etwa 40 Jahren am Ende des zweiten Lebensjahrzehnts gipfelte, konzipierten junge Frauen in archaischen Gesellschaften zum ersten Mal bei Beginn der Geschlechtsreife, also perimenarcheal und damit möglicherweise auch ohne je eine Menarche erlebt zu haben [24].

Religiöse und andere mehr oder weniger weit in die Vorzeit zurückreichende sonstige Bräuche (z. B. Schwertleite; Heiratsbräuche; Zirkumzisionen) weisen auf ein Alter von etwa 14 Jahren hin, in dem Jugendliche zu heiratsfähigen Erwachsenen wurden. Möglicherweise wurden für gesellschaftliche Ereignisse von hohem Rang, wie es zweifelsohne eine Hochzeit darstellt, bestimmte Festtage, wie z. B. das neolithische Frühlingsfest

G. Leyendecker · L. Wildt

Evolutionäre Aspekte in der Pathogenese und Pathophysiologie von Adenomyose und Endometriose. Die Bedeutung der primären Dysmenorrhö

Zusammenfassung

Endometriose und Adenomyose werden unter pathogenetischen Gesichtspunkten wieder als ein Krankheitsbild, als Archimetrose, angesehen. Ihr liegt ein langer evolutionärer Prozess zugrunde, der junge Frauen begünstigte, die über eine hohe Kontraktilität des Myometriums verfügten. Es handelt sich um die uterine Peristaltik der Archimetra und die rhythmische Kontraktionskraft der Neometra. Eine große neometrale Kontraktionskraft aufzubauen und diese über eine längere Zeit aufrecht zu erhalten, sicherte die Fähigkeit, eine Schwangerschaft durch Geburt eines gesunden Kindes inklusive der Nachgeburt auch unter regelwidrigen Bedingungen erfolgreich zu Ende zu bringen. Davon hingen sowohl Leben des Kindes als auch das

Überleben der Mutter bis in die vormoderne Zeit ab. Expulsion des Konzeptus bei der Geburt oder Fehlgeburt und Externalisierung des menstruellen Debris sind beide durch die Kontraktionen des Stratum vasculare der Neometra biomechanisch gleichartige Vorgänge. Die hohe Prävalenz der primären Dysmenorrhoe als schmerzhaft empfundene Hyperkontraktilität des Stratum vasculare in Höhe von 50–60% aller jungen Frauen reflektiert heute diesen langen und (über)lebenswichtigen Evolutionsprozess. Allerdings waren Menstruationen in archaischer Zeit, anders als heutzutage, ein seltenes Ereignis, so dass die uterine Hyperkontraktilität, die sich in der primären Dysmenorrhoe manifestiert, nicht zu einem

in der frühen Phase der Reproduktion schnell auftretenden zerstörerischen Effekt auf die uterinen Strukturen und damit, auch in Verbindung mit der Dissemination endometrialer (archimetraler) Zellen, zu einem negativen Effekt auf die Fertilität führte. Die hohe Prävalenz der primären Dysmenorrhoe und die hohe Prävalenz der Archimetrose in diesem Risikokollektiv junger Frauen mit primärer Dysmenorrhoe finden damit eine befriedigende evolutionsbiologische Erklärung.

Schlüsselwörter

Archimetrose · Uterine Kontraktilität · Primäre Dysmenorrhö · Fertilität · Attraktivität

Evolutionary aspects in the pathogenesis and pathophysiology of adenomyosis and endometriosis. Importance of Primary Dysmenorrhea

Abstract

Under pathogenetic aspects, endometriosis and adenomyosis are regarded as a disease entity that is termed archimetrosis. It is based on a long evolutionary process that favored young women with a high contractile power of myometrial layers such as the archimetral and neometral myometrium. Building up a large neometral contraction force and maintaining it over a longer period of time ensured the ability to successfully terminate pregnancy by giving birth to a healthy child, including afterbirth, even under irregular conditions. Both, the child's life and the survival of the mother depended

upon this contractile power until pre-modern times. Expulsion of the concept at birth or miscarriage and externalization of menstrual debris are both biomechanically similar processes due to the contractions of the stratum vasculare of the neometra. The high prevalence of primary dysmenorrhea as painfully perceived hypercontractility of the stratum vasculare to the level of 50–60% of all young women today reflects this long and (over)vital evolutionary process. However, menstruation in the archaic period, unlike today, was a rather rare event. Thus, menstrual hypercontractility with its destructive effects

on uterine structures and negative effects on fertility did rarely occur. The high prevalence of primary dysmenorrhea in young women today and the high prevalence of archimetrosis in this risk collective of young women with primary dysmenorrhea thus find a satisfactory evolutionary biological explanation.

Keywords

Archimetrosis · Uterine hypercontractility · Primary dysmenorrhea · Fertility · Attractiveness

(heute Ostern), gewählt [25]. Die Familienclans wussten also im Voraus, wann und mit wem ihre Kinder verheiratet werden würden. Eine tatsächlich bereits stattgefunden Menarche spielte hierbei wahrscheinlich keine Rolle. Außerdem muss angenommen werden, dass eine spätere Menarche und das nicht schwangerschaftsbedingte Ausbleiben von Regelblutungen auch archaischen Menschen bekannt waren. Daher gilt auch bis heute eine Regelblutungsstörung wie z. B. eine primäre Amenorrhö nicht als Hinderung, eine auf Reproduk-

tion zielende Verbindung einzugehen. Es gibt keinen Anlass für die Annahme, dass auch in den Jahrtausenden davor, also im Pleistozän, der Beginn der Geschlechtsreife anders als altersabhängig gesehen wurde. Die erfahrungsgemäß in oben genanntem Alter regulär bei einer individuellen jungen Frau eintretende Menarche ist lediglich eine Bestätigung dieses generellen Wissens. Diese Überlegungen schließen nicht aus, dass in einer Zeit vor der hochgradigen Ritualisierung der Hochzeit mit einer eher freien Partnerwahl, also in Jäger- und Sammler-

Gesellschaften oder bei Menschengruppen, die den strikten Heiratsregeln nicht unterworfen waren oder sind, frühe Geschlechtsreife, d. h. frühes Eintreten der Menarche und weibliches Aussehen, einen Attraktivitätsvorteil [26] darstellte. Das frühe Eintreten einer Menarche ist mit einer späten Menopause assoziiert und lässt auf einen hohen Vorrat an Eizellen schließen (Abb. 2).

Entscheidend für den reproduktiven Erfolg der jungen Frau war neben Ovulationen, einem kräftigen gerichteten Transport fertiler Spermien zur Eizel-

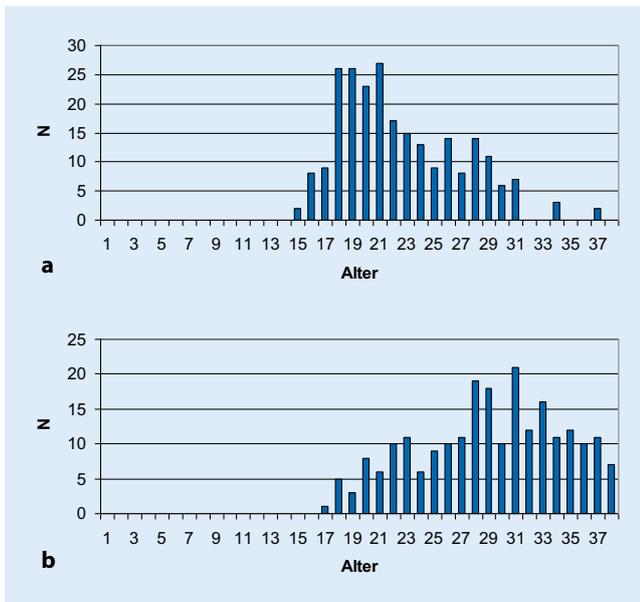


Abb. 2 ◀ Alter der Erstgebärenden in den Jahren 1970 (a) und 2000 (b). Aus dem Geburtsbuch der Frauenklinik des Klinikums Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt am Main und Heidelberg/Mannheim

le und der Bildung funktionsfähiger Corpora lutea mit implantationsbereiter Mukosa die Fähigkeit, nach der Konzeption eine Schwangerschaft durch Geburt unter Einschluss der Nachgeburt erfolgreich zu Ende zu bringen. In der vormodernen Zeit waren kräftige Wehen, auch über eine längere Dauer, z. B. bei einem Geburtshindernis wie der Fehleinstellung des Kopfes, zwingend erforderlich, um das Leben des Kindes und das Überleben der Gebärenden zu sichern.

Anzahl der Schwangerschaften unter archaischen Bedingungen

In archaischen Gesellschaften dauerte die Stillperiode lange, das Kind schlief bei der Mutter und wurde tagsüber oft von ihr getragen, sodass es jederzeit, auch nach dem Abstillen, Zugang zur Brust hatte. Ähnlich wie nach Beginn der Einnahme von Dopaminergika zur Therapie der Hyperprolaktinämie konnten aus einer längeren Dauer ovarieller Funktionsruhe Ovulation und die erste bzw. in unserem Kontext die nachfolgende Schwangerschaft ohne vorherige Menstruationsblutung eintreten. Mit diesem Rhythmus der Konzeptionen im Abstand von 4 Jahren erlebten Frauen unter archaischen Lebensbedingungen, soweit sie gesund blieben, circa 4 Schwangerschaften. Die Menstruationsblutung war ein seltenes

Ereignis, wenn eine grundsätzlich fertile und konzeptionswillige Partnerschaft bestand.

Auch unter den Bedingungen des Ammenwesens, das sicherlich weit in die archaische Zeit zurückreicht, und unter den Möglichkeiten der Ernährung mit tierischer Ersatzmilch traten Menstruationsblutungen nicht zwangsläufig häufiger auf. Der Abstand zwischen den Schwangerschaften verringerte sich, und die Zahl der Geburten erhöhte sich jedoch nicht selten um das Dreifache [24].

Hyperkontraktilität und Dysmenorrhö

Die neometralen Kontraktionen am Ende eines ovulatorischen Zyklus und die Geburtswehen sind in ihrer Auslösung (Progesteronabfall) und ihrer Funktionalität (Entleerung des Uterus) zueinander homolog. Primäre Dysmenorrhöen sind nicht nur Ausdruck einer gesteigerten Kontraktilität, sondern sie treten nur nach ovulatorischen Zyklen auf [27].

Frühe Menarche und insbesondere primäre Dysmenorrhöen (Hyperkontraktilität) gelten heute als Hochrisikofaktoren für die Entwicklung einer Endometriose/Adenomyose (Archimetrose; [4, 5]). Regelmäßige, früh einsetzende ovulatorische Zyklen und die Fähigkeit, eine Schwangerschaft mithil-

fe einer starken Kontraktionskraft des Uterus am Ende der Zeit erfolgreich zu Ende zu bringen, sind jedoch Ausdruck einer hohen Fertilität. Die primäre Dysmenorrhö wurde, wenn Regelblutungen überhaupt auftraten, über Jahrtausende bis heute (auch von der medizinischen Zunft und Wissenschaft) allenfalls als lästige funktionelle Begleiterscheinung der Regelblutungen ohne pathogenetische Bedeutung betrachtet. Möglicherweise wurde auch eine Dysmenorrhö mit Ausnahme der extremen Form, da sie von der Mehrzahl der Frauen (Mütter und Großmütter) ja am eigenen Leib selbst erfahren wurde, in archaischer und vormoderner Zeit intuitiv als Zeichen hoher Fruchtbarkeit angesehen, denn die bis vor wenigen Jahrzehnten übliche Tröstung und Empfehlung lautete, alsbald die Mutterschaft anzustreben.

Der Selektionsprozess zugunsten einer Hyperkontraktilität, die bei Auftreten vieler menstrueller Zyklen zu einer andauernden Autotraumatisierung des Uterus führt, reicht weit in die Evolution zurück. So sind spontane Archimetrosen auch bei subhumanen Primaten beschrieben worden [28].

Primäre Dysmenorrhö

Wie bereits oben erwähnt, besteht eine hohe Prävalenz der primären Dysmenorrhö in Höhe von 50 bis 60 %. Sie tritt nur nach ovulatorischen Zyklen auf. Statt eines Schmerz-Scores haben wir leicht erinnerliche anamnestiche Daten verwendet, um die Schwere einer primären Dysmenorrhö beurteilen zu können. Das leichte Ziehen im Unterleib, das sehr viele Frauen mit Beginn der Menstruation verspüren, wird von uns nicht als Dysmenorrhö gewertet. Unsere Einteilung richtet sich nach dem Analgetikabedarf [4]:

- **Milde primäre Dysmenorrhö:** schmerzhaft Kontraktionen, die ohne Analgetika ertragen werden
- **Moderate primäre Dysmenorrhö:** Analgetika sind gelegentlich erforderlich
- **Schwere primäre Dysmenorrhö:** andauernder perimenstrueller Bedarf an Analgetika
- **Extreme Dysmenorrhö:** Abwesenheit von Schule und Arbeit (Absentismus)

Bei der Anamneseerhebung, die ein sehr einfühlsames Gespräch sein muss, ist sehr auf Zwischentöne zu achten. Der regelmäßige Bedarf z. B. einer Wärmflasche muss, auch bei Verzicht auf Analgetika, als Hinweis auf stark empfundene Schmerzen gedeutet werden. Es ist zudem eine alltägliche Erfahrung, dass von vielen Frauen eine primäre Dysmenorrhö zunächst reflexartig verneint wird, da für sie die stärkeren Schmerzen bei einer existenten peritonealen Archimetrose (sekundäre Dysmenorrhö) häufig im Vordergrund stehen.

Dem besonderen Risiko einer Archimetrose sind allerdings Frauen mit einer andauernden schweren und extremen Dysmenorrhö unterworfen. Schwere Formen der uterinen Archimetrose, die zystisch-kornuale Adenomyose, fanden wir nur bei Frauen mit extremer Dysmenorrhö [4]. Aber auch (möglicherweise) symptomfreie Frauen entwickeln mit der Zeit eine Archimetrose. Zehn Jahre nach der letzten Geburt wiesen anlässlich einer Tubensterilisation ca. 30 % der Frauen eine peritoneale Archimetrose auf. Der Prozentsatz sank mit abnehmendem Zeitabstand zur letzten Geburt [29]. Es besteht somit offenbar eine Stärke-Dauer-Beziehung („*strength-duration characteristics*“; [4, 5]) zwischen Kontraktionskraft und Zahl der menstruellen Zyklen, die in Kombination zu einer Archimetrose führen. Daher entwickeln nahezu alle Frauen eine perimenopausale Adenomyose. 70 % sektionierter Frauen wiesen nach den klassischen pathologisch-anatomischen Kriterien eine Adenomyose auf. Da bei Frauen in der späten Postmenopause und im Greisenalter eine anamnestisch gesicherte peritoneale Endometriose häufig nicht mehr nachweisbar ist, steht die uterine Adenomyose wegen der persistenten Strukturveränderungen des Uterus im Vordergrund [30].

Als Zwischenbilanz gilt hier festzuhalten, dass junge Frauen mit einer *schweren und extremen Dysmenorrhö* als ein *hohes Risikokollektiv* für die *frühe Entwicklung* einer Archimetrose (Endometriose/Adenomyose) zu betrachten sind. Grundsätzlich gilt aber auch, dass eine Vielzahl nichtkonzeptioneller Zyklen die Entwicklung dieses Krankheitsbilds als

perimenopausale Adenomyose begünstigt.

Pathophysiologie

Unter der Annahme einer mittleren peristaltischen Aktivität von zwei Kontraktionswellen pro Minute in der gesamten Proliferationsphase in stabilen ovulatorischen Zyklen ereignen sich in den ersten zehn Jahren der reproduktiven Reife 5–6 Mio. *Kontraktionswellen*, die ihre höchste Kraft im fundalen Bereich des Cavum uteri entfalten. Desgleichen finden in den ersten zehn Jahren nach Einsetzen stabiler Zyklen unter Zugrundelegung von 24 bis 36 neometralen Kontraktionen pro Stunde, die mit abnehmender Stärke etwa 36 h anhalten, *circa 110.000–140.000 archimetrale Kompressionen* durch die Neometra statt. Diese entfalten aufgrund der Verteilung der uterinen Muskelmasse ihre stärkste Kraft ebenfalls im Bereich des Fundus uteri [4].

Hyper- und Dysperistaltik

Bei Frauen mit Endometriose/Adenomyose (Archimetrose) ist die mittlere Zahl der Kontraktionswellen verdoppelt [4, 9]. Dies führt zu einer Dauertraumatisierung an der sog. *fundokornualen Raphe* des Archimyometriums [10, 11]. Dies ist der vom mittleren Teil der Archimetra bis zum Fundus uteri reichende Bereich der Verschmelzung der beiden Müller-Gänge, mikroskopisch erkennbar an den in der Medianlinie auseinanderstrebenden Fasern des Archimyometriums [22]. Die fundokornuale Raphe ist ein Prädilektionsort der Entstehung von Adenomyosen, da der gerichtete Spermientransport zu einer chronischen, zyklisch wechselnden, asymmetrischen mechanischen Belastung und damit Verletzung an der fundokornualen Raphe, also der Trennlinie der beiden Müller-Muskelschläuche, führt [1–3, 7, 8].

Perimenstruelle Kompression der Archimetra durch die Neometra – intermittierende archimetrale Ischämie

Die wesentliche Autotraumatisierung eignet sich u. E. jedoch durch die verstärkten Kontraktionen der Neometra am Ende eines ovulatorischen Zyklus, die sich initial als primäre Dysmenorrhö bemerkbar machen [4]. Es kommt nicht nur zur Stauchung der Spiral-, sondern auch der Radialarterien, sodass intermittierende akute Ischämien im basalen und subbasalen Endometrium und dessen Stroma auftreten, die zur Abstoßung tieferer Schichten der Basalis führen. Jetzt geht die Menstruationsblutung mit einer druck- und ischämiebedingten akuten Verletzung einher [5]. Das bei einer normalen Menstruationsblutung dunkle, mehr wässrige und nicht gerinnbare Blut wird heller und in Teilen gerinnbar, da frisches Blut aus den tieferen Kapillaren beigemischt wird [31]. Der intrauterine Druck kann während der Kontraktionen und auch zwischen ihnen den Blutdruck in den Arteriolen (30 mmHg) übersteigen, sodass eine länger anhaltende uterine Ischämie als pathophysiologische Grundlage der extremen primären Dysmenorrhö mit schweren vegetativen Symptomen, Absentismus und Bettlägerigkeit auftritt ([4, 5]; ■ Abb. 3).

Das Wesen der uterinen Archimetrose

Die Vorstellungen über die uterine Adenomyose (Archimetrose) werden durch die ältere Literatur und die immer noch gültige, aber heute nicht mehr korrekte Definition der Adenomyose geprägt [34, 35]. Danach handele es sich bei ihr um Tumoren, die aus in die Tiefe des Uterus proliferierenden endometrialen Drüsen und *hyperplastischem Myometrium* bestünden. Des Weiteren konnte eine Adenomyose nur dann als gesichert gelten, wenn die glandulären Proliferationen mindestens ein einfaches Blickfeld tief in den Uterus vorwuchern würden bzw. im MRT die sogenannte Junktionalzone (JZ) mindestens 12 mm dick sei [35, 36]. Hierbei handelt es sich *de facto* um sich gegenseitig bestätigende De-

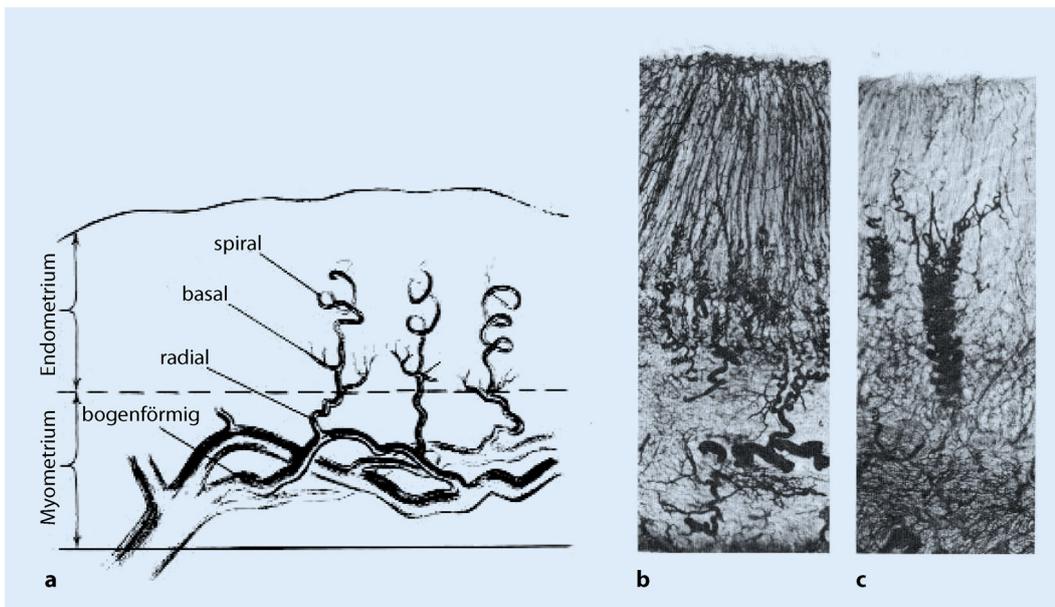


Abb. 3 ◀ Schematische Darstellung der uterinen Arterien (nach [32]; a). Schnitt durch den Uterus an Tag 12 (b) und Tag 17 (c) des menstruellen Zyklus (injiziert; [33]). Im normalen Zyklus führt der Abfall von Progesteron zu einer progredienten Stauchung der Spiralarterien. Eine Stauchung der Radialarterien findet erst, wie bei der primären Dysmenorrhö, bei Hyperkontraktilität der Neometra statt

definitionen. Zweifelsohne beginnen Adenomyosen, wie jede Neubildung auch, als mikroskopisch sehr kleine Läsionen [37]. In der mittlerweile sehr umfangreichen MRT-Literatur [21] werden fokale Breiten der JZ bereits ab 6 mm als typisch für eine Adenomyose diskutiert. Wir verwenden eine Breite der JZ von 10 mm und zusätzliche visuelle Kriterien wie Zystenbildungen, um im MRT die Diagnose einer Adenomyose stellen zu können. Analoges gilt für die hochauflösende Vaginalsonographie (VSG; [4]).

Auch der Begriff der Erweiterung der JZ ist kritisch zu sehen. Im MRT stellt das Archimyometrium (Stratum subvasculare) im gesunden Uterus die hypointense „Junktionalzone“ dar. Es handelt sich um einen radiologischen Terminus. Die „Verbreiterung“ der JZ besteht in Wirklichkeit in ihrer Zerstörung und dem Ersatz durch neu gebildetes archimetrales (Müllersches) muskuläres Gewebe [7, 8].

Traumatisierung mit nachfolgender Proliferation als Heilungsversuch

Durch die hyperkontraktile Verwundung der Archimetra mit Abstoßung von Basalisfragmenten wird ein physiologischer Heilungsprozess in Gang gesetzt, der, wie bei anderen Wunden im Körper auch, die lokale Bildung und parakrine Wirkung von Estradiol als Prozess von „*tissue in-*

jury and repair“ (TIAR) und Bildung des *morphogenetischen Komplexes* (CXCL12/CXCR4) involviert („*second step injury*“; [3, 5]). Der Rezeptor CXCR4 auf den Stammzellen bindet an das im Endometrium durch hohe Estradiolkonzentrationen hochregulierte Chemokin CXCL12. Es kommt zur Anreicherung von mesenchymalen Stammzellen im Wundgebiet in unmittelbarer apikaler Epithelnähe, da der Ligand, CXCL12, im endometrialen Epithel gebildet wird [38]. Die Einschleusung der Stammzellen erfolgt über das archimetrale Blutgefäßsystem [39]. Die sich teilenden ESC (ASC) sind HOXA10-reguliert [40] und bilden an den apikalen Drüsenenden durch stromaepitheliale Transformation endometriales Epithel mit Anschluss an den originären Drüsen Schlauch und zum Gegenpol durch fibromuskuläre Metaplasie muskuläres Gewebe. Cullen [37] hat diese (Müllerschen) archimetralen Strukturen als „*uteri en miniature*“ bezeichnet. Diese zunächst nur mikroskopischen strukturellen Veränderungen machen sich im MRT zunächst als *hyperintense Unterbrechung* der JZ (Epithel und Stroma) und bei genügend neuer Muskularisierung als *hypointense Verbreiterung* der JZ erkennbar [3, 7, 8].

Das im TIAR-Prozess parakrin wirksame Estradiol kann zusammen mit dem ovariellen Estradiol die Kontraktilität und damit den Verletzungsprozess

unterhalten und steigern. Es ist nicht geklärt, welche Faktoren im individuellen Fall dafür verantwortlich sind, ob und wann ein Adenomyom in seinem weiteren Wachstum sistiert oder ein monströser uteriner Tumor aus Müller-Gewebe entsteht. Die Stärke und Ausbreitung des Traumas ist hierbei vermutlich von Bedeutung. Größere Adenomyome haben wir nach Post-partum-Kürettagen bei Placenta accreta und instrumentellen Interruptiones beobachtet. Die Komposition aus drüsigen und muskulären Anteilen kann erheblich variieren.

Der Sekret- und Blutabfluss aus den proliferierten Drüsen schläuchen kann behindert sein, sodass sich mit blutgefüllten Zysten bilden können, die hysteroskopisch und sonographisch nachweisbar sind.

Das Wesen der Endometriose (peritoneale und periphere Archimetrose)

Im Tierversuch bilden menschliche transplantierte archimetrale Stammzellen (ASC) oder Progenitorzellen, die wie das Muttergewebe HOXA-10-reguliert sind [40], durch stromaepitheliale Transformation endometriales drüsiges Epithel und durch fibromuskuläre Metaplasie muskuläres Gewebe [41]. Es ist anzunehmen, dass nach transtubarer oder lymphogener Dissemination

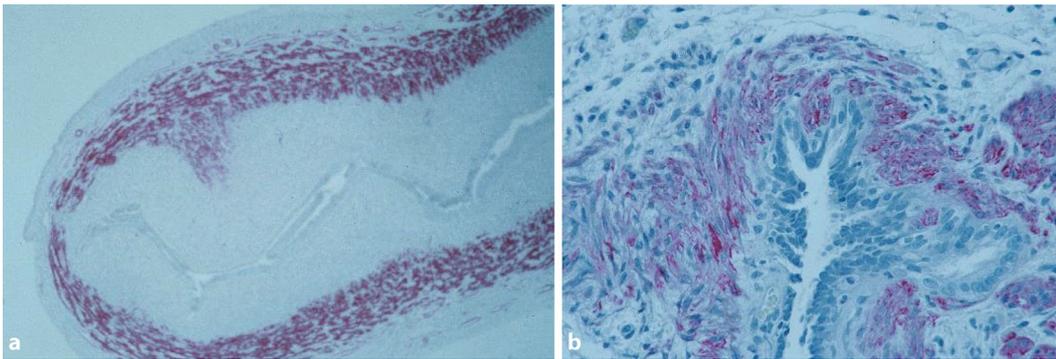


Abb. 4 ▲ **a** Primordialer Uterus in der 27. SSW. Die Neometra ist noch nicht gebildet. **b** Der peritoneale Endometrioseherd enthält mit dem endometrialen Epithel, der endometrial-myometrialen Junktion als Stroma und den paramesonephrischen Muskelfasern alle geweblichen Komponenten der Archimetra („miniprimordialer Uterus“). Endometrioseherde sind demnach organoide Müller-Strukturen. (Endometriose, Sampson [14]; peritoneales Adenomyom, Cullen [42]; peritoneale Archimetrose, Leyendecker [5])

der Zellen aus dem Uterus sowie nach ihrer Implantation in der Körperperipherie bzw. im Peritonealraum die gleichen Differenzierungsvorgänge ablaufen. Mit den Endometrioseherden entstehen demnach Müllersche organoide Strukturen, die prinzipiell den gleichen Zellverbandsaufbau aufweisen wie der primordiale Uterus bzw. die spätere Archimetra [4]. Sie ist der innere Teil des Uterus und stellt die adulte Form des primordialen Uterus dar. In Analogie zu Cullens Begriffsbildung („uteri en miniature“) haben wir Endometrioseherde als *miniprimordiale Uteri* oder als *Miniarchimetras* bezeichnet ([12]; **Abb. 4**).

Endometrioseherde haben ihr jeweils eigenes Schicksal. Es besteht u. E. keine Korrelation zwischen der Ausdehnung der uterinen Adenomyose und der Schwere der Endometriose.

Aus unseren Forschungsergebnissen und der obigen Darstellung wird erkennbar, dass im Prozess der Entstehung einer Adenomyose durch biomechanisches oder iatrogenes Trauma vitales Gewebe der Basalis mit archimetralen Stammzellen (ASC) oder auch solche allein aus dem Wundgebiet, also dem Uterus [12, 16], transtubar oder vaskulogen disseminieren können. Bird et al. [34] haben beschrieben, dass die größten Blutungsstörungen bei ihren hysterektomierten Patientinnen nicht bei ausgedehnten Adenomyosen, sondern geradezu bei den Frauen mit subbasaler Adenomyose beobachtet worden waren. Prä- und postmen-

struelle Schmierblutungen gelten als endometriestypisch. Wir sind daher der Ansicht, dass sich die Streuung vitaler endometrialer Zellen bereits oder sogar bevorzugt in der Frühphase der Entstehung einer Adenomyose ereignen kann.

Unserer Auffassung nach sind beide muskulären Strukturen des Uterus bei Hyperkontraktilität mit ihren spezifischen Funktionen im Zyklus an der transtubaren Dissemination von archimetralen Stammzellen beteiligt.

Die verstärkten neometralen Kontraktionen mit dem klinischen Symptom der primären Dysmenorrhö führen andauernd zur tiefen Verletzung des Endometriums mit der Abschilferung von Fragmenten vitaler Basalis, die in Folge des chronisch ablaufenden Wundheilungsprozesses mit archimetralen Stammzellen und Progenitorzellen angereichert sind und u. a. retrograd in den Peritonealraum gelangen.

Die verstärkte Peristaltik des Archimyometriums (Hyperperistaltik und Dysperistaltik) führt zu einer andauernden „Durchwalkung“ des verletzten Endometriums in zervikofundaler Richtung. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn die Hyperperistaltik präovulatorisch in eine Dysperistaltik mit konvulsiven Kontraktionen des ganzen Uterus übergeht. Bei Tubendurchblasungen und Erfassung der Menge des gewonnenen Zellmaterials in verschiedenen Zyklusphasen bei Frauen mit Endometriose war die Zellzahlausbeute am größten

bei der Durchspülung der Eileiter in der mittleren Lutealphase [43].

Diese andauernde Durchwalkung des verletzten Uterus durch Hyper- und Dysperistaltik mag mit der neometralen Hyperkontraktilität dazu beitragen, dass bei der Adenomyose auch eine lymphogene Aussaat in die Körperperipherie stattfindet.

Die transtubare Transmission stellt die vorwiegende Ausbreitungsart endometrialen Gewebes dar [12, 14], und die daraus resultierende peritoneale Endometriose (peritoneale Archimetrose) ist zweifelsohne die potenziell klinisch bedeutendste Erscheinungsform des Krankheitsbilds, da sie nicht selten mit großen, dauerhaften Beschwerden und Organschädigungen verbunden ist, die ausgedehnte operative Eingriffe erfordern können. Im Operationsstadium oder auch bei diagnostischen Laparoskopien werden abklingende neben aktiven Herden beobachtet. In der Zusammenfassung seiner langjährigen Arbeit über die Adenomyose beschreibt Cullen [42] die Stellen im Peritonealraum und der Peripherie, an denen die Endometriose/Adenomyose persistiert. Es handelt sich sowohl im Peritonealraum als auch in der Körperperipherie als Prädilektionsorte um Stellen im Körper mit andauernder mechanischer Belastung, die das TIAR-System unterhalten, sodass nicht nur im Uterus, sondern auch in den extrauterinen Herden Stammzellen zu den Läsionen transportiert und in archimetrale Stammzellen (ASC) transformiert

werden und dem HOXA10-Programm folgend archimetrale Strukturen bilden („micro-primordial uteri“; [12]). Wie die Adenomyose so folgt auch die peritoneale Endometriose Gefäßstrukturen [5], da nur über sie die Attraktion von Stammzellen erfolgt. Die Kapillarisation wird ebenso wie das Einsprießen von Nervenfasern in und am Herd durch estradiolabhängige Wachstumsfaktoren, wie z. B. VEGF und NGF, massiv gefördert [44]. An Stellen ohne mechanische Belastung und daher ohne den parakrinen morphogenetischen Effekt von Estradiol bildet sich implantiertes endometriales Gewebe unter Bildung weißer fibrotischer Narben spontan zurück.

Bei der Persistenz von Endometrioseherden wirken die peripheren Estradiolspiegel und die parakrinen Estradiolkonzentrationen offenbar additiv. Die Reduzierung einer der beiden Komponenten (Unterdrückung der Ovarialfunktion oder z. B. Lösung einer Adhäsion zwischen Darm und Uterus) kann den lokalen Proliferationsprozess beenden. Gelegentlich kann mit der Gabe von Aromatasehemmern [45] ein zusätzlicher unmittelbarer medikamentöser Eingriff in den TIAR-Prozess notwendig sein, um dem basalen morphogenetischen Komplex bestehend aus ER- β , CXCL12 und CXCR4 die estrogene Versorgung zu entziehen.

Wie in der uterinen Adenomyose, den „uteri en miniature“, so finden auch in den Endometrioseherden, den *miniprimordialen Uteri* paramenstruelle Blutungen statt, die zu blutgefüllten Drüenschläuchen führen und platzen können. Damit kommt es nicht nur zur Ausschüttung der in den Herden produzierten und die Entzündung fördernden Faktoren wie PGE2 und Estradiol, sondern es werden auch aus den miniprimordialen Uteri immer wieder HOXA10-regulierte primordiale Stammzellen in die Peritonealhöhle abgegeben, die auf dem Peritoneum implantieren können und in einigen Fällen durch Bildung neuer miniprimordialer Uteri das Bild der diffusen peritonealen Archimetrose abgeben. Anfänglich können diese Herde nur aus mikroskopisch kleinen Implantaten bestehen, die gleichwohl den TIAR-Prozess durch Aktivierung der COX2 und der

P₄₅₀-Aromatase bereits durchlaufen und ein diffuses peritoneales Entzündungsgeschehen verursachen. Inwieweit ein hyperestrogenes Milieu im Peritonealraum generell die Proliferationen fördert, ist Gegenstand von Spekulationen. Kleine infiltrative Herde können lange z. B. auf dem Lig. sacrouterinum persistieren. Eine Adhärenz und Implantation sowie ein konstanter Proliferationsprozess, d. h. die konstante Progression eines oder mehrerer Herde, stellen keineswegs einen Automatismus dar.

Die topografische Präponderanz und Persistenz intraperitonealer Herde

Nach Cullens ausführlicher Beschreibung der Lokalisierung archimetraler Herde [42] sind vor allem infolge laparoskopischer Untersuchungen noch weitere Prädilektionsorte, wie zum Beispiel der retrozäkale Bereich und das Peritoneum des Zwerchfells, erkannt worden. Dramatische katameniale Zustände haben gezeigt, dass u. a. die Pleura und das Gehirn befallen sein können.

Bis heute gibt es keinen Konsensus darüber, wie die Prädilektionsorte der Läsionen sowohl in der Peripherie als auch im Peritonealraum zu erklären sind. Die Topografie von Uterus, Tuben, Ovarien und der übrigen intra- und extraperitonealen Bauchorgane wie Intestinum und Harnblase ist sicherlich von Bedeutung, da sich in den abhängigen Bereichen des Bauchraums und in den verschiedenen Organischen vermehrt menstruel-ler Detritus sammeln kann. Das entscheidende Kriterium sowohl bei der intraperitonealen als auch bei der peripheren Endometriose ist aber nicht die Implantation von endometrialem Epithel und Stroma als solche, sondern der Beginn und die Persistenz des inflammatorischen Prozesses infolge lokaler Traumatisierung.

Die Unterhaltung des TIAR-Prozesses mit der andauernden Aktivierung der COX2 und der P₄₅₀-Aromatase mit der lokalen Bildung und parakrinen Wirkung von Prostaglandinen und Estradiol sowie der andauernden Anreicherung von Stammzellen und der Bildung von Progengitorzellen ist der entscheidende Vorgang

bei der Endometriose ebenso wie bei der uterinen Adenomyose.

Für jeden Organismus und für jede Struktur bzw. jedes Gewebe in einem Organismus existiert eine jeweils spezifische physiologische Toleranz der Belastbarkeit. Experimentelle Überdehnung von Stromazellen führt über IL-1 zur Aktivierung der COX-2. Dieser Vorgang ist reversibel, sobald die unphysiologische Überdehnung beendet wird [3].

Dieses Konzept der Autotraumatisierung durch gesteigerte Kontraktilität lässt sich auch auf peritoneale und distante Endometrioseherde übertragen.

Es ist anzunehmen, dass die in die Körperperipherie und/oder in den Peritonealraum transplantierten normalen oder bereits durch den TIAR-Prozess auf Entzündungsmodus umgestellten Stromazellen oder sich durch Anreicherung von Stammzellen im Endometrioseherd bildende Stromazellen über die gleichen biomechanischen Toleranzen wie diejenigen im native Gewebe, also dem Uterus, verfügen. Die Spannweite der physiologischen Belastung der archimetralen Stroma- und fibromuskulären Zellen im Bereich der fundokornualen Raphe reicht von 1 Kontraktionswelle pro Minute in der frühen und 1,5 Wellen in der mittleren Proliferationsphase bis zu etwa drei Kontraktionswellen pro Minute unmittelbar präovulatorisch. Die mittlere Kontraktionsfrequenz ist bei Endometriose/Adenomyose gegenüber der Norm verdoppelt [8].

Die normale Atemfrequenz in Ruhe beträgt etwa 12–18 Atemzüge pro Minute. Die biomechanische Belastung von Stromazellen in Endometrioseherden durch Dehnung auf der Serosa des Zwerchfells ist daher größer als im Uterus durch die Peristaltik. Die größte biomechanische Belastung besteht ohne Zweifel im Bereich des Beckenbodens. Hier besteht normalerweise eine freie Verschieblichkeit und Beweglichkeit der Organe gegeneinander, sodass Gewebezerrungen und -dehnungen nicht zustande kommen. Nahezu alle körperlichen Bewegungen, wie Gehen, Laufen und selbst die Atembewegungen, involvieren den Beckenboden. Sobald sich in diesem Bereich peritoneale Archimetroseherde, also archimetrale organoide

Strukturen, z. B. an den Ligg. sacrouterina, und Adhäsionen bilden, sind solche Herde einer Dauertraumatisierung unterworfen, die gerade dort zu persistenten multiplen TIAR-Prozessen und über Neovaskulogenese und Attraktion von Stammzellen zu *tief infiltrierenden Herden* führen. Es wird diskutiert, dass spezifische Makrophagen und die in den Herden produziert und parakrin wirkenden Substanzen wie PGE2 und Estradiol zudem einen Feed-forward-Effekt auf das Proliferationsgeschehen ausüben [46].

Schmerzen

Die z. T. extremen Schmerzen bei dem Krankheitsgeschehen geraten neuerdings vermehrt in das Zentrum wissenschaftlicher Betrachtungen. Hierbei geht es offenbar um mehr als den bekannten Tatbestand, dass akutes Entzündungsgeschehen grundsätzlich mit unterschiedlich starken Schmerzen einhergeht, sondern um einen endometriosespezifischen Prozess, der u. a. die Schmerzperzeption ändert. Es wurde die Auffassung geäußert, dass die Endometriose als „neuroinflammatorische Erkrankung“ aufgefasst werden könne [47].

Bei der persistierenden peritonealen Archimetrose handelt es sich u. E. zweifelsohne um ein chronifiziertes, aber immer wieder perimenstruell aufgefrischtes oder bei intraperitonealen Adhäsionen und tief infiltrierender Beckenbodenendometriose durch Bewegungstrauma andauernd unterhaltenes Entzündungsgeschehen. Das heißt, in aktiven Archimetroseherden sind ubiquitär Traumatisierungs- und Heilungsprozesse, also TIAR-Prozesse mit Attraktion von Stammzellen in Gang. Bei organerhaltenden radikalen Endometrioseoperationen stellt sich immer wieder die Frage, ob alle den Schmerz verursachenden Herde, wie z. B. mikroskopisch kleine Bezirke, beseitigt werden können. Nicht selten bleibt auch der Uterus bei schwerer und extremer primärer Dysmenorrhö als Schmerzquelle unbeachtet.

Häufig kann das Punctum maximum präoperativ identifiziert werden. Trotz fortbestehender diffuser Peritonealendo-

metriose unter Einschluss der Adnexe konnte z. B. die Beseitigung einer archimetrotischen Darmadhäsion am Fundus uteri einen nahezu unerträglichen chronischen Unterbauchschmerz beseitigen. In diesem Fall waren die weiterhin bestehenden Dysmenorrhöen tolerabel und ließen problemlos eine zeitaufwendige Sterilitätstherapie zu (eigene Beobachtung). Auch die Hysterektomie stellt – nach erfülltem Kinderwunsch – auch heute noch wie zu Freunds und Cullens Zeiten bei persistierenden Schmerzen eine Therapieoption dar, die nahezu regelmäßig zur kompletten Beschwerdefreiheit führt.

In einem Modellexperiment wurde der Frage nachgegangen, ob ein pelviner Schmerz die Schmerzschwelle grundsätzlich erniedrigt. Dies konnte in der gewählten Versuchsanordnung nicht bestätigt werden [48].

Zusammenfassung für die Praxis

Das Konzept der Autotraumatisierung des nichtschwangeren Uterus und der Wundheilung, „*tissue injury and repair*“ (TIAR), schuf ein völlig neues Verständnis der Pathogenese und Pathophysiologie von Adenomyose und Endometriose. Es beruht auf neuen Einblicken in die Morphologie des nichtschwangeren Uterus, seine biomechanischen Funktionen im frühen Reproduktionsprozess sowie deren endokrine und parakrine Steuerung und in die molekularbiologischen Vorgänge sowohl auf der Ebene des Uterus als auch der Endometrioseherde. Wichtig waren bildgebende Verfahren wie die Hysterosalpingoszintigraphie (HSSG), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Transvaginalsonographie (TVS). Sie erlaubten es, die Befunde in Beziehung zu anamnestischen Daten wie Sterilität und Dysmenorrhö zu setzen. Die wesentliche klinische Erkenntnis besteht darin, aufgrund der hohen *Prävalenz von primären Risikokollektiv* definieren zu können. Zwar entwickeln 60–80 % aller Frauen eine prämenopausale Adenomyose/Endometriose, aber etwa 10–15 % von ihnen sind bereits in jüngeren Jahren betroffen. Vermutlich besteht ein pa-

thophysiolgisches Kontinuum in der Stärke der uterinen Kontraktilität, wobei evolutionär eine Selektion zugunsten der Hyperkontraktilität stattfand, die weit in die Entwicklung der menstruierenden Primaten zurückreicht.

Die Pathogenese entwickelt sich in drei miteinander verflochtenen Prozessen:

1. Die Traumatisierung der Archimetra im Bereich der endometrial-myometrialen Junction durch organspezifische biomechanische Funktionen
2. Die Aktivierung des nicht organspezifischen, jedoch physiologischen TIAR-Prozesses zur lokalen Produktion von Estradiol und Bildung des ebenfalls nicht organspezifischen basalen morphogenetischen Komplexes zur Attraktion von mesenchymalen Stammzellen (MSC) an den Ort des Traumas
3. Die organspezifische Differenzierung der MSC in endometriale (ESC) oder archimetrale Stammzellen (ASC) und deren Proliferation und weitere Differenzierung in alle geweblichen Komponenten der Archimetra wie endometriales Epithel, Stroma und metaplastische Muskelfasern. Die iatrogene Adenomyose entwickelt sich prinzipiell in gleicher Weise

Fokale und diffuse Proliferationen des Müller-Gewebes zerstören die funktionelle Morphologie des „junctional zone myometrium“ (Archimyometrium). In der MRT und TVS werden diese Proliferationen als „Verbreiterung“ der Junctionalzone bzw. des „Halo“ gesehen und dienen als diagnostisches Kriterium.

Es besteht eine hohe Assoziation von uteriner Adenomyose mit peritonealer Endometriose. Es liegen Hinweise vor, dass bei der chronischen uterinen Autotraumatisierung und bereits schon während der frühen Entwicklung der Adenomyose Fragmente basalen Endometriums oder Stroma- bzw. Stammzellen transtubar in die Peritonealhöhle und vaskulär in die Körperperipherie gelangen und jeweils dort Endometrioseherde bilden. Sie bestehen aus allen archimetralen Elementen („miniprimordiale Uteri“) und persistieren an Stellen chronischer mechanischer Belastung (▣ **Abb. 5 und 6**).

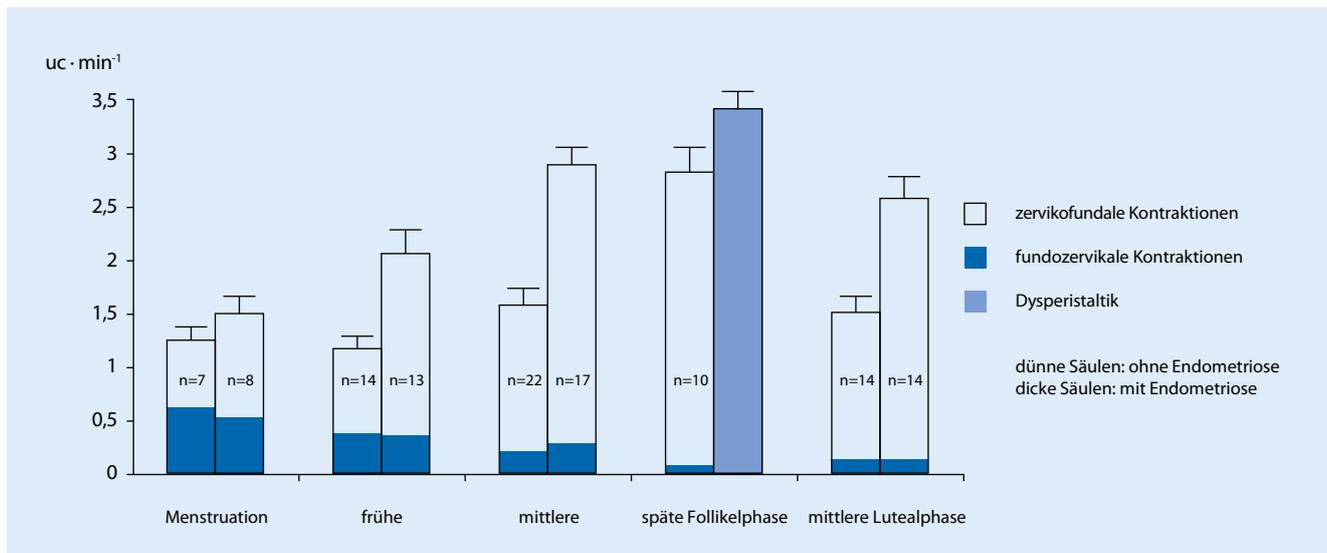


Abb. 5 ▲ Grafische Darstellung der vaginalsonographisch gemessenen Frequenz der archimyometrialen Kontraktionswellen während des menstruellen Zyklus bei Frauen mit und ohne Endometriose (Kontraktionen/min \pm SEM). Die Abbildung zeigt auch die relative Verteilung fundozervikaler vs. zervikofundaler Kontraktion in den Zyklusphasen. Während der frühen und mittleren Follikelphase sowie der mittleren Lutealphase unterscheiden sich die Kontraktionsfrequenzen beider Gruppen signifikant voneinander ($P < 0,05$). Während der späten Follikelphase nimmt die bei Frauen mit Endometriose gesteigerte Frequenz ($P < 0,06$) den Charakter einer Dysperistaltik an. (Aus Leyendecker et al. [9]; by permission of Oxford University Press). UC uterine contractions

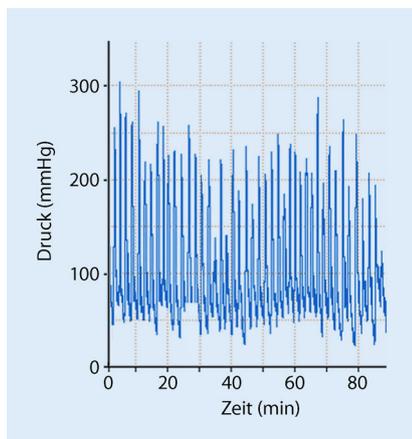


Abb. 6 ▲ Der intrauterine Druck bei einem jungen Mädchen mit extremer primärer Dysmenorrhö am zweiten Zyklustag. Ein derartiger Druckverlauf geht mit einer uterinen Hypoxie einher. (Aus Leyendecker et al. [4])

Sampsons Überlegungen zur Entstehung der peritonealen Endometriose durch tubare Transmission von vitalen endometrialen Gewebselementen und Zellen in den Bauchraum waren ein epochaler Fortschritt im Verständnis der peritonealen Ausbreitung des Krankheitsprozesses. Seine Theorie der retrograden Menstruation („normal menstrual reaction“) hat sich jedoch als

nicht korrekt erwiesen und unbeabsichtigt die Endometrioseforschung über Jahrzehnte behindert [49]. Erstaunlicherweise wird an dieser Simplifizierung der Pathogenese der Erkrankung, wahrscheinlich aufgrund ihrer auf den ersten Blick frappanten Plausibilität [50], heute noch festgehalten [51–53]. Zweifelsohne fördert ein retrograder Blutfluss, der offenbar physiologisch ist, die transtubare Dissemination von menstruellem Debris. Der retrograde Transport von vitalen Zellen in den Bauchraum mit oder ohne Blutung setzt aber eine Traumatisierung der Archimetra voraus, wie sie z. B. bei Frauen mit schwerer und extremer primärer Dysmenorrhö vorliegen kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Gerhard Leyendecker
Dieburger Str. 209, 64287 Darmstadt,
Deutschland
gerhard.leyendecker@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Leyendecker und L. Wildt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G (1998) Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 4:752–762
- Wildt L, Kissler S, Licht P, Becker W (1998) Sperm transport in the human female genital tract and its modulation by oxytocin assessed by hysterosalpingography, hysteronography, electrohysteronography and Doppler sonography. *Hum Reprod Update* 4:655–666
- Leyendecker G, Wildt L, Mall G (2009) The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 280:529–538
- Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L (2015) Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. *An MRI study. Arch Gynecol Obstet* 291:917–932
- Leyendecker G (2019) Pathogenese und Pathophysiologie der Adenomyose und Endometriose (Archimetrose). In: Ebert AD (Hrsg) Endometriose. Ein Wegweiser für die Praxis, 5. Aufl. De Gruyter, Berlin
- Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G (1996) The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract. Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis (VSUP) and hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). *Hum Reprod* 11:627–632
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (2000) Structural abnormalities of the uterine wall

- in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 15:76–82
8. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G (2005) Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 20:2309–2316
 9. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H (1996) Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 11:1542–1551
 10. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G (1999) Die Archimetra als neues morphologisch-funktionelles Konzept des Uterus sowie als Ort der Primärerkrankung bei Endometriose. *Reproduktionsmedizin* 15:356–371
 11. Leyendecker G (2000) Endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod* 15:4–7
 12. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G (2002) Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 17:2725–2736
 13. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, Lefebvre G, Pinsonneault O, Robert M (2005) Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 27(8):765–770
 14. Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14:422–429
 15. Philipp E, Huber H (1939) Die Entstehung der Endometriose, gleichzeitig ein Beitrag zur Pathologie des interstitiellen Tuben Abschnittes. *Zentralbl Gynakol* 63:7–40
 16. Albrecht H (1955) Die Endometriose. In: Seitz L, Amreich AI (Hrsg) *Biologie und Pathologie des Weibes. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Urban & Schwarzenberg, Berlin
 17. Meyer R (1930) Adenomyosis, Adenofibrosis und Adenomyom. In: Stoeckel W (Hrsg) *Handbuch der Gynäkologie*, Bd. 6, 1. Hälfte. J.F. Bergmann, München, S356–669
 18. Kindermann G (1988) Endometriose: Wesen und Entstehung. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd. 3, Teil 2. Thieme, Stuttgart, S13.1–13.27
 19. Marsh EE, Laufer MR (2005) Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an obstructive anomaly. *Fertil Steril* 83:758–760
 20. Ebert AD, Fuhr N, David M, Schnepfel L, Papadopoulos T (2009) Histological confirmation of endometriosis in a 9-year-old girl suffering from unexplained cyclic pelvic pain since her eighth year of life. *Gynecol Obstet Invest* 67:158–161
 21. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE (1983) Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Rad* 141:119–1128
 22. Werth R, Grude W (1898) Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Arch Gynecol* 55:325–409
 23. Leyendecker G, Wildt L (1983) Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH in women with hypothalamic amenorrhoea. *J Reprod Fertil* 69:397–409
 24. Potts M, Short R (1999) *Ever since Adam and Eve: the evolution of human sexuality*. Cambridge University Press, Cambridge
 25. Daum W (1985) *Ursemitische Religion*. Kohlhammer, Stuttgart
 26. Vercellini P, Buggio L, Sompigliana E, Barbara G, Viganò P, Fedele I (2013) Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril* 99:212–218
 27. Wilson L, Kurzrok R (1938) Studies on the motility of the human uterus in vivo. *Endocrinology* 23:79–86
 28. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW (2004) Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 82(Suppl 3):1091–1094
 29. Moen MH (1991) Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 6:1404–1407
 30. Emge LA (1962) The elusive adenomyosis of the uterus. It's historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol* 83:1541–1563
 31. Ober KG (1959) Ovar. In: Labhart A (Hrsg) *Klinik der Inneren Sekretion*. Springer, Berlin
 32. Okkels H, Engle ET (1938) Studies on the finer structure of the uterine blood vessels of the macacus monkey. *Acta Patho Microbiol Scand* 15:150–168
 33. Bartelmez GW (1957) The form and the functions of the uterine blood vessels in the rhesus monkey. *Carnegie Contrib Embryol* 36:153–182
 34. Bird CC, McLean TW, Manalo-Estrella P (1972) The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 112:583–593
 35. Fervency A (1998) Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4:312–322
 36. Reinhold C, Tafazoli F, Wang L (1998) Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4:337–349
 37. Cullen TS (1903) *Adeno-Myome des Uterus*. (Festschrift Johannes Orth). Verlag von August Hirschwald, Berlin
 38. Wang X, Mamillapalli R, Mutlu L, Du H, Taylor HS (2015) Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4 expression. *Stem Cell Res* 15:14–22
 39. Rogers PAW (1996) Structure and function of endometrial blood vessels. *Hum Reprod Update* 2:57–62
 40. Gui Y, Zhang J, Yuan L, Lessey BA (1999) Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal Endometrium. *Mol Hum Reprod* 5:866–887
 41. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA (2016) Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update* 22(2):137–163
 42. Cullen TS (1920) The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surg* 1:215–283
 43. Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ (1986) Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 46(5):796–800
 44. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Noel JC (2002) Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 17(7):1895–1900
 45. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE (1998) Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 69(4):709–713
 46. Greaves E, Temp J, Esnat-Zufiure A, Mechsner S, Home AW, Saunders PTK (2015) Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *Am J Pathol* 185:2286–2297
 47. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S (2018) Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 16:122–133
 48. Böttcher B, Gisewski ER, Siedentopf C, Steiger R, Verius M, Riedl D, Ischebek A, Schmid J, Wildt L, Eisenbruch S (2018) Behavioral and neural responses to aversive visceral stimuli in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Pain* 23:272–284
 49. Hudelist G, Keckstein J, Wright JT (2009) The migrating adenomyoma: past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis. *Fertil Steril* 92:1536–1543
 50. Burney RO, Giudice LC (2012) Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 98(3):511–519
 51. Benagiano G, Brosens I (2011) Who identified endometriosis. *Fertil Steril* 95:13–16
 52. Vercellini P, Viganò P, Smigliana E, Fedele L (2014) Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 10:261–275
 53. Bulun SE (2019) Endometriosis. In: Strauss JF III, Barbieri RL (Hrsg) *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*. Elsevier, Amsterdam

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.