

# Ursachen von Endometriose: Schlussfolgerungen aus Praxiserfahrung und Nachuntersuchung

Claus Schulte-Uebbing

## Zusammenfassung

Die Endometriose kann schwerwiegende Symptome verursachen, die für die Patientinnen häufig sehr belastend sind. Im folgenden Beitrag werden die Behandlungsergebnisse von 695 Patientinnen aus einem Zeitraum von 15 Jahren ausgewertet, die Rückschlüsse auf die Ursachen der Endometriose zulassen.

Die Endometriose ist eine häufige gynäkologische Erkrankung. 4–12% aller Frauen erkranken in der Zeit zwischen der Pubertät und den Wechseljahren, in Deutschland jedes Jahr etwa 40000 [14]. Sie ist eine benigne Erkrankung (das Malignitätsrisiko liegt bei < 1%), verbreitet sich jedoch sehr oft wie eine maligne Erkrankung. Das Endometrium wächst dort, wo es nicht wachsen sollte. Meist ist der untere Bauch- bzw. Beckenraum befallen, dabei sind häufig auch die Eierstöcke betroffen. Eine Ausbreitung auf die Scheidenwand und den Darm ist nicht selten.

Wie die normale verändert sich auch die ektope Gebärmutter Schleimhaut im Verlauf des Menstruationszyklus und führt besonders während der Periode zu Beschwerden.

**Hauptsymptome** sind

- krampfartige, zyklische Schmerzen, die vor der Menstruation beginnen,
- diffuse Schmerzen im Becken und/oder Schmierblutungen,
- unregelmäßige Blutungen, die nach der Menstruation nachlassen.

**Häufige Symptome** sind sekundäre Dysmenorrhö, Probleme mit Adhäsionen. Weitere mögliche Symptome sind davon abhängig, in welchen Organen sich das verlagerte Gebärmuttergewebe befindet. In der Vagina kann sie Dyspareunie verur-



Wärme wird bei Regelschmerz oft als wohltuend empfunden.

© MEV.

sachen, in den Eileitern und Eierstöcken zu Sterilität führen. Endometriose in der Blase kann sich durch blutigen Urin äußern. Im Dickdarm kann sie zyklische Darmblutungen, Probleme beim Stuhlgang und/oder Verstopfung verursachen.

## Ätiologie

Es gibt einige Theorien zur Ätiologie. Die beiden wichtigsten sind [11]:

- **Theorie von Zelldiversion und -dissemination** (Transplantationstheorie). Danach werden Endometriumzellen durch die Eileiter, aber auch über das Blut und über die Lymphgefäße sowie bei Operationen verschleppt und siedeln sich an anderer Stelle an.
- **Theorie der lokalen Zelldifferenzierung** (Metaplasietheorie). Danach entstehen Endometrioseherde an Ort und Stelle aus embryonalen Bauchhöhlenzellen (Zölomepithel).

Die Ergebnisse einiger Studien legen nahe, dass Endometriose auch durch giftige

Substanzen verursacht werden kann, v.a. Kaffee, Alkohol, Rauchen, Eisen, Xenoöstrogene, Phthalate (Weichmacher) und PCB [6, 8–10, 21, 24, 25]. In einigen Studien wurde aufgezeigt, dass das Endometriosewachstum bei Immundefekten und/oder Entzündungen im Genitalbereich zunimmt. Geschlechtskrankheiten (STD) können möglicherweise einen Immundefekt verursachen und somit indirekt Endometriose fördern [10, 11, 13, 17].

## Behandlungskonzept

In unserer gynäkologischen Praxis haben wir uns auf Endokrinologie, Infektiologie und Immunologie spezialisiert. Seit 1994 wurden 695 Patientinnen mit Endometriose behandelt. Stadium I: n = 175 Patientinnen, Stadium II: n = 410, Stadium III: n = 65, Stadium IV: n = 45.

Alle Patientinnen mit Endometriose in den Stadien III und IV wurden mit dem sog. **3-Stufen-Behandlungskonzept** nach Semm behandelt, einschließlich Schmerz-, Hormonbehandlung (einschließlich GnRH-

## Stadieneinteilung der Endometriose gemäß der WHO

### Stadium I:

- Endometrioseherde im kleinen Becken < 5 mm
- Endometrioseherde an der Portio < 5 mm
- beide Eileiter frei durchgängig

### Stadium II:

- Endometrioseherde im kleinen Becken > 5 mm
- Endometrioseherde an der Portio > 5 mm
- Endometrioseherde am Dach der Harnblase
- Verwachsungen der Eierstöcke oder der Eileiter mit hochgradiger Verengung der Eileiter
- Blutsee im Douglas-Raum

### Stadium III:

- Adenomyosis uteri (Endometriose innerhalb der Muskelschicht der Gebärmutter)
- Endometriose am Tubenwinkel
- Schokoladenzysten der Eierstöcke
- Endometrioseknoten an den Ligamenta sacrouterinae (Teil des Halteapparats der Gebärmutter, zwischen Gebärmutter und Kreuzbein)

### Stadium IV:

- Endometriose außerhalb der inneren oder äußeren Geschlechtsorgane: Herde im gesamten Bauchraum möglich, seltener auch außerhalb der Bauchhöhle (Lunge, Leber, Darm, Bauchnabel, Leistenkanal, Harnblase, Haut, Gehirn)

Analoga, z. B. mit Goserelin z. B. Zoladex®), Laparoskopie und/oder Laparotomie mit Biopsie und Histologie.

Entzündungen wurden mit Antibiotika (gemäß Antibiogramm) sowie (im Anschluss) mit Darmsymbionten behandelt.

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* wurden mit einer 7-tägigen Gabe von Doxycyclin (Periostat®) behandelt.

Zervikale HPV-Infektionen wurden mit Vitamin D behandelt.

Bei einem Immundefekt führten wir eine individuelle Behandlung durch, meistens Infusionen mit hoch dosiertem Vitamin C, manchmal plus Folsäure, Vitamin-B-Komplex und Glutathion.

## Ergebnisse der Nachuntersuchung

Nun haben wir die Nachuntersuchung von 50 Patientinnen im Stadium III und IV ausgewertet. Alle hatten mehrere Hormonbehandlungen erhalten. Außerdem führten wir bei allen Patientinnen eine gynäkologische, endokrinologische, immunologische sowie infektiologische Anamnese durch. Darüber hinaus erhielten sie regelmäßig eine äußerliche und eine gynäkologische Untersuchung, Ultraschall-, 3-D-Ultraschall- und Laboruntersuchungen. Bei allen Patientinnen wurde die Diagnose mittels Laparoskopie und in einigen Fällen auch mittels Laparotomie abgesichert.

### Hormon-Laboruntersuchung

Die Hormon-Laboruntersuchungen der 50 Patientinnen wiesen meist eine typische Hormonkonstellation auf: chronisch gesenkte Werte von Progesteron, DHEA, Serotonin, höhere Werte von Cortisol, Homozystein, freiem Testosteron. Dies ist aus vielen Veröffentlichungen bekannt (z. B. von [3, 10, 11]).

### Immunologische Laboruntersuchung

Die immunologische Laboruntersuchung zeigte, dass Endometriose nicht nur eine Erkrankung mit einem hormonalen Ungleichgewicht, sondern auch mit einem immunologischen Ungleichgewicht ist. Bei 42% der Patientinnen (n = 21) bestanden eine oder mehrere der folgenden **Immunstörungen**: Atopien n = 9, Morbus Hashimoto n = 7, Fibromyalgie n = 6, allergisches Asthma bronchiale n = 5, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) n = 4 sowie andere Immunstörungen n = 8.

**Ergebnis:** Immunologische Laboruntersuchungen sind leider teuer und die Kosten werden in Deutschland nur von einigen wenigen Krankenversicherungen übernommen. Die meisten Patientinnen mussten diese Untersuchungen selbst zahlen. Trotzdem zahlten 39 auch noch für regelmäßige Nachfolgeuntersuchungen. Daher

verfügen wir über Nachfolgeuntersuchungen bei den meisten Patientinnen und können die Wirksamkeit unserer Immunstimulationstherapie nachweisen.

25 der 39 Patientinnen mit wachsender Endometriose im Stadium III oder IV wiesen signifikant niedrige NK-Zellen-, Helfer-Zellen- und Suppressor-Zellen-Werte auf. Bei 15 der 22 Patientinnen konnten mehrmals Laboruntersuchungen durchgeführt werden, die diese Tendenz dauerhaft bestätigten. 28 der 30 Patientinnen mit verminderten NK-, Helfer- und Suppressor-Zellen zeigten nach der Immuntherapie signifikant bessere Ergebnisse. So stellten wir exakt dieselben Effekte wie Siani und Kollegen [23] fest: Patientinnen mit Endometriose in einem höheren Stadium weisen normalerweise weniger NK-Zellen, eine verringerte NK-Zellen-Aktivität sowie mehr Antikörper (gegen Endometrium- und Eizellen) auf. Andere frühere Veröffentlichungen zeigten sehr wichtige immunologische Effekte bei Endometriose in einem höheren Stadium, z. B. erhöhte TH1-Immunantwort mit erhöhter Zytokinproduktion sowie erhöhte IL-1-, IL-1-β- und TNF-α-Werte [4, 7, 21, 25].

Bei der Nachuntersuchung zeigte sich, dass das **Risiko eines Wiederauftretens** bei einer Therapie mit entzündungshemmenden Mitteln sowie einer Immuntherapie signifikant geringer war: Bei 44 von 50 Patientinnen ist die Erkrankung bisher nicht wieder aufgetreten.

### Mikrobiologie

Bei allen 50 Patientinnen führten wir regelmäßig mikrobiologische Untersuchungen mittels bakteriellem Abstrich des Gebärmutterhalses durch. Somit konnten wir Infektionen mit Streptococcus, Staphylococcus, Gardnerella vaginalis und Candida albicans feststellen oder ausschließen. Bei allen Patientinnen wurden außerdem eine oder mehrere Chlamydien-Untersuchungen sowie eine oder mehrere HPV-Untersuchungen (Abstrich des Gebärmutterhalses) durchgeführt, besonders auf die Humanen Papillomvirustypen 6, 11, 16, 18, 31 und 35. Darüber hinaus wurden auch Ureaplasma- und Mykoplasma-Untersuchungen durchgeführt (Harnröhrenabstrich).

**Ergebnis:** Wenn Endometriose zum wiederholten Mal auftrat, litten viele Patientinnen unter Gebärmutterhalsentzündungen, und zwar mit Streptococcus und/oder Staphylococcus (n = 27), Gardnerella vaginalis (n = 12), Ureoplasmen (n = 9), Chlamydia trachomatis (n = 8), Mykoplasmen (n = 9), mit anderen bakteriellen Infektionen (n = 10), mit hohem HPV-Risiko (n = 11). Bei 31 Patientinnen wurden zumindest einmal erhöhte CRP-Werte festgestellt und 17 wiesen chronisch erhöhte CRP-Werte auf.

## Fazit und Behandlungsempfehlungen

### Endometriose kann durch Entzündungen gefördert werden

Heute wissen wir sicher, dass Endometriose bei Entzündungen, die einen Immundefekt verursachen, wachsen kann: Hill und Kollegen [12] wiesen charakteristische Leukozyten-Subpopulationen in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose nach. Dieser Defekt kann auch durch toxische Substanzen verursacht werden (z.B. Alkohol, Nikotin, Schwermetalle, Xenoöstrogene, Phthalate und PCB). Diese Substanzen können Entzündungen fördern und zum Wachstum der Endometriose beitragen [6–10, 12, 21, 24, 25].

Hill und Kollegen [12], Garzetti und Kollegen [7] sowie Braun und Kollegen [4] zeigten, dass es sich bei Endometriose um eine Immunerkrankung handelt: Bei Frauen mit Endometriose kommt es zu einigen zytotoxischen Effekten in den peritonealen Makrophagen.

### Endometriose kann durch Chlamydia trachomatis gefördert werden

Chlamydia trachomatis ist als schleichende epidemische Erkrankung bekannt. Sie verursacht die am häufigsten gemeldeten Infektionen. In den USA, wo altersspezifische Daten erfasst werden, traten bei 49% der 15–19 Jahre alten Mädchen und bei 33% der 20–24 Jahre alten Frauen Chlamydien-Infektionen auf. Es ist bekannt, dass Chlamydien zu Beginn in verschiedenen Bereichen des Körpers auftreten können, d.h. auch in Bereichen, in denen sich Endometriose ausbreitet, z.B. Zervix, Urethra und Rektum.

Einige der Symptome von (symptomatischen) Chlamydien-Infektionen bei Frauen sind auch als Symptome von Endometriose bekannt: Schmerzen, stechendes und brennendes Gefühl beim Urinieren, ungewöhnlicher Scheidenausfluss, Schmerzen im Unterleib, krampfartige Schmerzen, Krämpfe während des Geschlechtsverkehrs, leichtes Fieber sowie Zwischenblutungen.

Einige Studien zeigten, dass Endometriose bei Chlamydien-Infektionen zu- und bei Gabe von Antibiotika abnimmt. Endometriosesymptome können bei einer Chlamydien-Infektion stärker sein. Gefäße können einsprossen (besonders auf dem Fundus uteri, an der Basis des Kardinalbands sowie im Douglas-Raum), dies gilt auch für tief eindringende Läsionen (am Kardinalband, hinter dem Gebärmutterhals sowie zwischen Vagina und Rektum) sowie Plaque-Endometriose [11, 17, 21, 25]. In seltenen Fällen können Chlamydien-Infektionen im sowie um das Rektum herum auftreten, was zu Entzündungen und einem klaren, klebrigen Ausfluss aus dem Rektum sowie, obwohl nicht immer, zu Schmerzen beim Stuhlgang führt.

Bei ca. 40% der Frauen mit einer unbehandelten Chlamydien-Infektion kommt es zu Adnexitis (PID). Sie breitet sich von der ursprünglichen Infektionsstelle aus, normalerweise dem Gebärmutterhals, und bewegt sich im Reproduktionstrakt aufwärts zum Uterus und zu den Eileitern hin.

**Behandlungsempfehlung:** Wir sind der Meinung, dass alle Patientinnen mit Endometriose, die an einer Chlamydien-Infektion leiden, behandelt werden müssen: In einigen Fällen bedarf es nur einer einzigen Dosis Antibiotika, wie beispielsweise Azithromycin (Zithromax®). In den meisten Fällen reicht eine 7-tägige Gabe von Antibiotika, wie beispielsweise Doxycycline (Periostat®) oder Erythromycin, aus, um die Erkrankung zu behandeln.

### Endometriose kann durch Ureaplasma urealyticum gefördert werden

Ureaplasma urealyticum ist ein fakultativ pathogenes Bakterium. Da es über keine eigene Zellwand verfügt, kann es gegen einige Antibiotika resistent sein. Die Inkubationszeit beträgt 10–14 Tage. Bei Frauen und Männern kann es eine nicht gonor-

rhoische Urethritis sowie eine Zystitis, bei Männern eine Prostatitis sowie Orchitis verursachen. Es kann Sterilität verursachen oder fördern.

Oft geht eine Infektion mit Ureaplasma urealyticum mit einer Infektion mit Chlamydia trachomatis einher. Diese kombinierte Infektion kann ebenfalls Sterilität verursachen. Sie fördert Symptome, die bei Endometriose bekannt sind: Schmerzen, stechendes und brennendes Gefühl beim Urinieren, ungewöhnlicher Scheidenausfluss, Schmerzen im Unterleib, krampfartige Schmerzen, Krämpfe während des Geschlechtsverkehrs, leichtes Fieber sowie Zwischenblutungen.

**Behandlungsempfehlung:** Eine Urinuntersuchung reicht in den meisten Fällen nicht aus. Es ist erforderlich, einen Gebärmutterhals- und Harnröhrenabstrich vorzunehmen. Eine wirksame, mindestens 28 Tage andauernde Behandlung mit Antibiotika ist erforderlich, z.B. mit Doxycyclin.

### Förderung der Endometriose durch HPV nicht nachgewiesen

Bis jetzt gibt es keine Studien, die zeigen, dass HPV (Humanes Papillomvirus) ein Kofaktor ist, der das Wachstum von Endometriose fördern kann. Wir wissen jedoch, dass HPV das Immunsystem schwächen und sich in der Vagina, der Urethra, um den Anus und das Rektum herum ausbreiten kann. Die HPV-Infektion ist eine Geschlechtskrankheit. Von dieser Virusgruppe werden mehr als 70 Typen, darunter die Humanen Papillomvirustypen 6, 11, 16, 18, 31 und 35, sexuell übertragen. Es ist ein deutlicher Zusammenhang der HPV-Virustypen 16, 18, 31, 33 und 35 mit Gebärmutterhals- und Rektumkrebs vorhanden. Andere mögliche virale Ursachen sind der Herpes-simplex-Virus 2 sowie der Zytomegalievirus.

**Behandlungsempfehlung:** Endometriose-Patientinnen mit HPV-Infektionen wurden von uns individuell sowie abhängig von der Lage der Infektion behandelt. Normalerweise behandeln wir den Gebärmutterhals mit einer Lösung aus Vitamin D, z.B. Vigantol, 10 Tropfen auf einen in Olivenöl getränkten Tampon, 3-mal wöchentlich 6 Wochen lang. Vitamin D hat sehr gute antiinflammatorische, antioxidative, immunmodulierende Effekte. Ha-

ben sich Warzen gebildet, behandeln wir diese normalerweise mit einer 0,5%igen Podofilex-Lösung sowie Podophyllum und Trichloressigsäure 80–90%. Andere Formen der von uns eingesetzten Behandlung sind – unter Lokalanästhesie – Kryotherapie (Vereisung mit flüssigem Stickstoff) sowie Elektrokauterisation.

## Schlussfolgerung

Wir kommen zu dem Schluss, dass die Diagnose von Endometriose auch immunologische und infektiologische Untersuchungen umfassen sollte. Liegt eine Endometriose des Stadiums III oder IV vor, scheint es von Vorteil zu sein, Untersuchungen auf bakterielle Infektionen durchzuführen, besonders auf Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen, Ureoplasmen und das Humane Papillomvirus. Die Behandlung von Genitalinfektionen kann als Prophylaxe für das Wiederauftreten von Endometriose angesehen werden. Auch eine Impfung gegen HPV kann möglicherweise als Prophylaxe für das Wiederauftreten von Endometriose angesehen werden (Pro & Kontra S. 22).

In Zukunft muss eine größere Anzahl von infektiologischen und immunologischen Studien durchgeführt werden. Unsere Praxisstudie ist nicht repräsentativ. Daher empfehlen wir dem Leser des vorliegenden Artikels, unsere Beobachtungen selbst zu überprüfen.

### Online zu finden unter

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1240761>

## Literatur

- [1] **American Society for Reproductive Medicine (ASRM)**. Revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 67: 817–821
- [2] **Batt R, Mitwally MF**. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 333–347
- [3] **Bedaiwy MA, Falkone T**. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41–56
- [4] **Braun DP, Gebel H, Rotman C et al**. The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 1203–1210
- [5] **Clark DA**. Recurrent miscarriage and endometriosis – critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 501
- [6] **Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG, Brambilla P et al**. Serum dioxine concentrations and endometriosis. *Env Health Perspect* 2002; 110: 625–628
- [7] **Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M et al**. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 665–668
- [8] **Gazvani MR, Smith L et al**. High omega-3: omega-6-fat ratios in culture medium reduce endometrial cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 7117–7122
- [9] **Gerhard I**. Endometriose und Umwelt. *Der Frauenarzt* 1995; 36: 215–219
- [10] **Gerhard I, Blank A**. Berücksichtigung umweltmedizinischer Einflüsse und naturheilkundlicher Methoden. In: Keckstein J, Hrsg. *Endometriose – Die verkannte Frauenkrankheit*. Würzburg: Diametric; 1998
- [11] **Gerhard I, Kiechle M et al**. Gynäkologie integrativ, konventionelle und komplementäre Therapie. München: Elsevier; 2008
- [12] **Hill JA, Faris HMP, Schiff I et al**. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 216–222
- [13] **Martin DC**. Applying STARD criteria to the laparoscopic identification of endometriosis. *Abstract. Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl. 2): S270
- [14] **Oehmke F, Suwandinata F, Deisting C, Tinneberg H**. Datenlage zur Endometriose. *Gynäkologe* 2007; 40: 521–526
- [15] **Parazzini F, Chiaraffarino F et al**. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19: 1755–1759
- [16] **Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Ferguson D**. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177: 469–479
- [17] **Schenken RS et al**. Classification and treatment of endometriosis 2003. <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZtfKkr4dLaTYds/> (Stand 7.12.2009)
- [18] **Schulte-Uebbing C**. Umweltbedingte Frauenkrankheiten. Stuttgart: Sonntag; 1995
- [19] **Schulte-Uebbing C**. Angewandte Umweltmedizin. Stuttgart: Sonntag; 1996
- [20] **Schulte-Uebbing C**. Sterilität aus umweltmedizinischer Sicht. Vortrag. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 1992
- [21] **Schulte-Uebbing C**. Uterus myomatosus und Endometriose – Schadstoffbedingte Gestagen- und Immun-Defizitsynndrome? Erste Untersuchungsergebnisse zur Belastung mit Schwermetallen und Holzschutzmitteln. München: Klinikum Straubing, Akadem. Lehrkrankenhaus der TU; 1992
- [22] **Schulte-Uebbing C, Zahn V**. Endometriosis as toxic auto antibody syndrome. In: Schulte-Uebbing C, Hrsg. *Umweltbedingte Frauenkrankheiten*. Stuttgart: Sonntag; 1994
- [23] **Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, Niewman LK, Stratton P**. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715–2724
- [24] **Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J**. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 861–870
- [25] **Zahn V, Schulte-Uebbing C**. Lehrbuch der Angewandten Umweltmedizin. München: UM GE WE (Umweltschutz im Gesundheitswesen); 1991



**Prof. Dr. med. Claus Schulte-Uebbing, MD, PhD**

Gynäkologie, Onkologie, Immunologie, Endokrinologie, Infektiologie  
Weinstraße 7 A  
80333 München  
dr-schulte-uebbing@t-online.de

Claus Schulte-Uebbing war einer der ersten Ärzte, denen 1994 die Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“ von der Bayerischen Landesärztekammer verliehen wurde. 1990 hat er, gemeinsam mit dem Umweltmediziner Prof. Dr. V. Zahn, eines der ersten Lehrbücher der Umweltmedizin verfasst. Er ist umweltmedizinischer Gutachter und hält regelmäßig Vorträge im In- und Ausland. An der rumänischen Universität Oradea hält er regelmäßig Vorlesungen über Umweltmedizin und Gynäkologie und betätigt sich wissenschaftlich. Dort erhielt er 2007 den Titel „Assoziierter Professor“ verliehen.