

Guten Morgen aus Kiel !



DNRa-Fortbildung Düsseldorf 20.3.2010

Jetzt wird's aber kompliziert, oder?

Spezielle Krankheitsbilder und Behandlungsmöglichkeiten in der Reproduktionsmedizin

# Endometriose

## Was ist das?

**Privatdozent Dr. med. Sören von Otte**

fertilitycenterkiel in Kooperation mit Universitätsklinikum  
Schleswig Holstein, UKSH und ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg

[www.fertilitycenter.de](http://www.fertilitycenter.de)

# Zunächst einige spannende Grundlagen



# Teil I

## Was ist Endometriose?

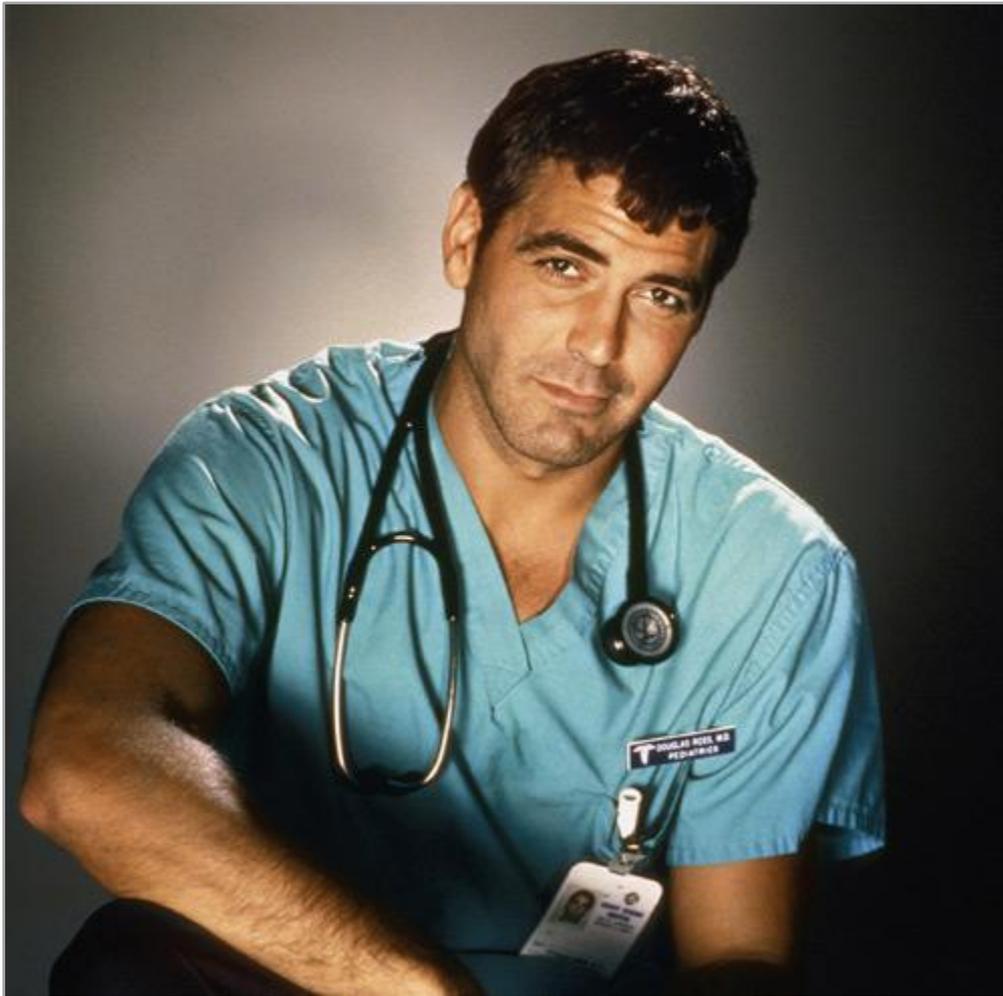
- **Definition**
- **Entstehung**
- **Diagnostik**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



„Ich leide unter starken Regelschmerzen, muss tagelang Schmerzmittel einnehmen und bin dann absolut arbeitsunfähig...“

„Wahrscheinlich verliere ich meinen Job, weil ich ständig krank bin...“



**Nun, es könnte  
sich um  
Endometriose  
handeln...**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



??

„Was ist das denn???“

# Definition der Endometriose

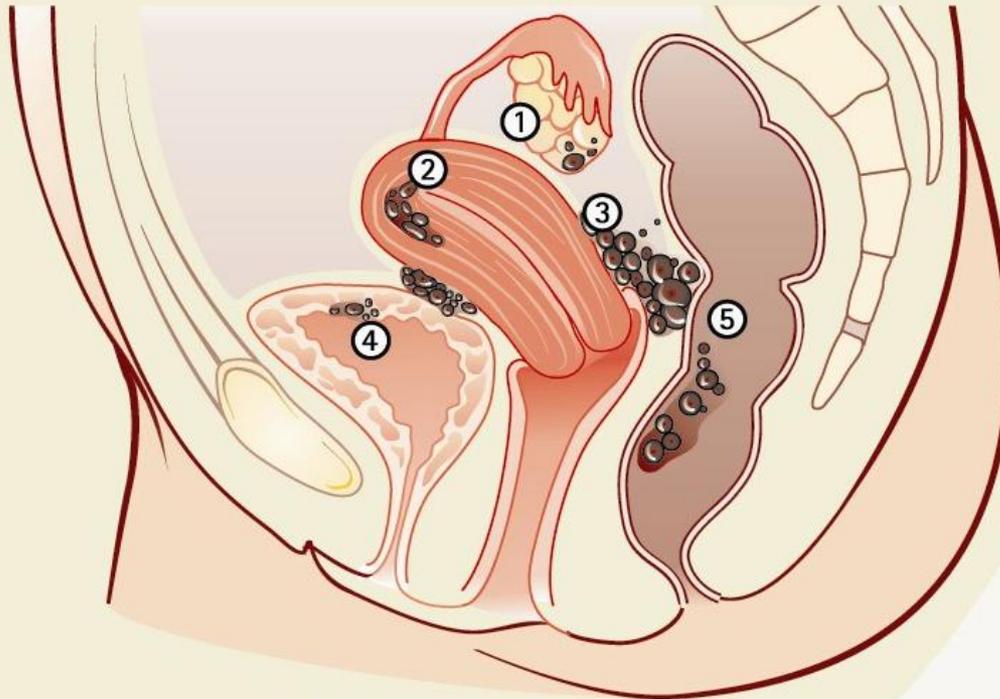
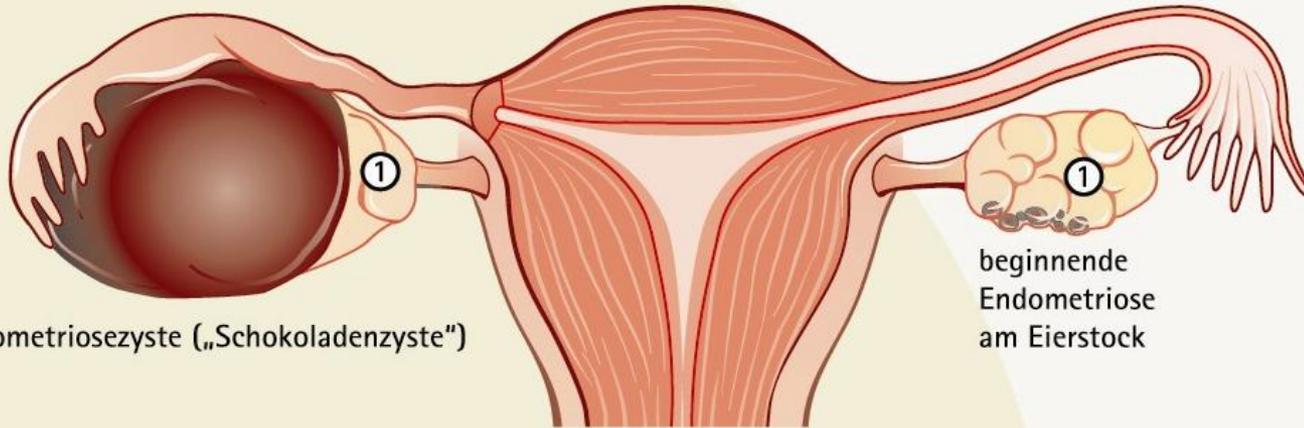
**Gebärmutter Schleimhaut  
außerhalb der Gebärmutterhöhle**

**chronischen Entzündung  
im Becken**

# Definition der Endometriose

Wucherung von **Gebärmutter Schleimhaut**  
**außerhalb der Gebärmutterhöhle**  
(Endometrium → Endometriose).

Dies führt zu einer **chronischen Entzündung**  
**im Becken** der Frau.



(Sagittalschnitt durch den weiblichen Unterleib)

(stilisierte Darstellung)

Ansiedlung von möglichen Endometrioseherden

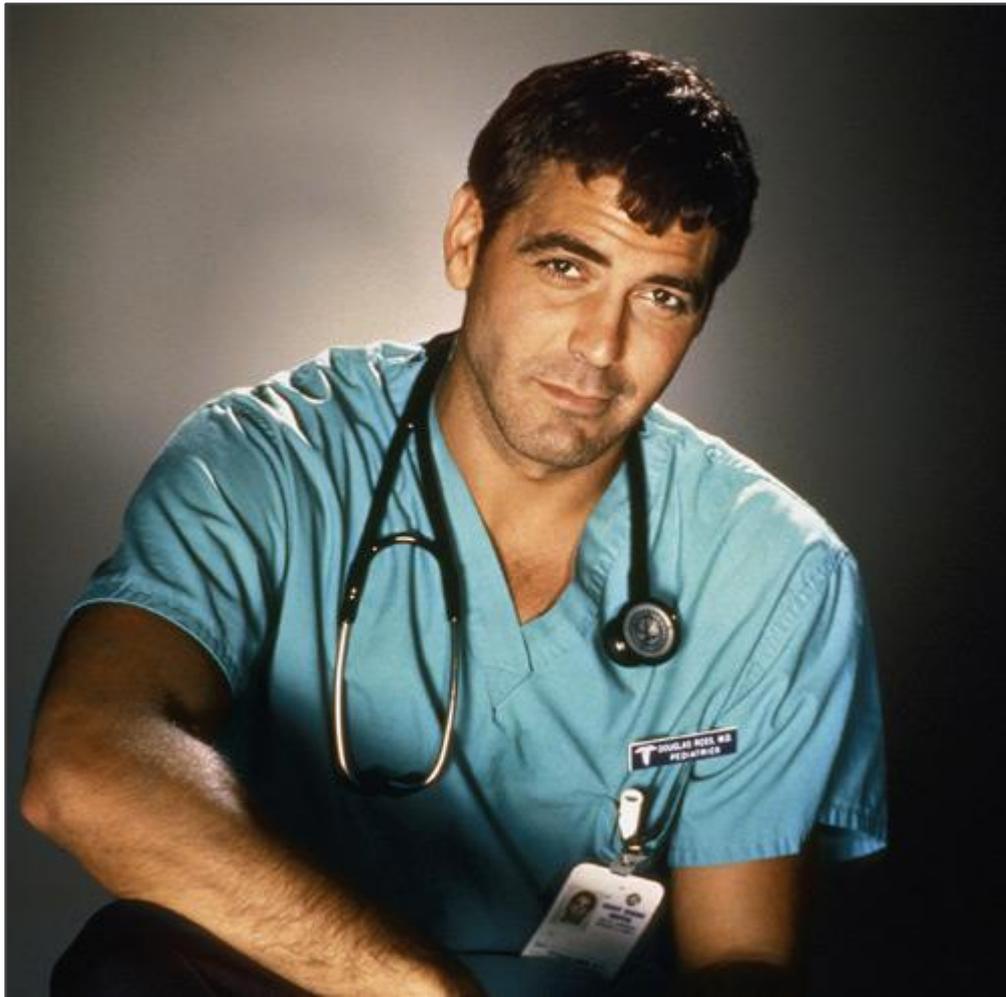
- ① Eierstock (Ovar)
- ② Gebärmuttermuskulatur
- ③ Zwischenraum Harnblase/Gebärmutter bzw. Gebärmutter/Enddarm
- ④ Harnblase
- ⑤ Enddarm

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



?

„Und wieso habe ich das?“



**Wussten Sie,  
dass Sie bei jeder  
Regelblutung auch  
in Ihre Bauchhöhle  
bluten?**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...

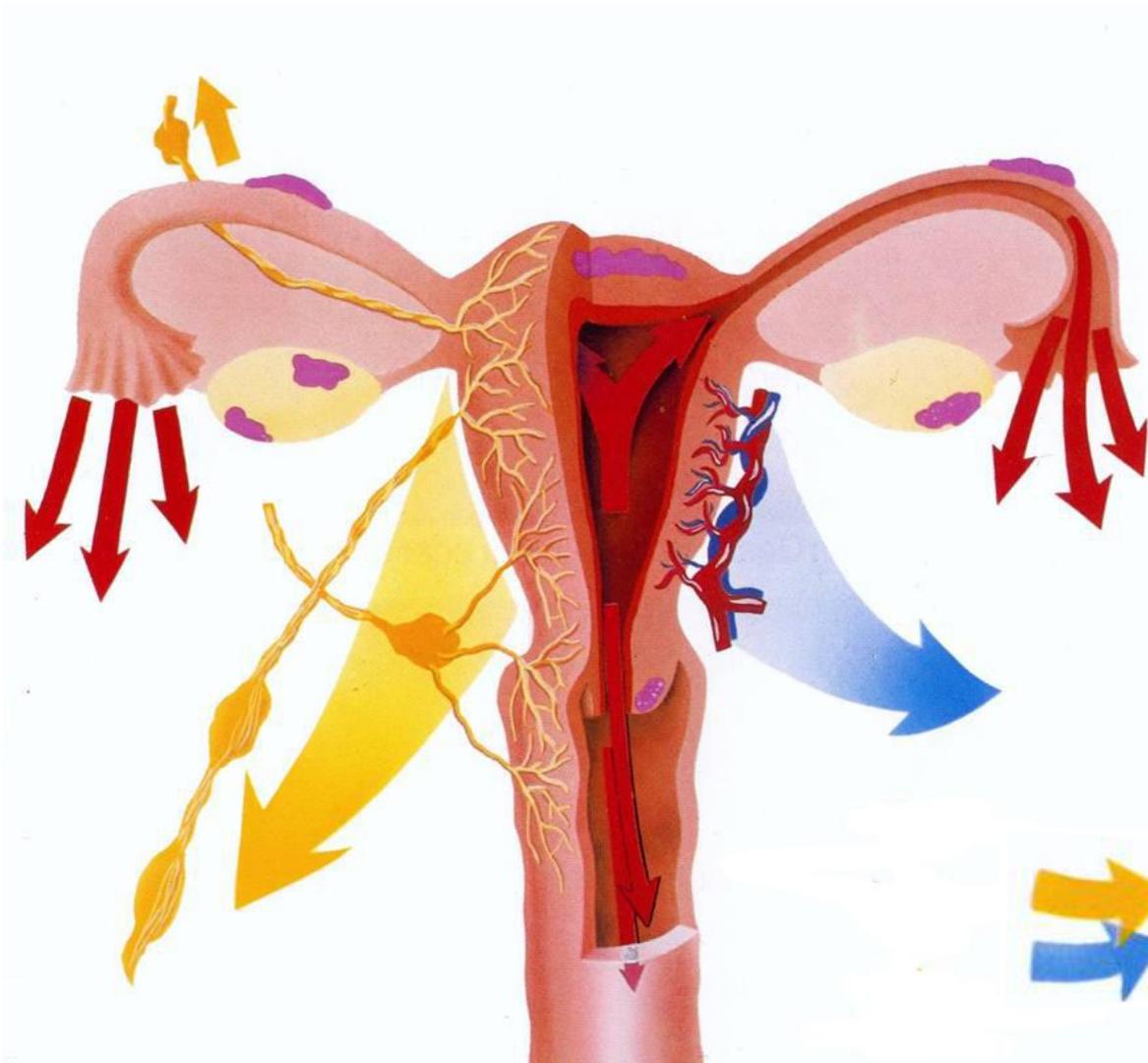


?

„Was?

Ich blute in meinen Bauch?“

# Entstehungstheorien

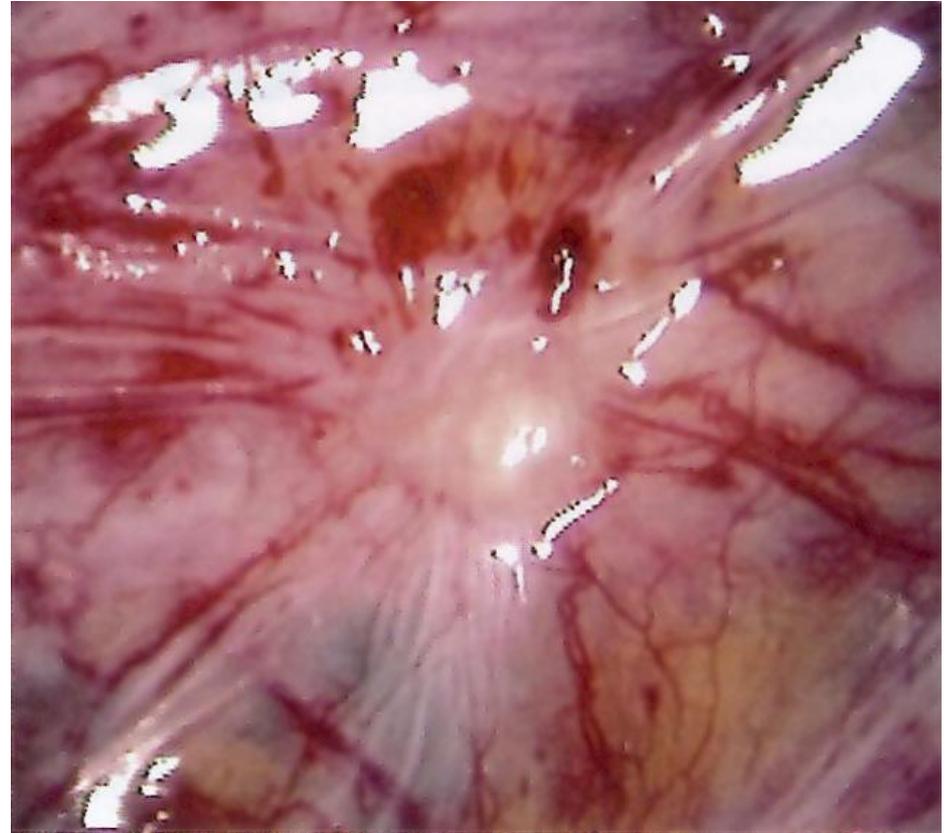
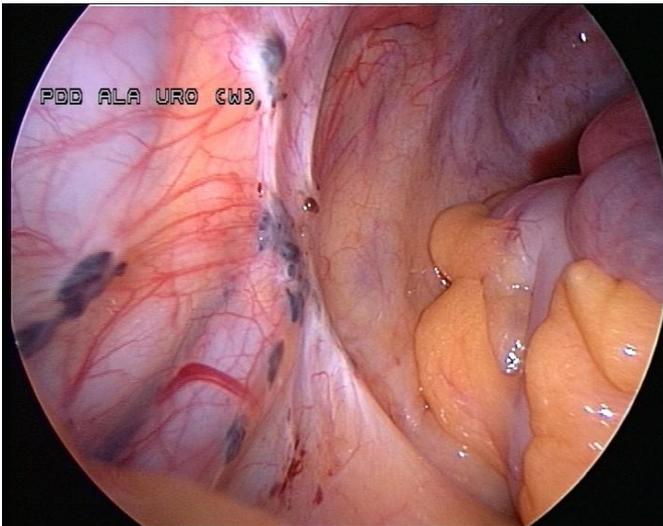
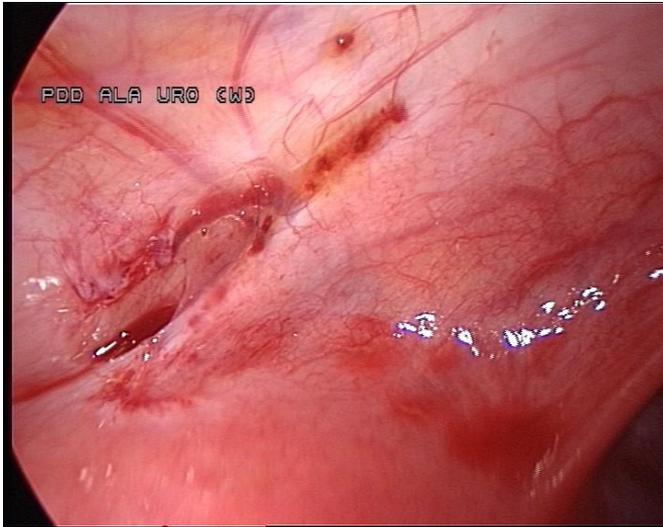


**Transplantation/  
retrograde Menstruation  
(Sampson, 1927)**

**Metaplasie, Coelomepithel  
(Meyer, 1919)**

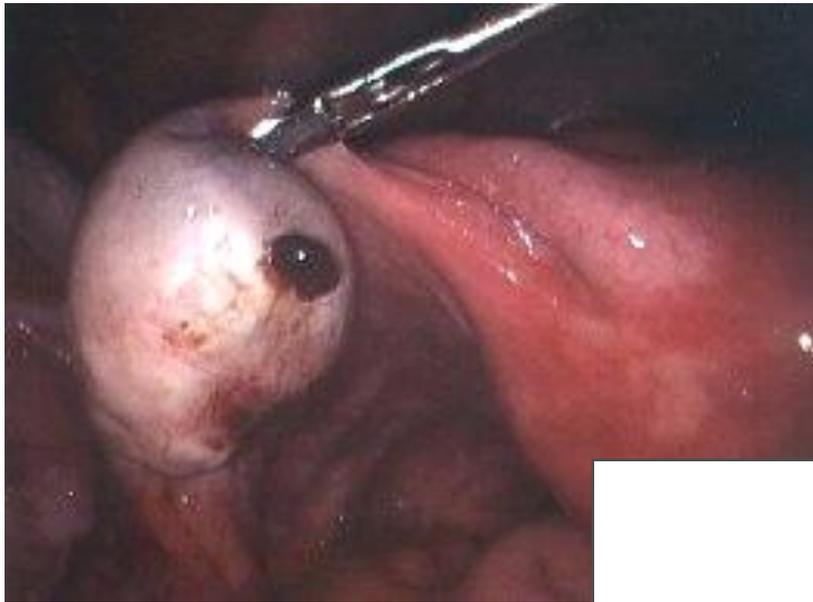
**Lymphogene/  
hämatogene Streuung**

# Und es blutet mit jeder Regelblutung im Bauch

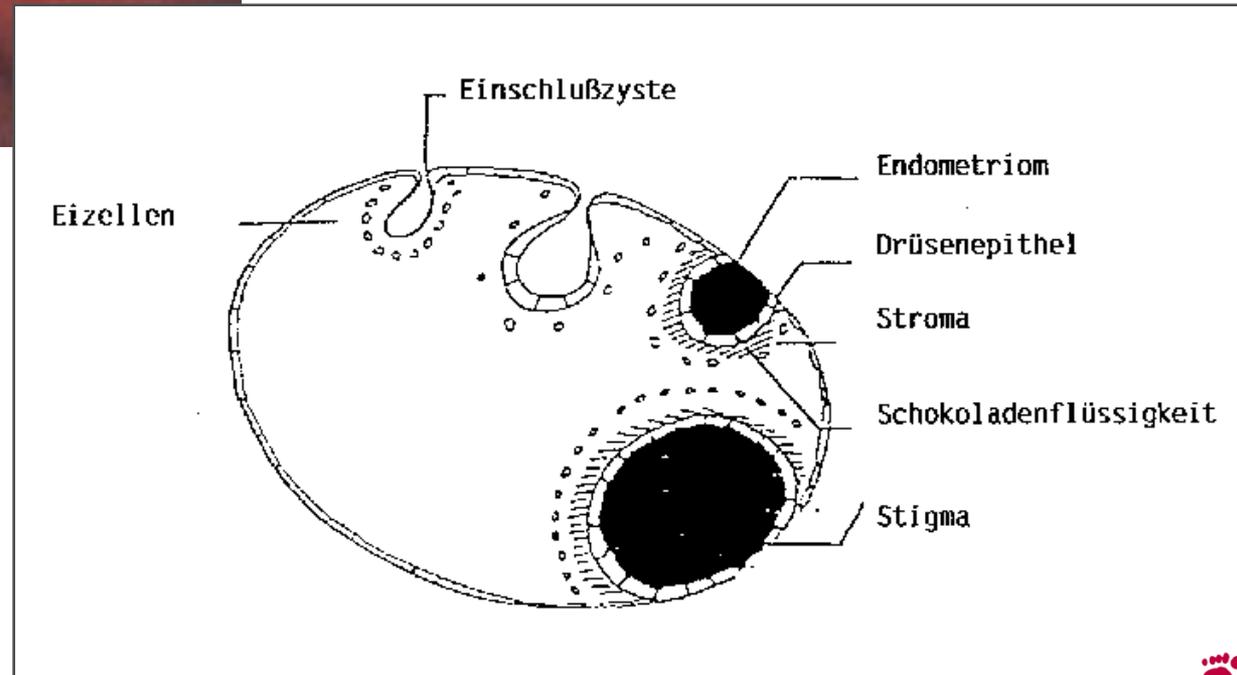


Pigmentierte Endometriose

# Am Ovar: Endometriosezyste = Endometriom



„Schokoladenzyste“



# Symptome

- **Schmerzen**
- **Unerfüllter Kinderwunsch**

# Symptome

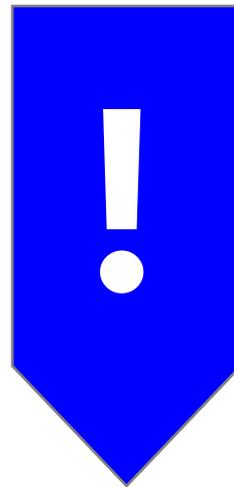


- Chronische Unterbauchschmerzen
- Dysmenorrhoe – Regelschmerzen
- Dyspareunie – Schmerzen beim Verkehr
- Blutungsstörungen
- Darm- /Blasenprobleme: Blutungen,  
Schmerz

# Diagnostik

Beginn der Beschwerden  
(Erkrankungsbeginn?)

8 - 12 Jahre



Diagnosestellung

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



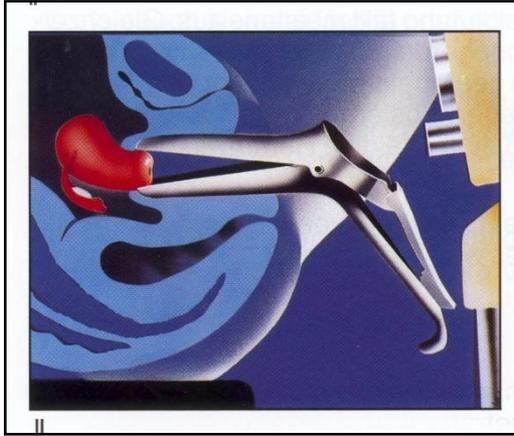
„Und wie wollen Sie  
herausfinden, dass ich das  
wirklich habe?“

# Diagnostik

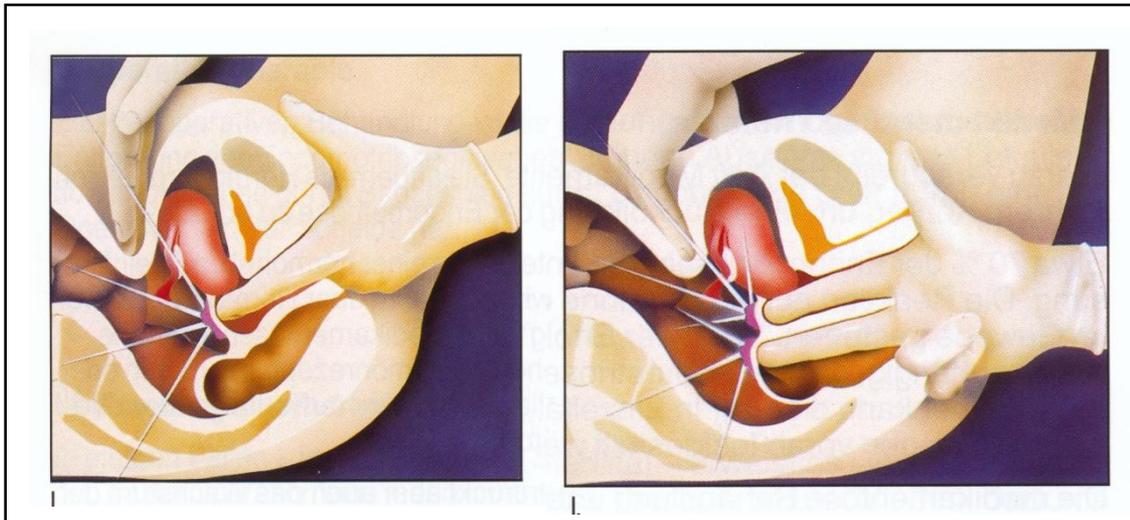
- Charakteristische Klinik
  - Dysmenorrhoe
  - Dyspareunie
  - Sterilität ...

# Diagnostik

- SpekulumEinstellung



- Palpation, Rektovaginale Untersuchung !

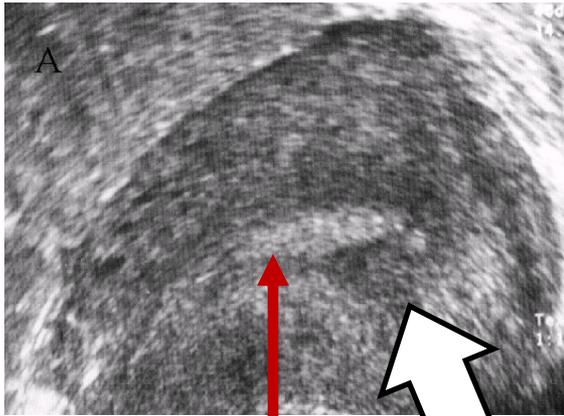


# Diagnostik

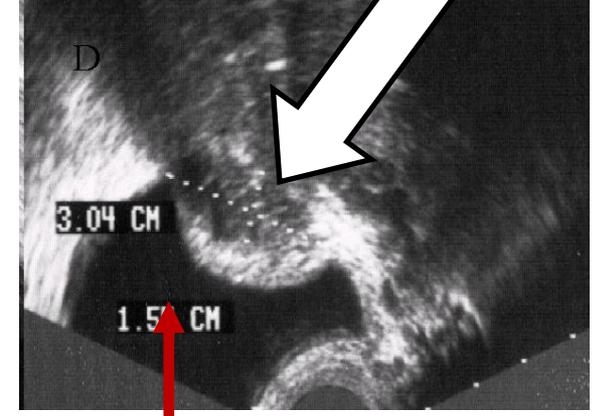
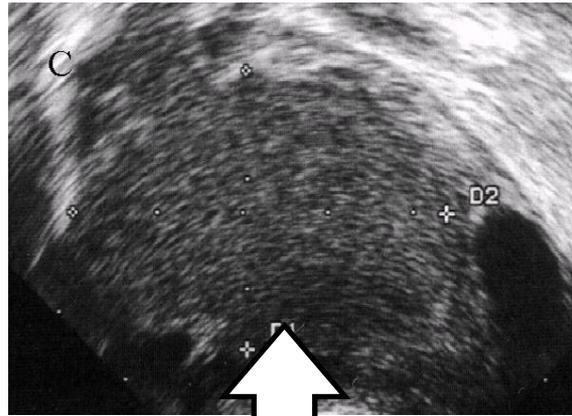
- **Transvaginale Sonografie**

Ovarialzyste  
(Endometriom)

Blasenendometriose



Endometrium



Harnblase

# Diagnostik



**Laparoskopie**



**Histologische  
Sicherung**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



„Wie bitte?

Sie wollen mich operieren?

Muss das sein?“



**Ja unbedingt!**

**Denn ...**

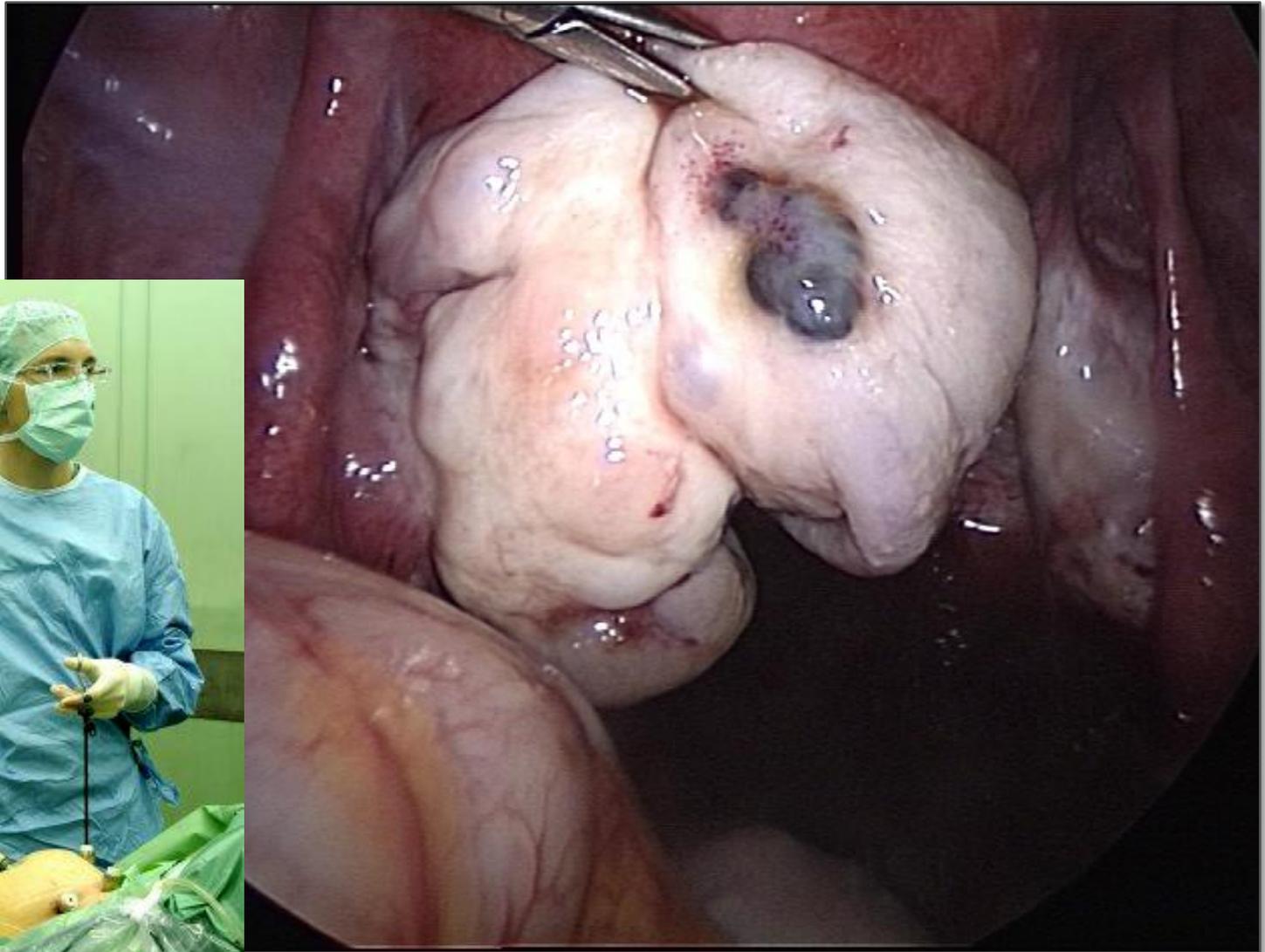
# **ESHRE Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis**

**ESHRE, European Society for Human  
Reproduction and Embryology**

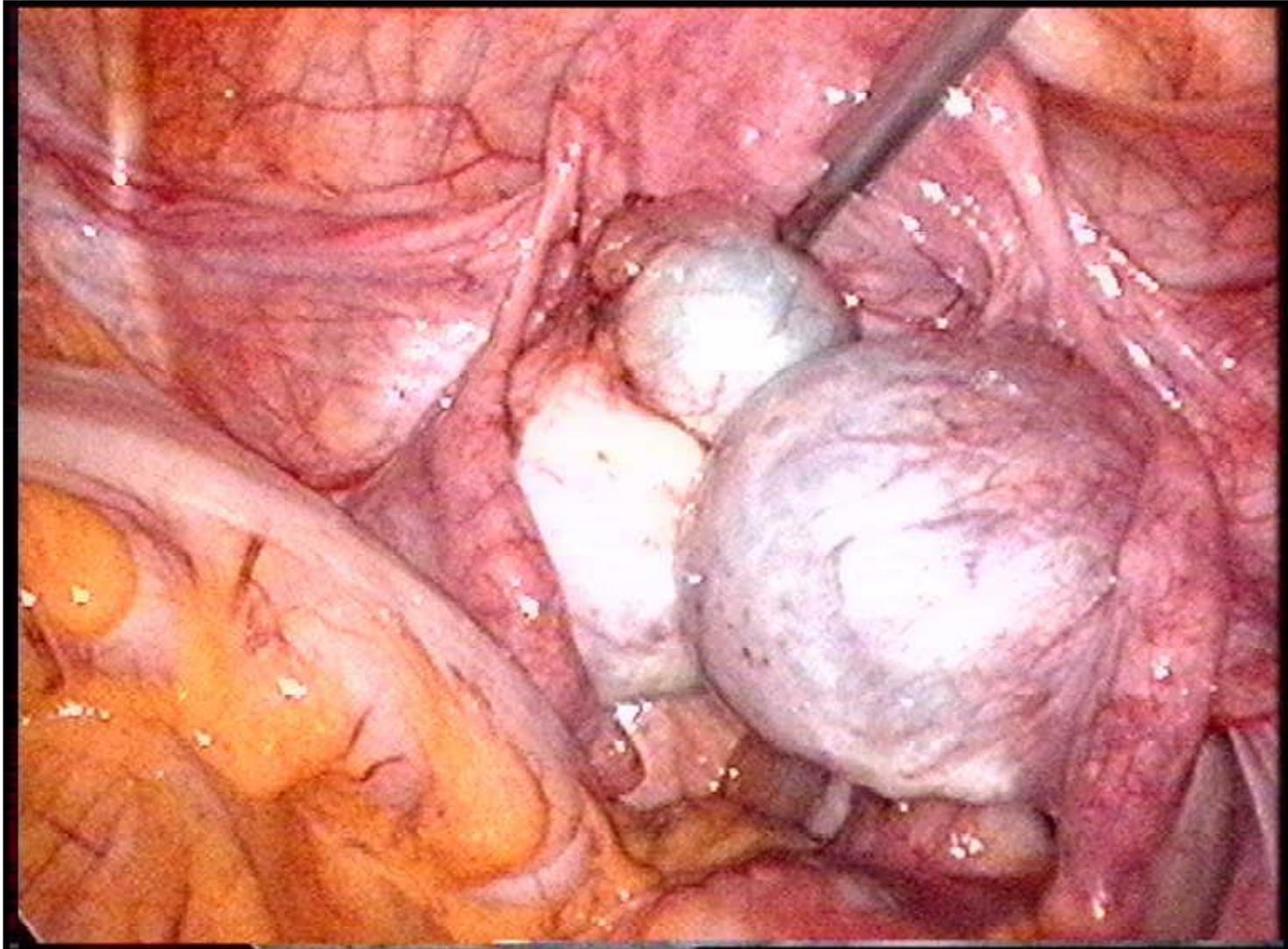
# Diagnose der Endometriose

Für die **definitive Diagnose** einer Endometriose ist die visuelle Inspektion des Beckens im Rahmen einer **Laparoskopie Goldstandard** - außer, wenn die Erkrankung bereits äußerlich sichtbar ist (z.B. Vagina, Nabel, Narbe).

# Beispiel „Gewehrschussläsionen“

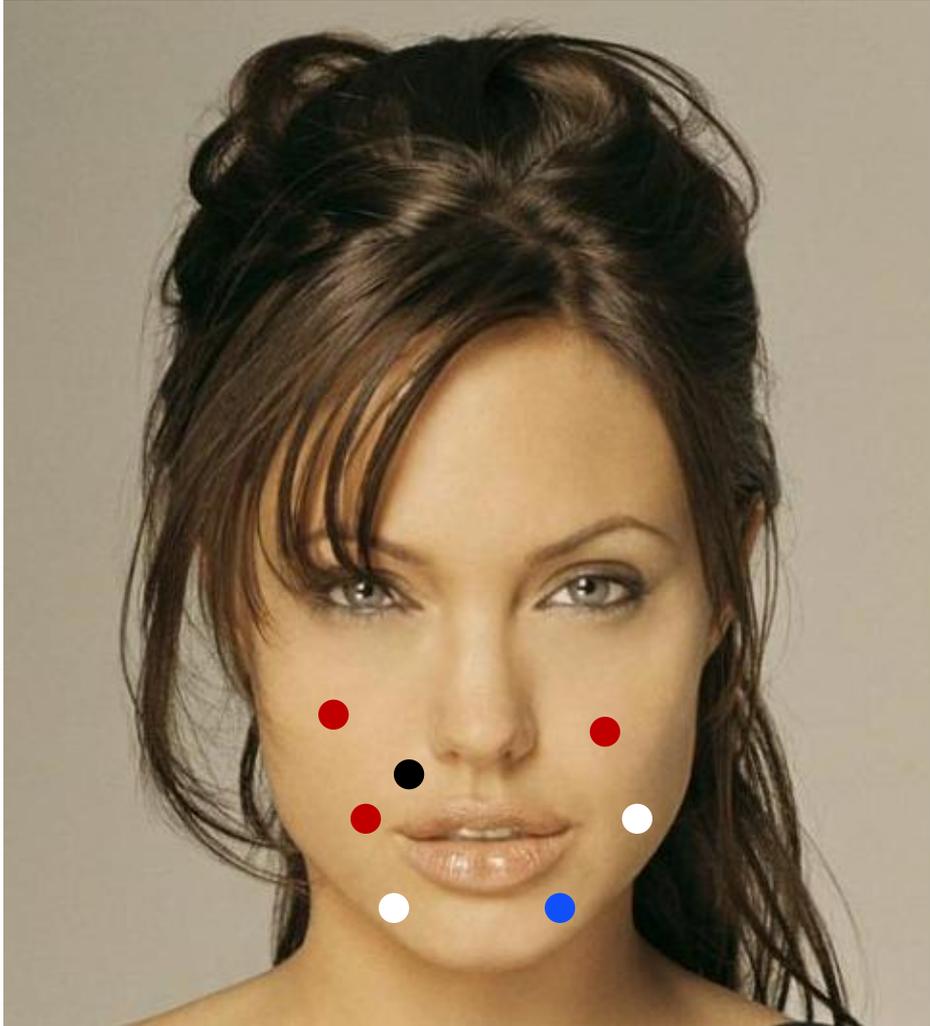


# Beispiel „Kissing Ovaries“



Beidseitige Ovarialendometriome

# Unsere Patientin mit Endometriose ...

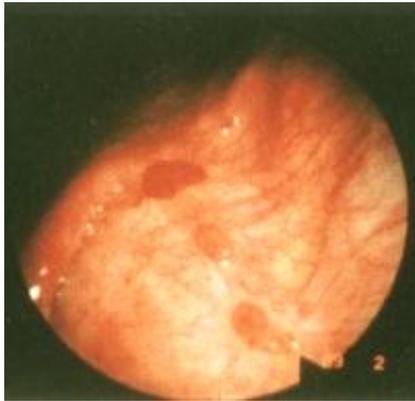


„Ich habe meinen OP-Bericht gelesen, aber ehrlich gesagt kein Wort verstanden...

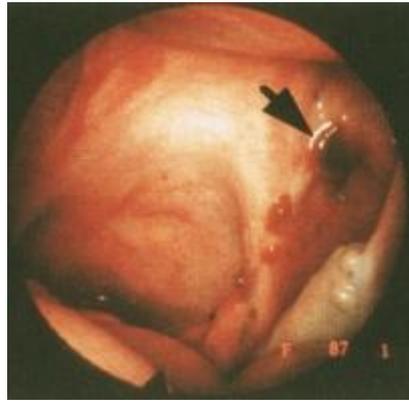
Da stand etwas von **roten, schwarzen, weißen und sogar blauen Punkten** in meinem Bauch...

Was hat das denn zu bedeuten?“

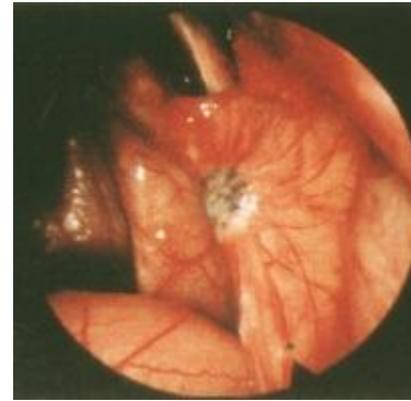
# Bauchfellveränderungen in der Bauchspiegelung „Peritoneale Läsionen“



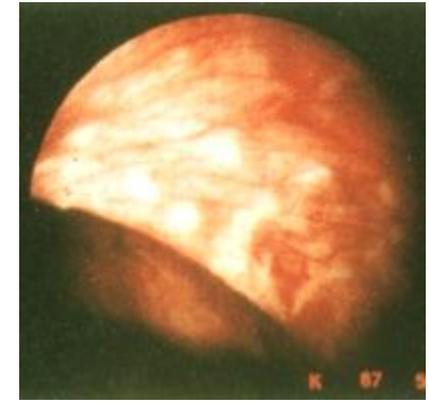
Rot -  
flammenartig



blauschwarz



schwarz

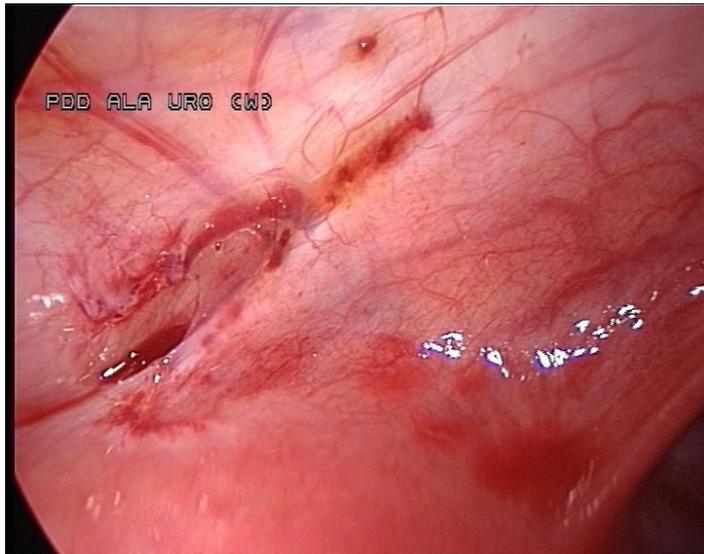
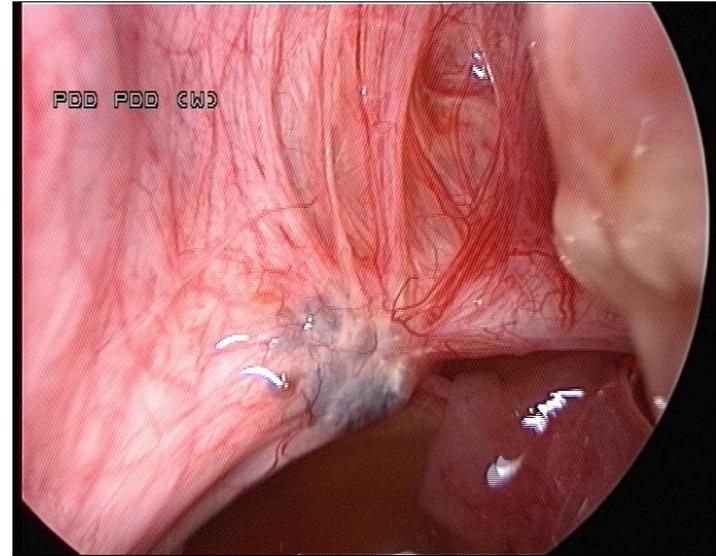
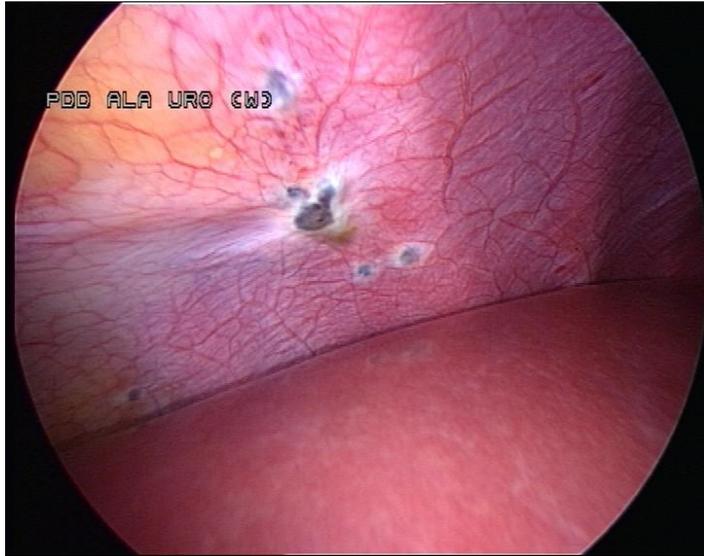


weiß

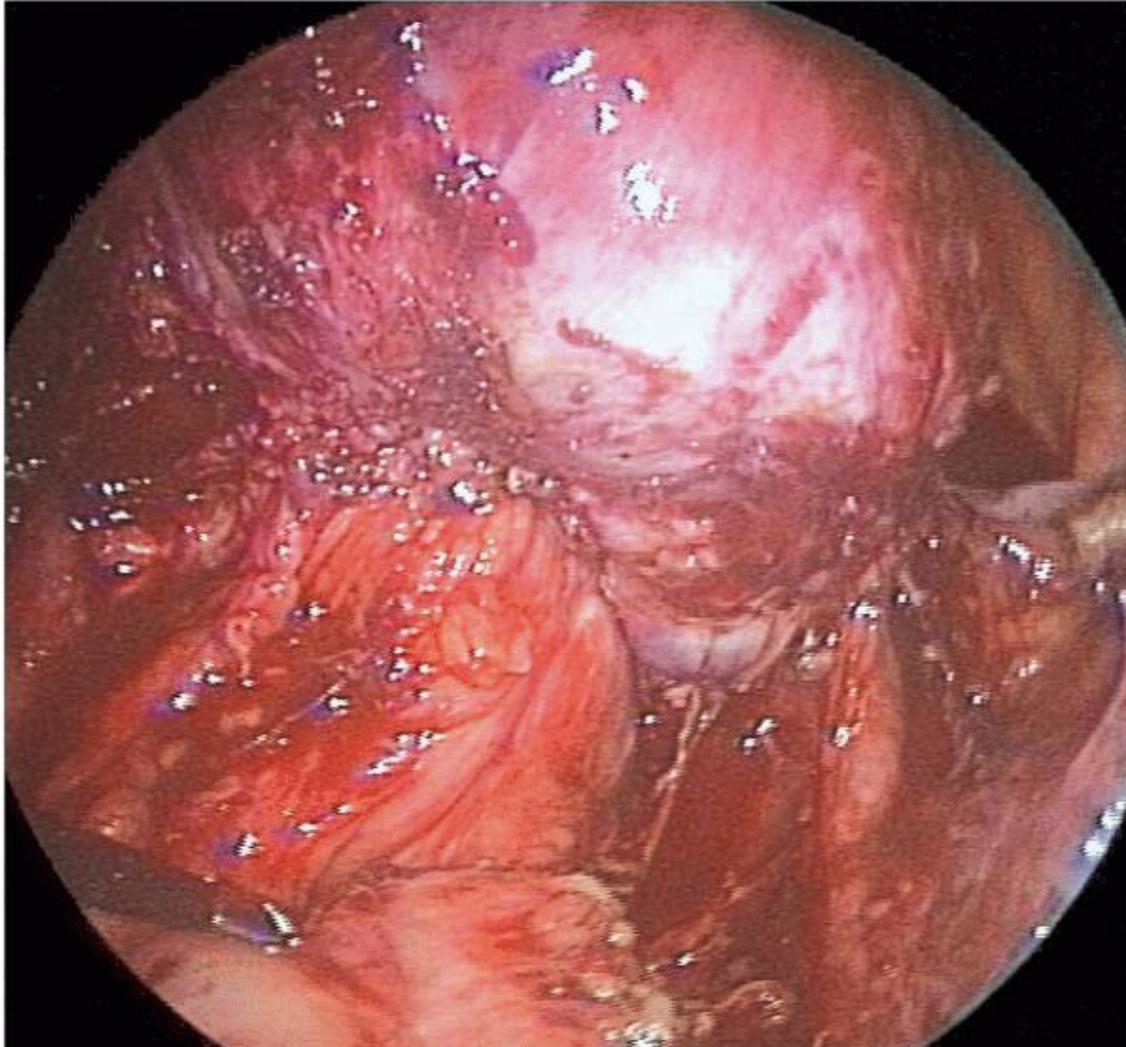


Peritonealdefekt

# Beispiel „Peritoneale Veränderungen“

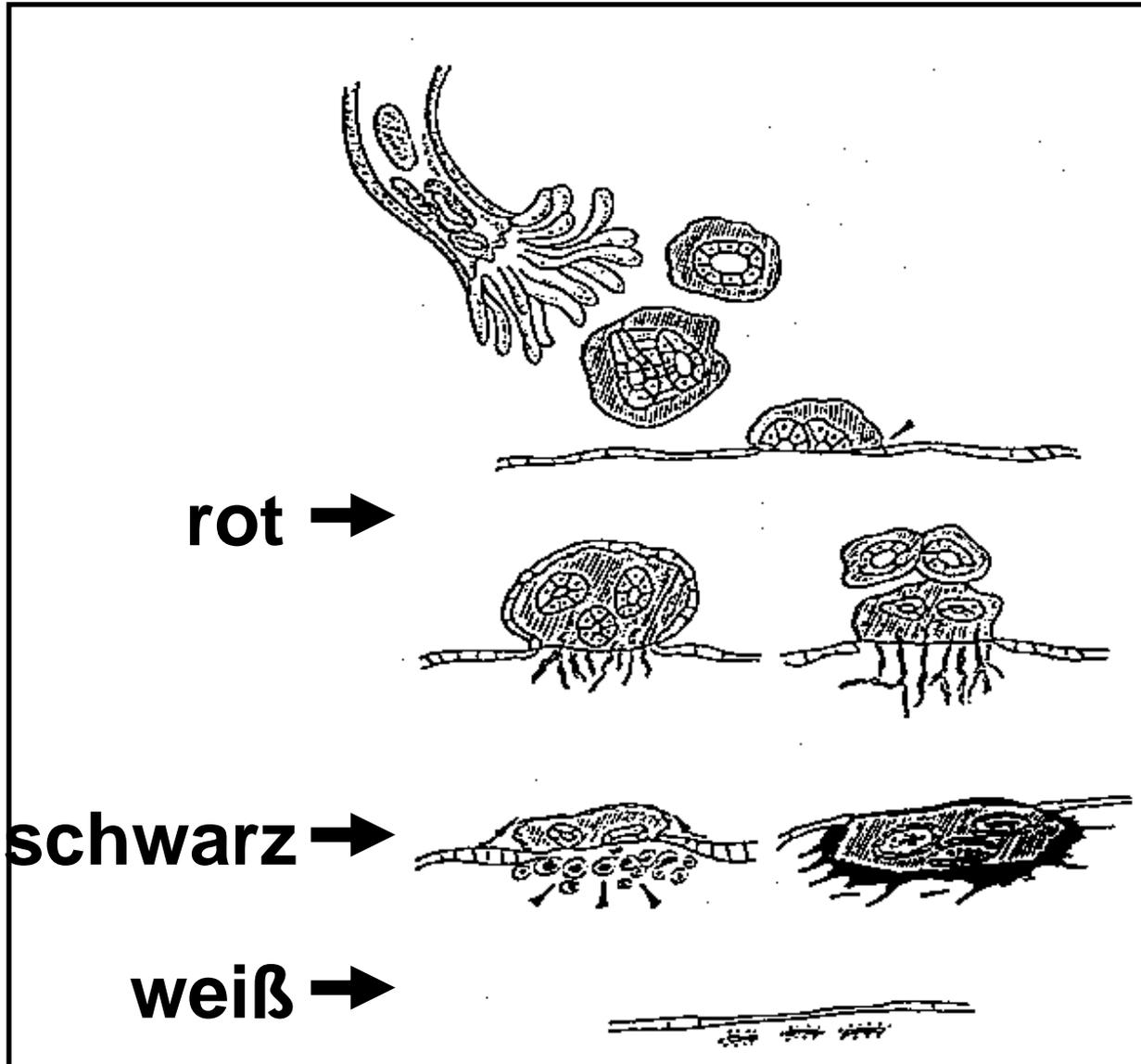


# Maximum „Verwachsungsbauch“

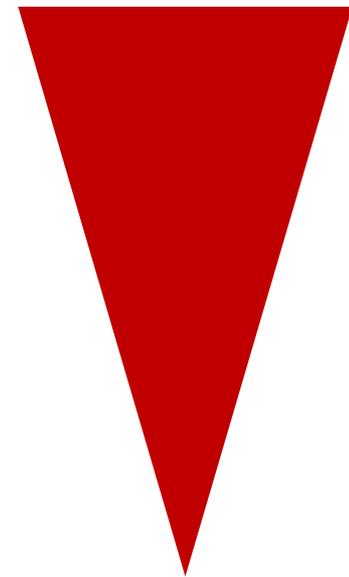


# Aktivitätsgrade

## Entwicklungstheorie peritonealer Endometriose



**aktiv**



**inaktiv**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



?

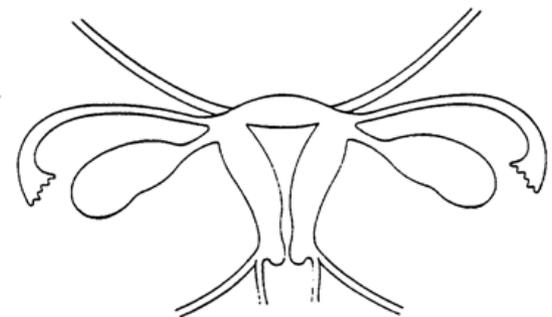
„Und wie schlimm ist das  
Ganze jetzt?“

# „Punkte zählen“

Endometriose		<1cm	1-3cm	>3cm	Punktzahl
Peritoneum	oberflächlich	1	2	4	
	tief	2	4	6	
Ovar	rechts oberflächlich	1	2	4	
	rechts tief	4	16	20	
	links oberflächlich	1	2	4	
	links tief	4	16	20	
Douglasobliteration			teilweise	komplett	
			4	40	

Adhäsionen		1/3	2/3	>2/3	
Ovar	rechts zart	1	2	4	
	rechts dicht	4	8	16	
	links zart	1	2	4	
	links dicht	4	8	16	
Tube	rechts zart	1	2	4	
	rechts dicht	4*	8*	16	
	links zart	1	2	4	
	links dicht	4*	8*	16	
* bei komplettem Tubenverschluß ⇒ 16P					
<b>Gesamt-Punkte</b>					

Stadium	Grad I	1 - 5P	<input type="checkbox"/>
	Grad II	6 - 15P	<input type="checkbox"/>
	Grad III	16 - 40P	<input type="checkbox"/>
	Grad IV	>40P	<input type="checkbox"/>



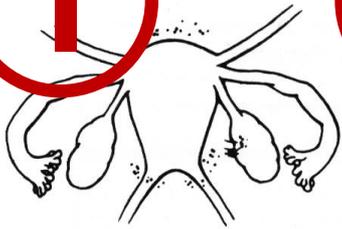


## THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

### EXAMPLES & GUIDELINES



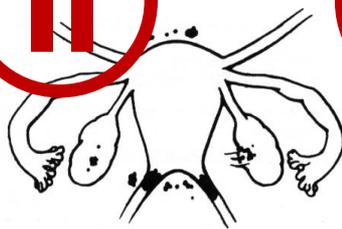
STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- 1-3cm	- 2
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>4</b>



STAGE II (MILD)



PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
R. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. OVARY		
Superficial Endo	- < 1cm	- 1
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>9</b>



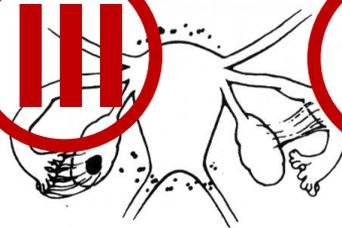
STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
CULDESAC		
Partial Obliteration		- 4
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>26</b>



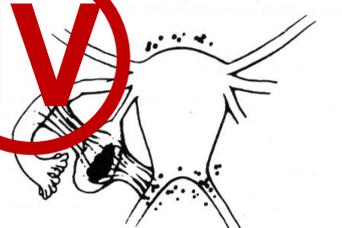
STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- >3cm	- 3
R. TUBE		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
R. OVARY		
Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*
L. OVARY		
Deep Endo	- < 1 cm	- 4
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>29</b>



STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	- >3cm	- 3
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 32**
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
L. TUBE		
Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>51</b>

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled



STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo	- >3cm	- 6
CULDESAC		
Complete Obliteration		- 40
R. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
L. TUBE		
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
L. OVARY		
Deep Endo	- 1-3cm	- 16
Dense Adhesions	- >2/3	- 16
<b>TOTAL POINTS</b>		<b>114</b>

## Score-Punkte

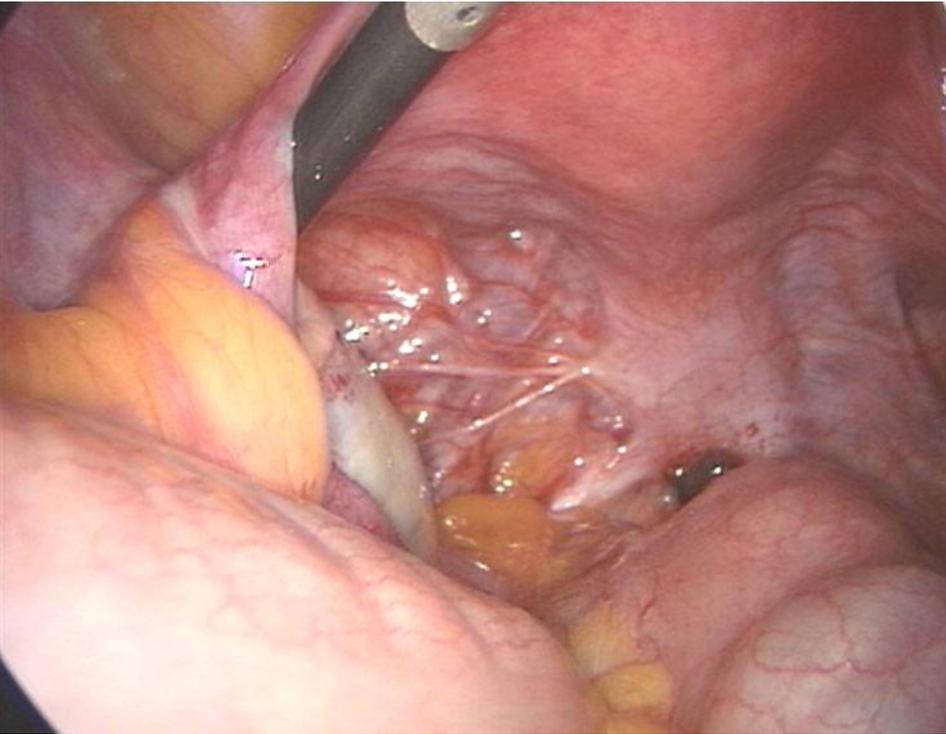
**I** : minimal 1 - 5

**II** : mild 6 - 15

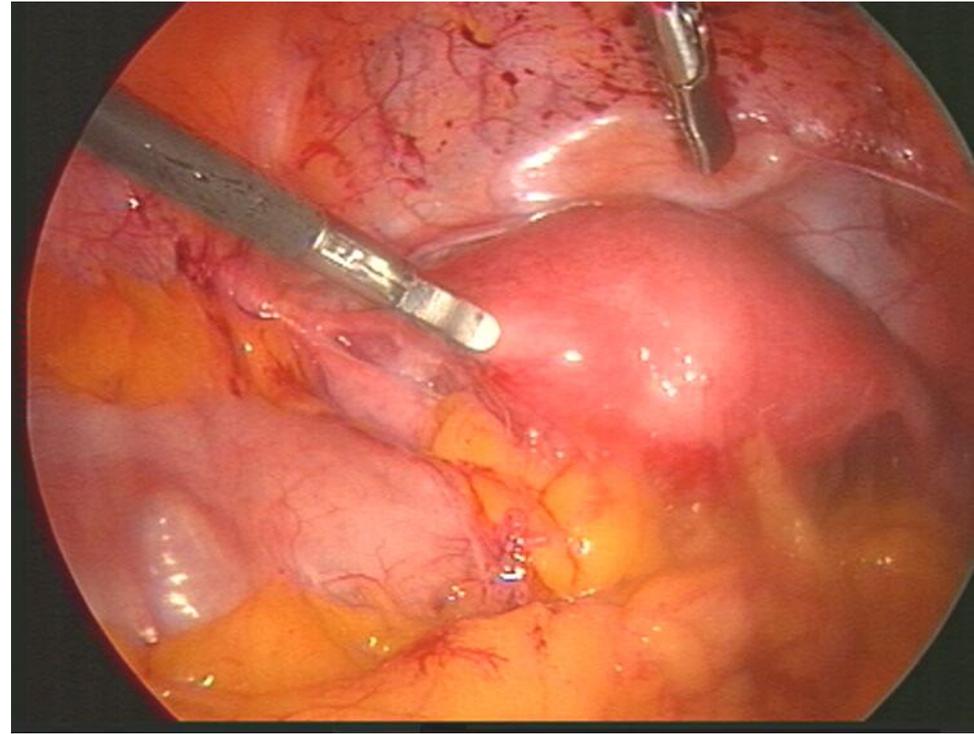
**III** : mäßig 16 - 40

**IV** : schwer > 40

# Verschiedene Stadien



**Endometriose  
rASRM Stadium I**



**Endometriose  
rASRM-Stadium IV  
„frozen pelvis“**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



„Und wieso habe gerade ich das?“

Das ist doch sicher was ganz Seltenes...“

# Endometriose ist altersabhängig!



# Häufigkeit der Endometriose

Frauen zwischen  
erster Periode und

Wechseljahren:

**5 - 10%**

Aber bei Frauen mit

unerfülltem Kinderwunsch:

**30 - 50%**

Rezidivrate **20%** in 2 Jahren !

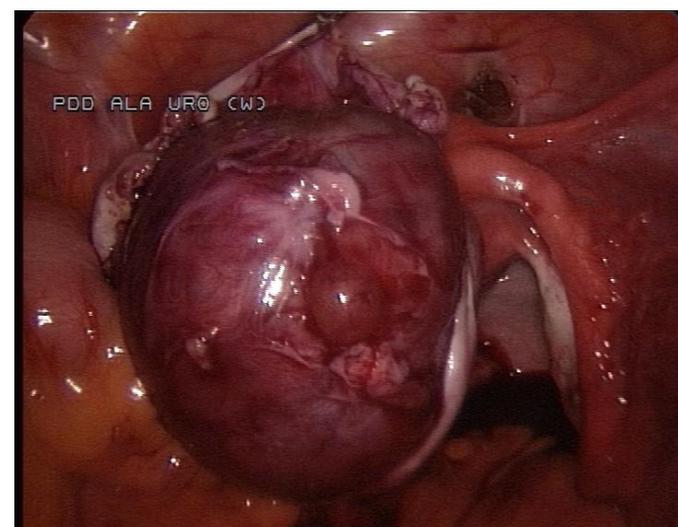
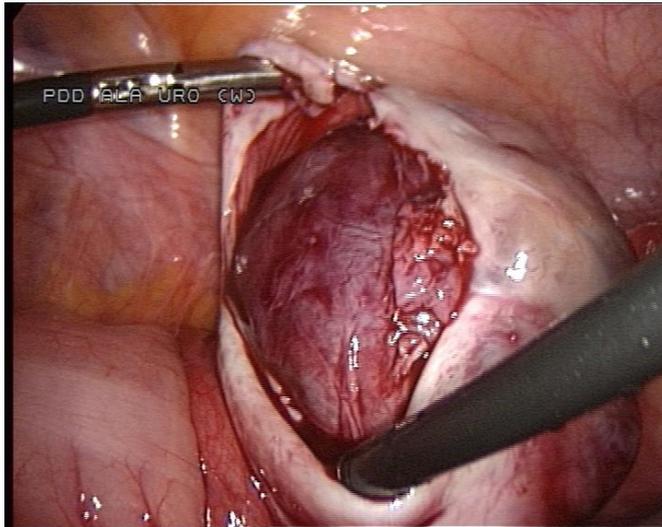
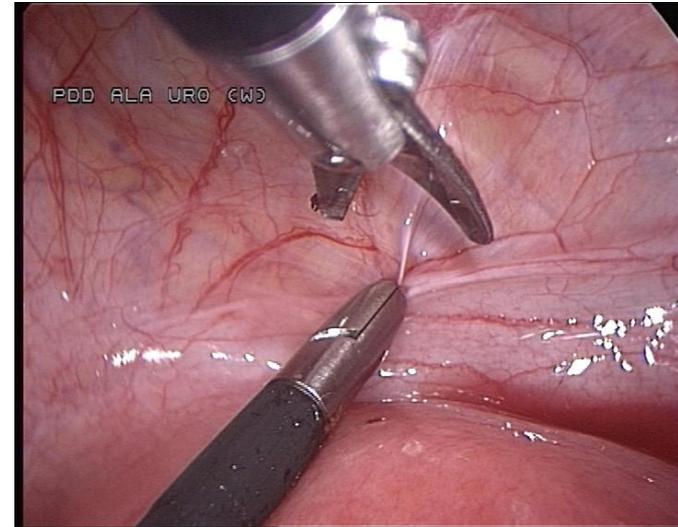
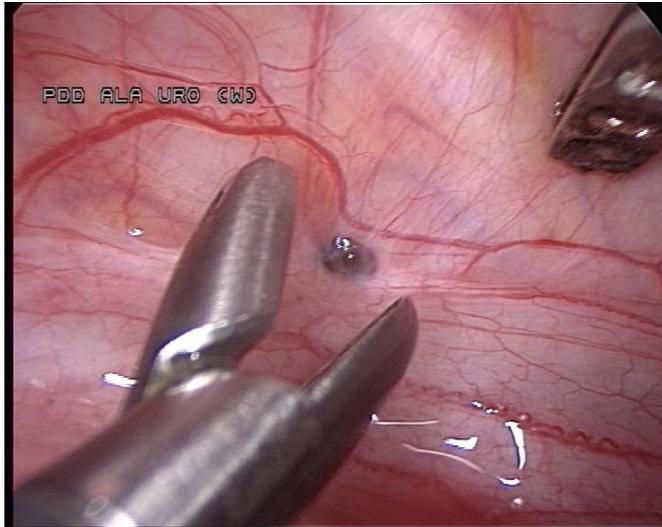


**Sie sehen also, es  
handelt sich nicht  
um eine seltene  
Erkrankung und sie  
kommt leider  
häufig wieder ...**

# Chirurgische Therapie



# Histologische Sicherung und Therapie



# Medikamente

- Schmerztherapie (NSAIDs, Ibuprofen, PCM)
- Gestagene: → „Schrumpfen“ der Herde
- Spirale, levonorgestrelhaltig, Mirena®
- Kontrazeptiva - Langzyklus 6 Monate  
→ „Keine Menstruation – keine Schmerzen“
- GnRH - Analoga: Trenanatoxone Gyn:  
→ Östrogenentzug



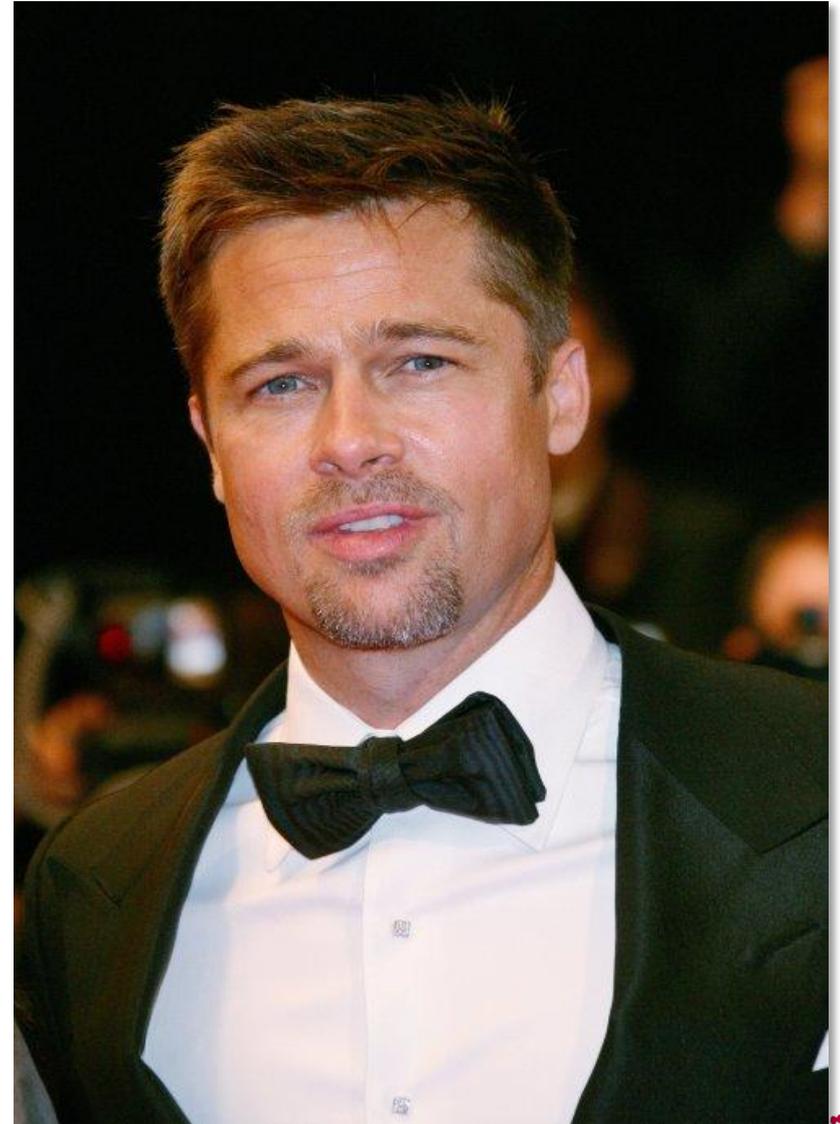


# Teil II

**“Hilfe es klappt nicht...”**

**Kinderwunsch  
bei Endometriose**

# Unsere Patientin mit Endometriose ...



# Unsere Patientin mit Endometriose ...



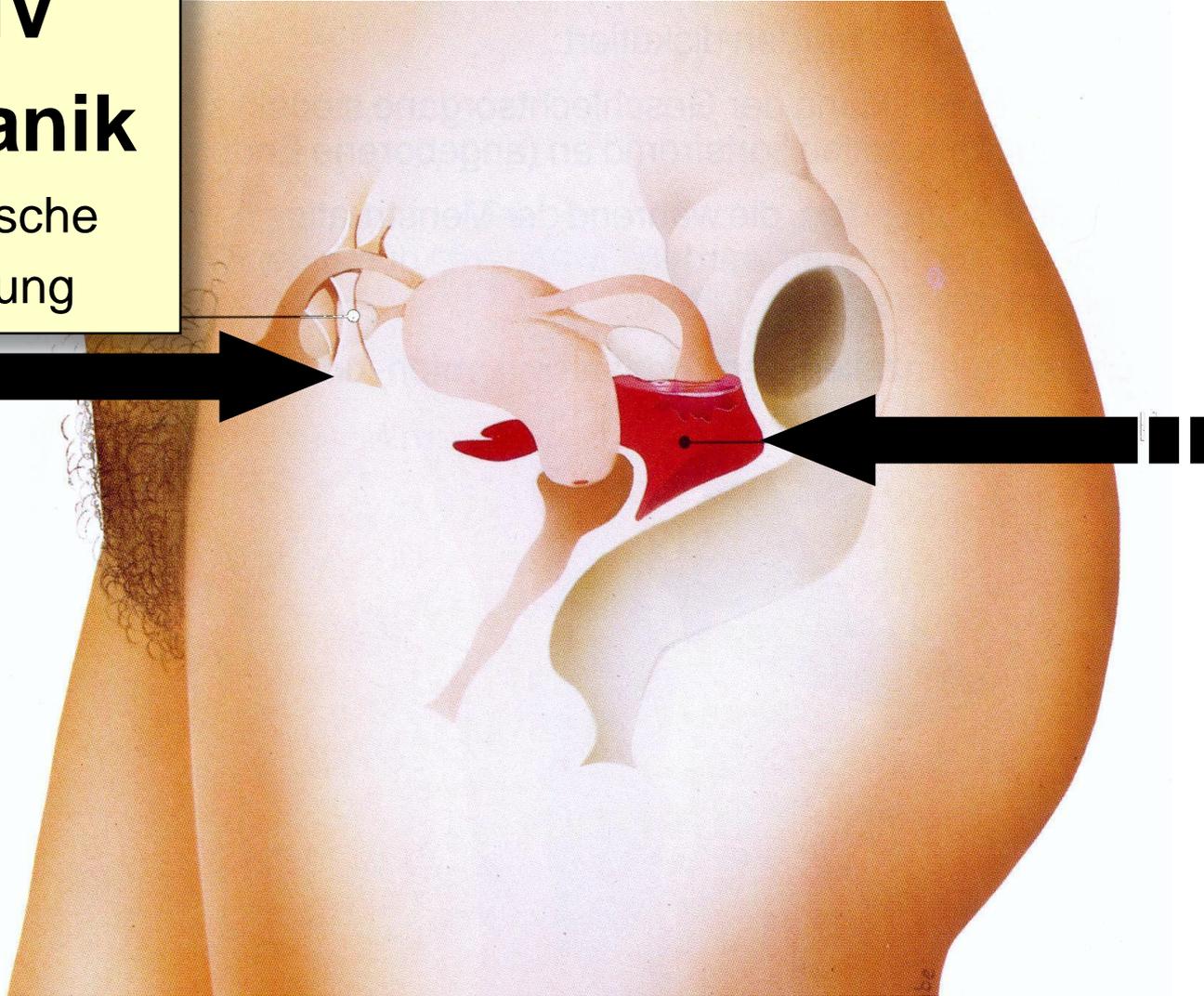
„Warum können wir keine  
Kinder bekommen?“

# Endometriose und Unfruchtbarkeit

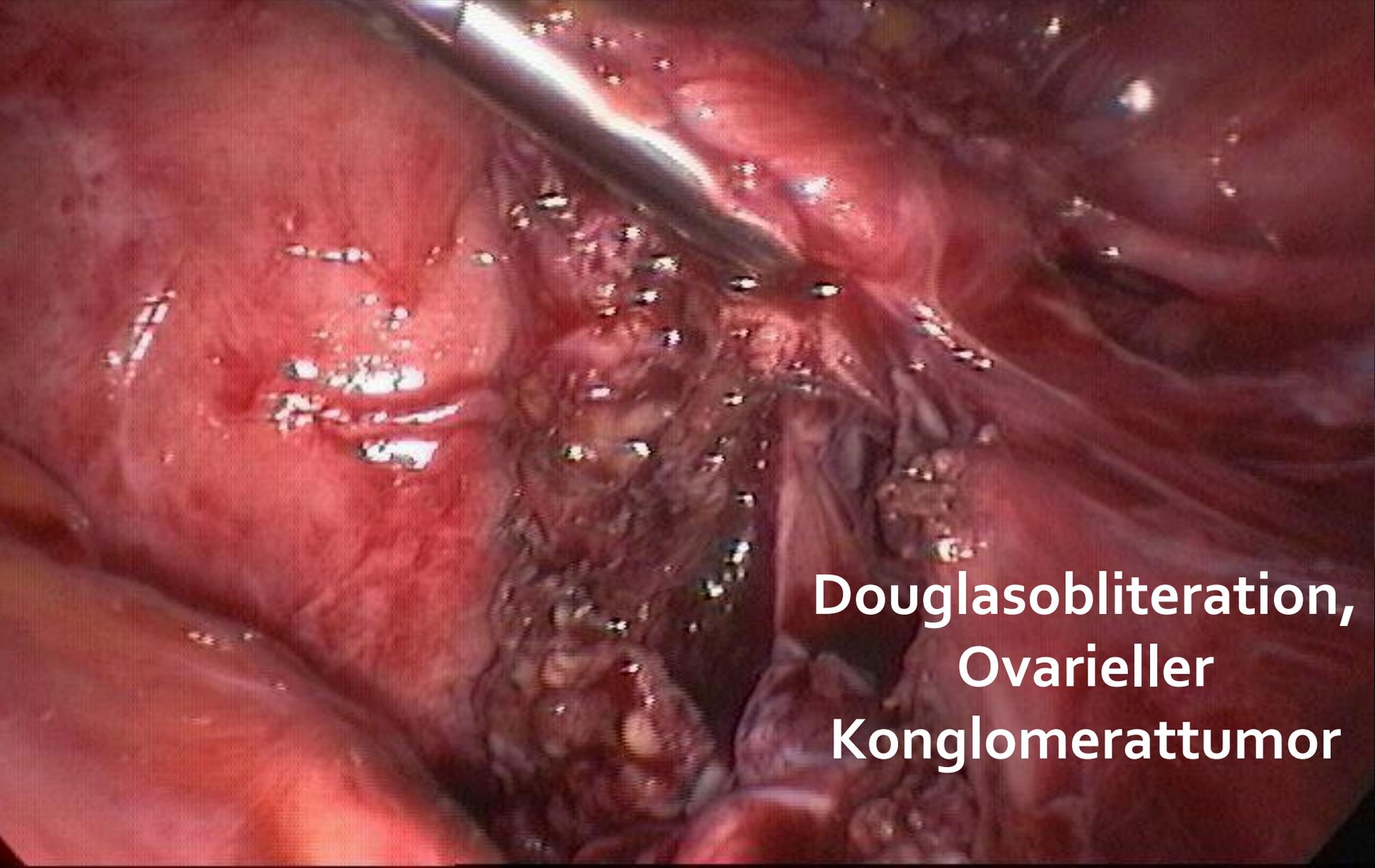
III / IV

## Mechanik

Anatomische  
Zerstörung



# Infertilität bei schwerer Endometriose



Douglasobliteration,  
Ovarieller  
Konglomerattumor

# Infertilität bei schwerer Endometriose

- **Agressives und destruktives Wachstum**
- **Tubenokklusion**
- **Tubeovarielle Kontakt- und Motilitätsstörung , „Ovum pick-up“**
- **Zerstörung von Ovarialparenchym durch Endometriome ...**

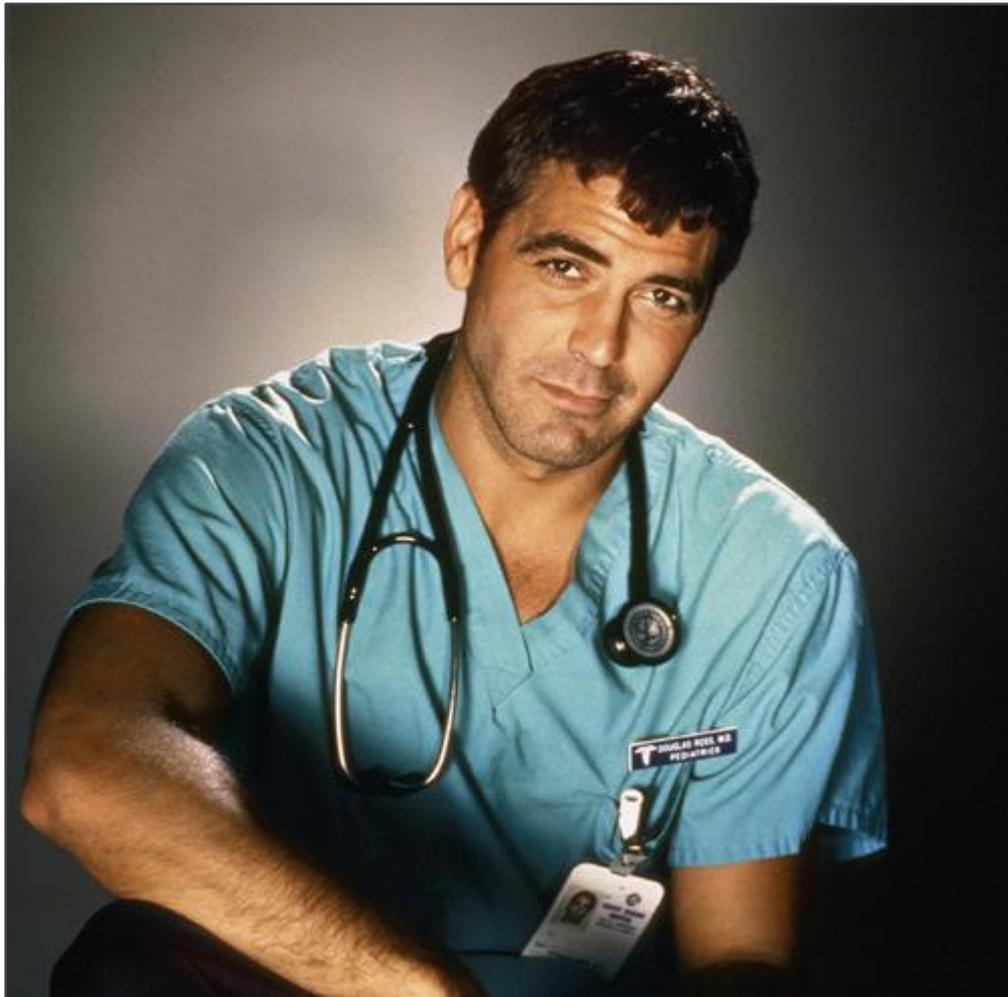
# Minimale/ Milde Endometriose



# Unsere Patientin mit Endometriose ...



„Aber ich habe doch nur  
einen ganz leichten Befall“



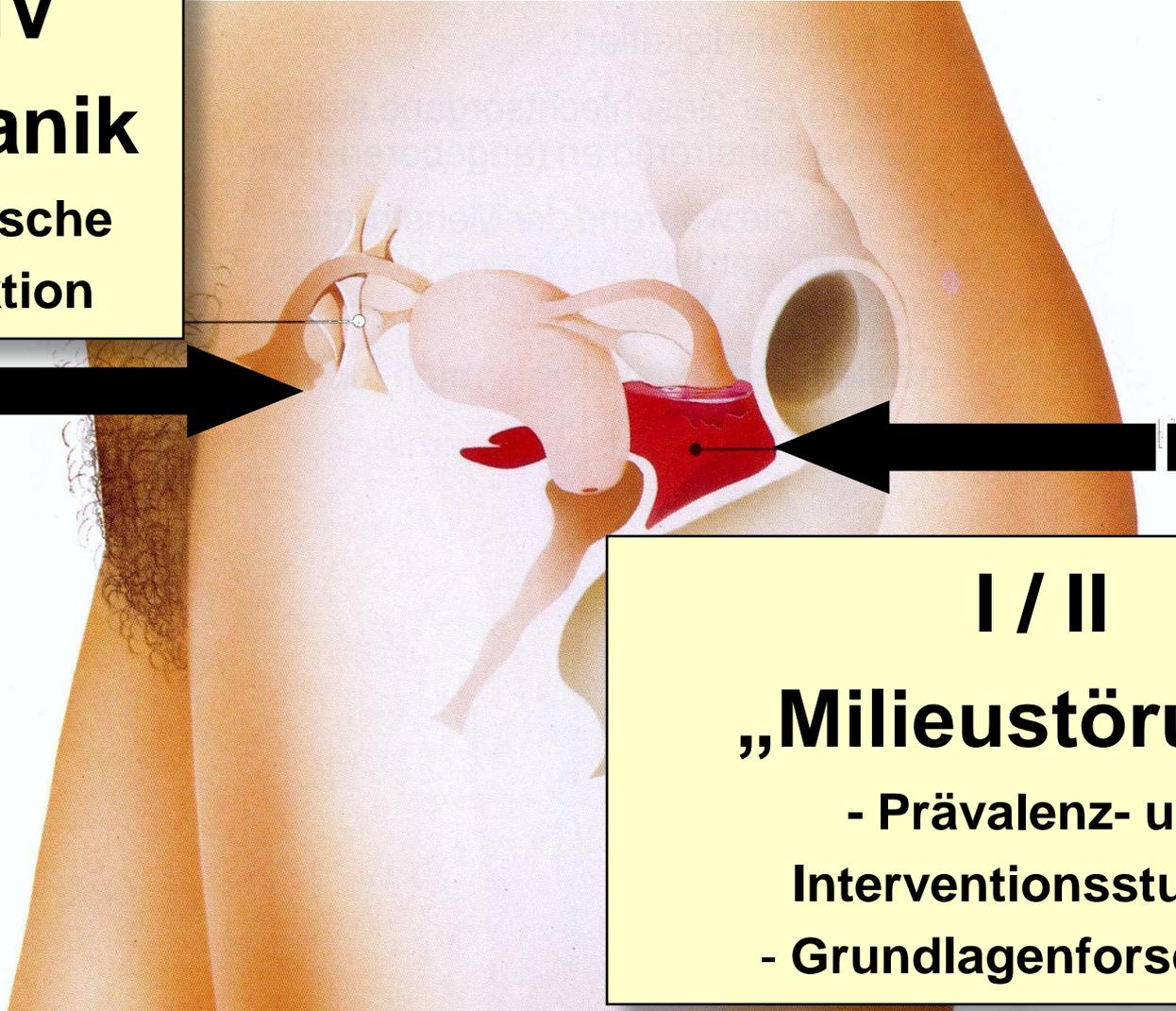
Äh...tja... äh, das  
stimmt....

# Endometriose und Infertilität

**III / IV**

**Mechanik**

Anatomische  
Destruktion



**I / II**

**„Milieustörung“**

- Prävalenz- und Interventionsstudien
- Grundlagenforschung

# Prävalenzstudien = Häufigkeitsmessungen

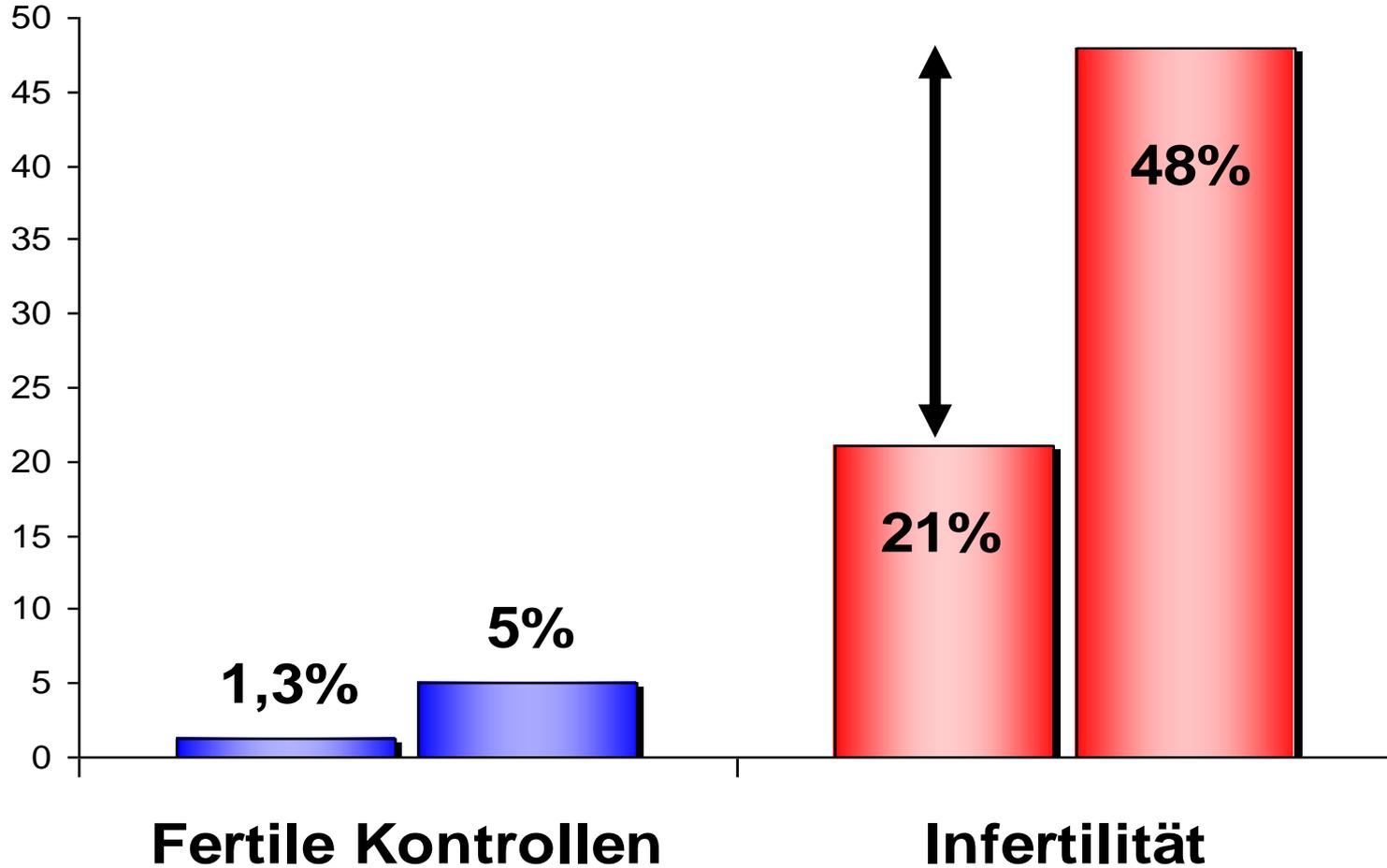
**Frauen mit  
Endometriose  
leiden häufiger  
unter Infertilität**



**Bei Frauen  
mit Infertilität  
wird häufiger  
eine Endometriose  
diagnostiziert**

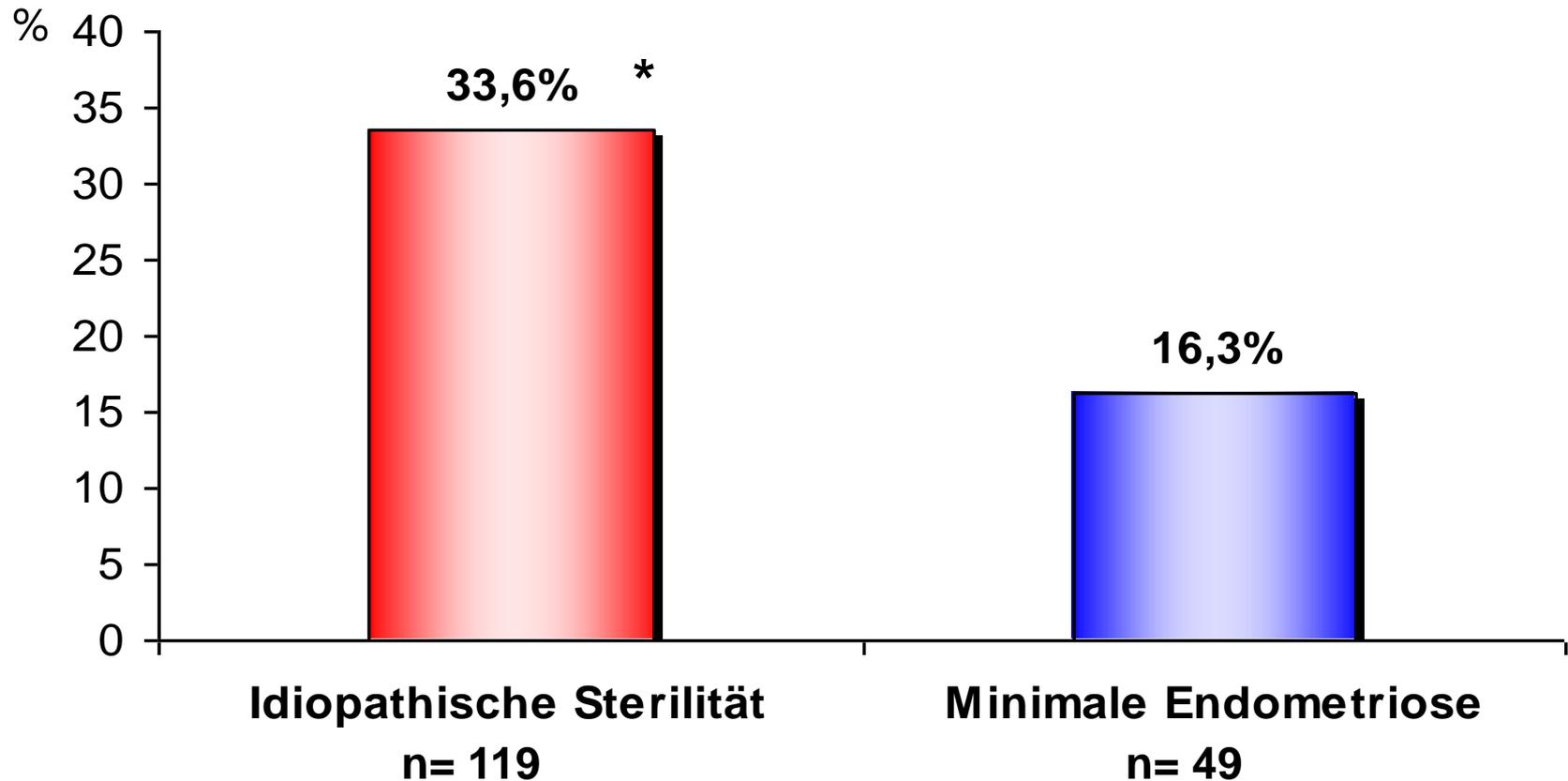
70er und 80er Jahre

# Prävalenz von Endometriose bei LSK



Hassan 1976, Drake und Grunert 1980, Straty 1982 etc.

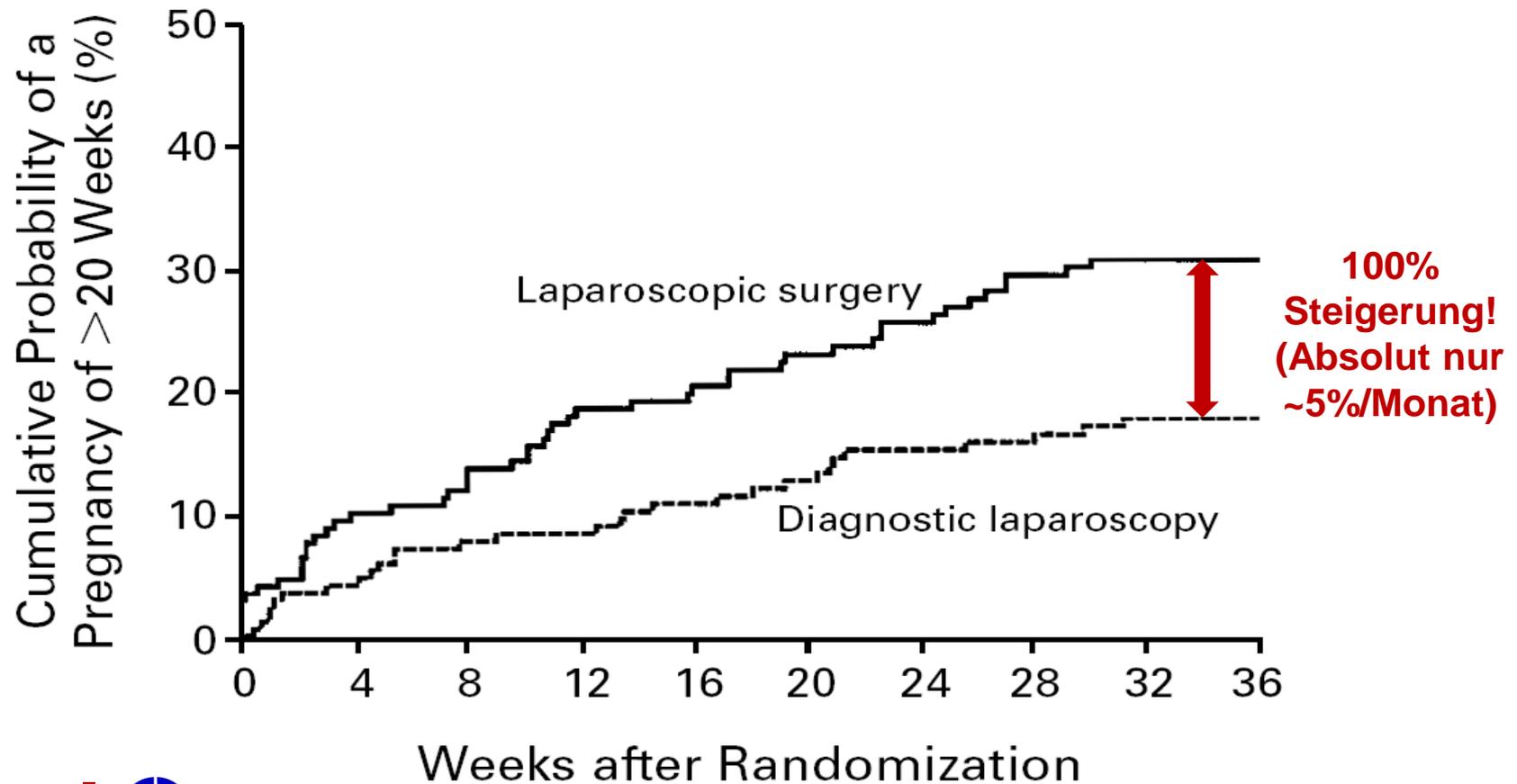
# Reduzierte SS-Rate bei Insemination



Oslo 1987 - 1996, prospektive Kohortenstudie, Stimulation mit CC oder hMG  
zusätzlich signifikant mehr Mehrlings-SS bei idiopath. Sterilität, \* =  $p < 0.05$

# ENDO-CAN - Studie 1997

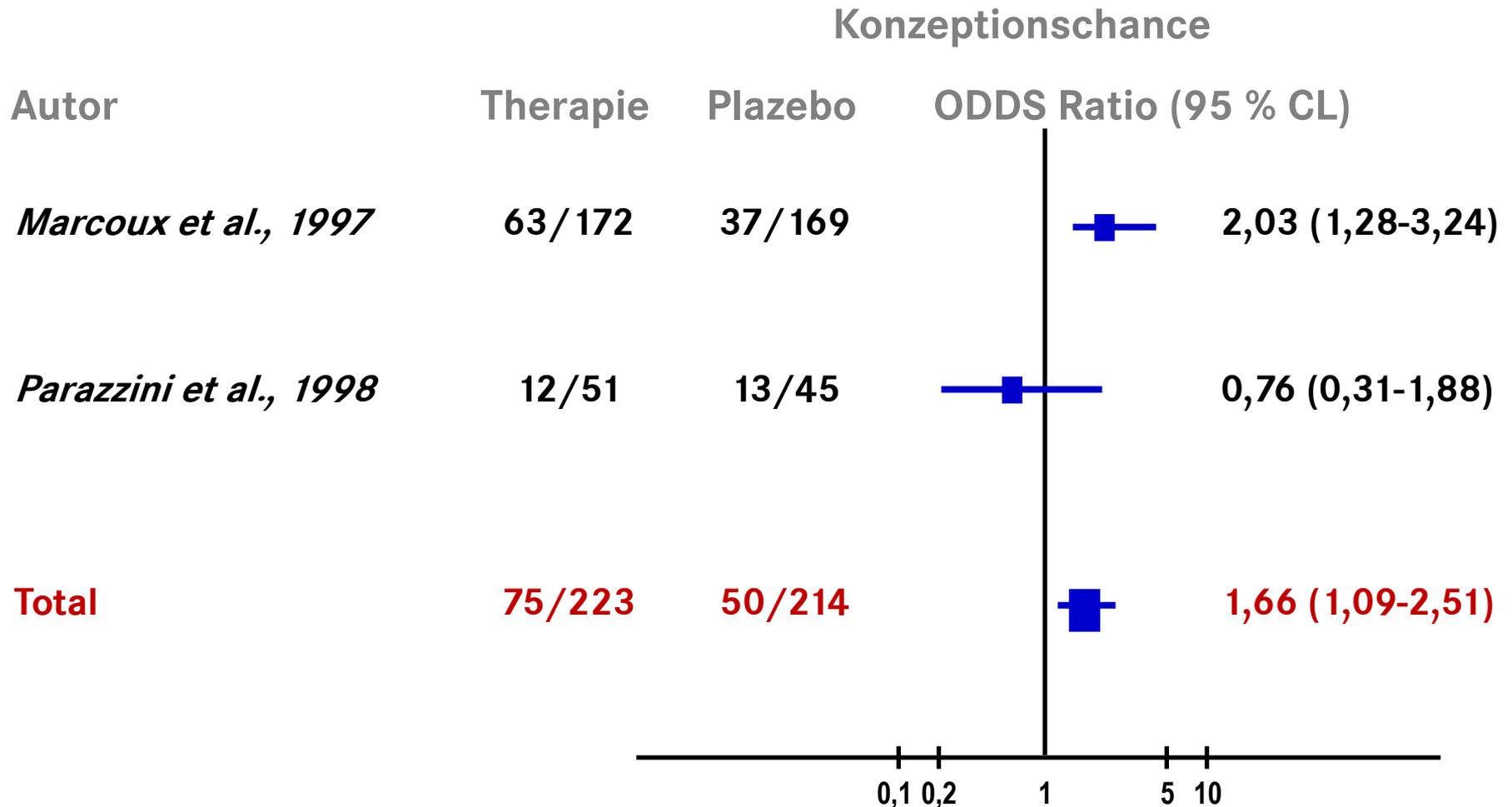
## Fertilitätsverbesserung durch operative Sanierung



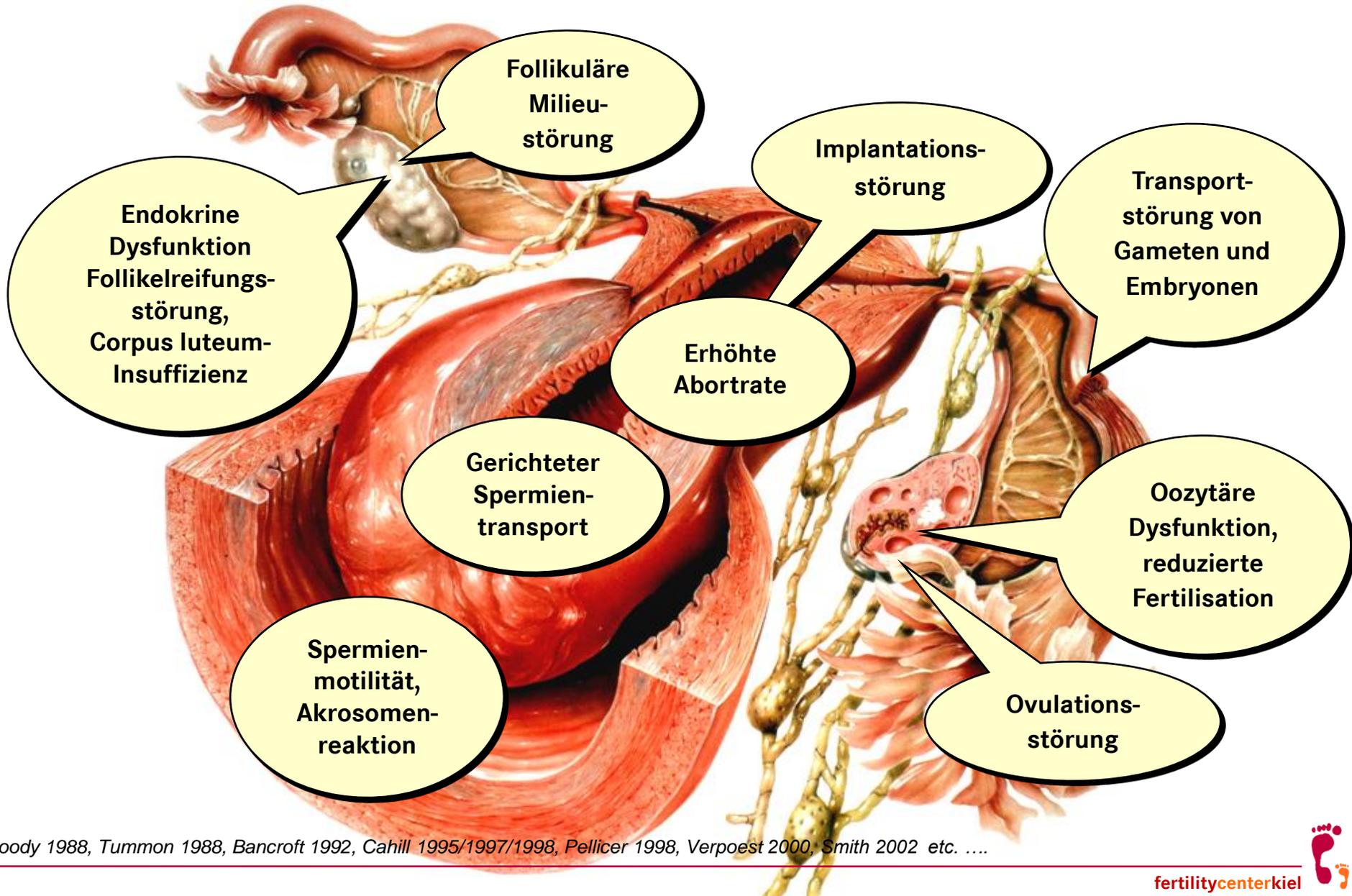
EL: I 

# Metaanalyse randomisierter Studien

## Nutzen einer operativen Endometriosetherapie bei Sterilität



# Reproduktive Störungen bei Endometriose



# Konzept „Peritoneale Milieustörung“

**Ektopes Implantat**

**Stimulation inflammatorischer  
und immunologischer Prozesse**

**Abnorme Sekretion durch  
Immunzellen und  
ektopes Endometrium**

**Peritoneale Milieustörung**

**Reproduktive  
Dysfunktionen**

# Messen wir Ursache oder Folge ?



# Verschlaufpause ...



# Unsere Patientin mit Endometriose ...

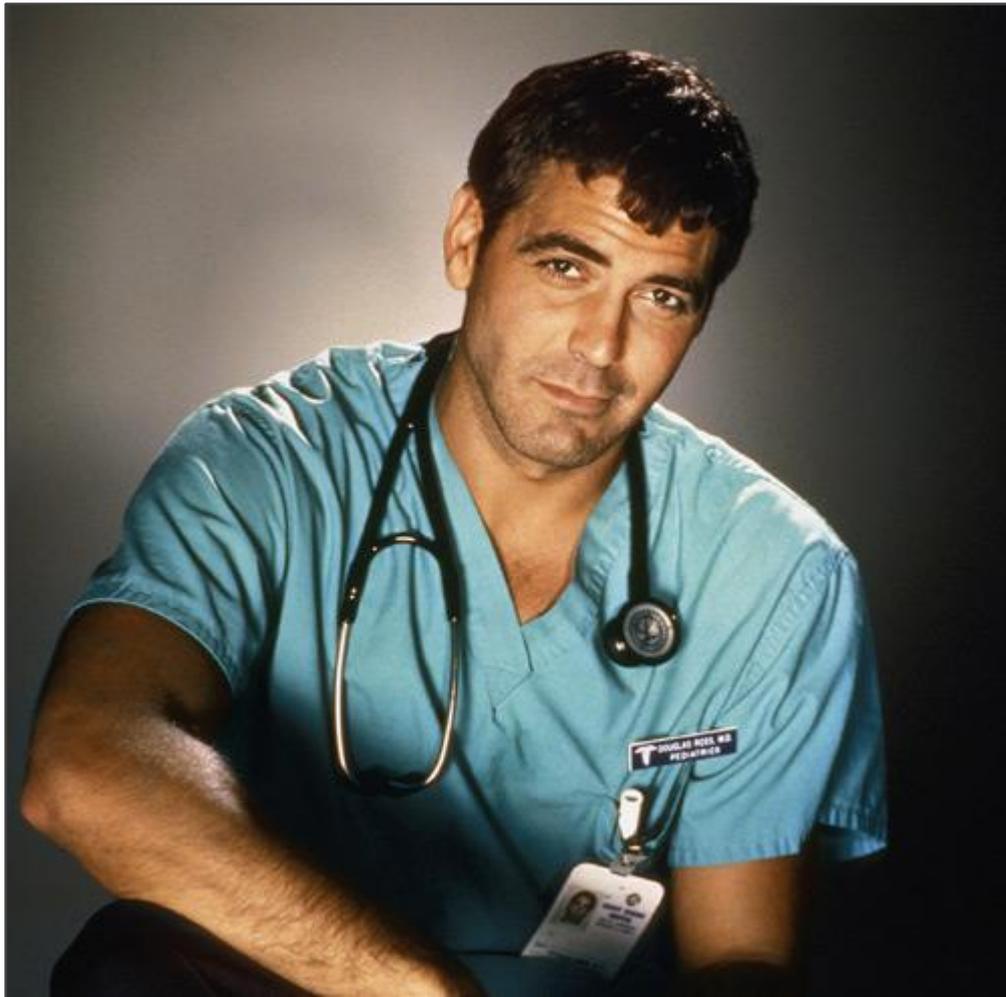


„Aber jetzt warten wir  
doch schon **zwei Jahre!**  
Und Persona kann ich  
nicht mehr sehen....

Kann man nicht noch mehr tun?“

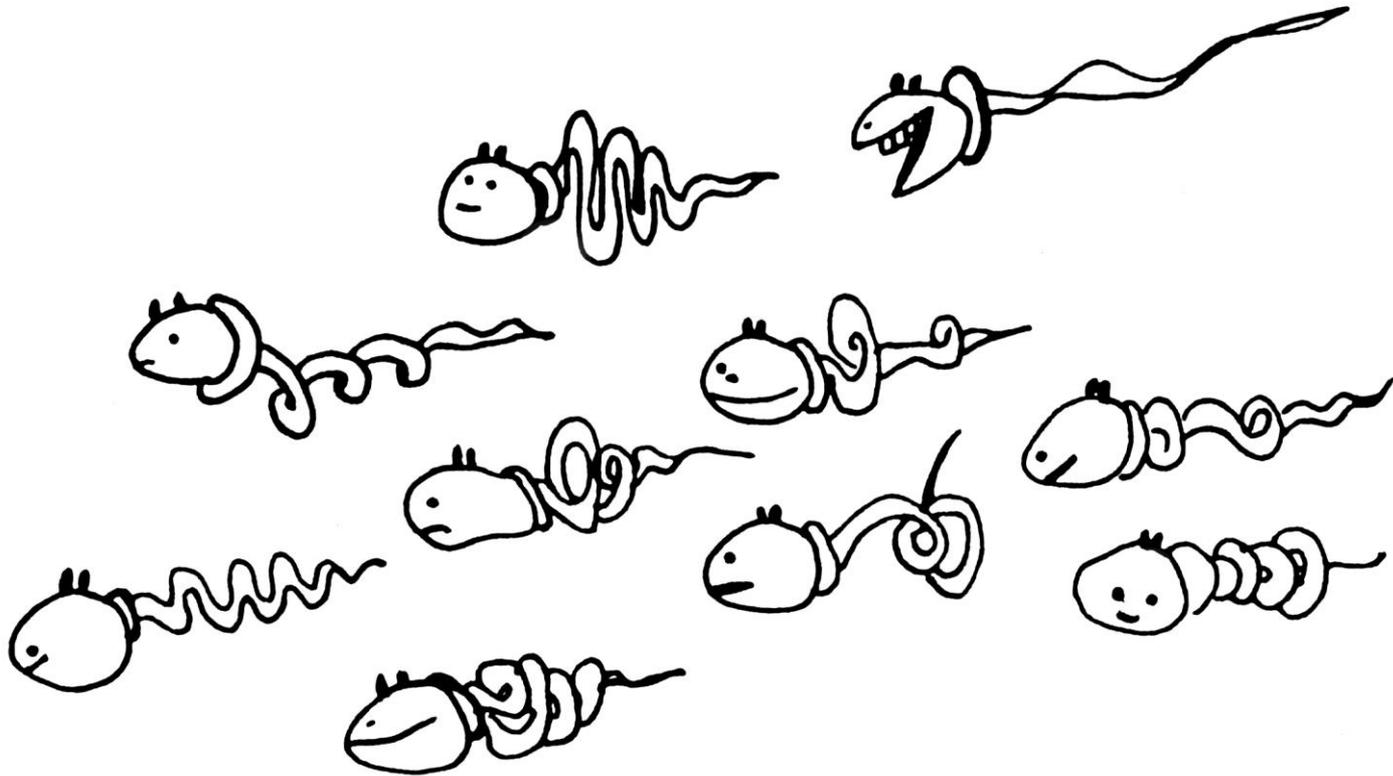
... was ist denn mit ihm ?





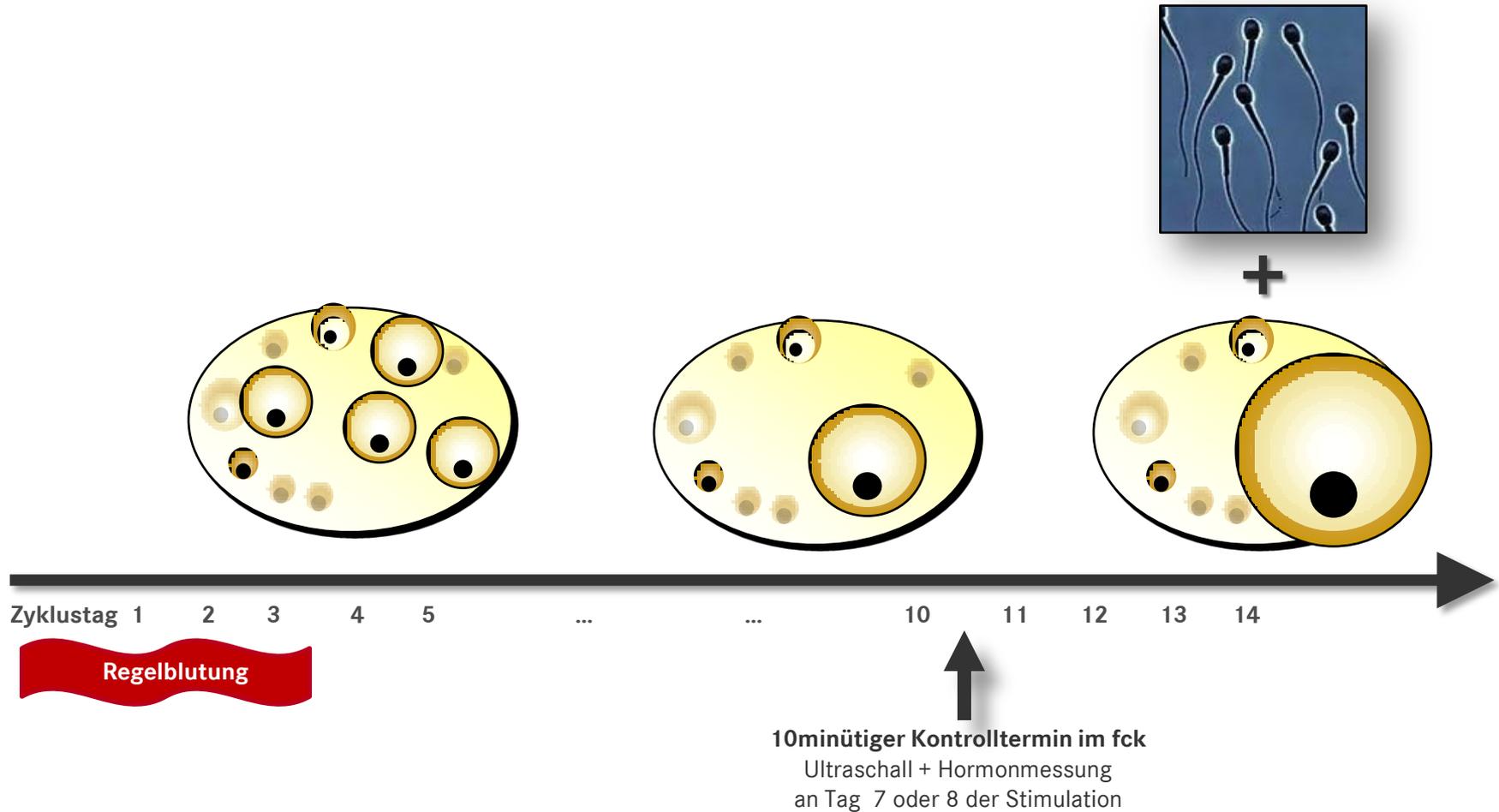
**Ich empfehle eine  
gezielte Kinder-  
wunschbehandlung  
mit hormoneller  
Stimulation,  
Samenübertragung  
oder auch die IVF ...**

# Intrauterine Insemination, IUI



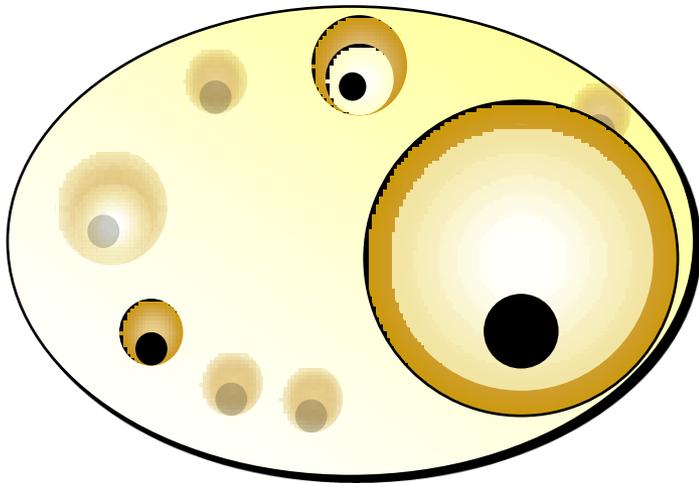
*„Ihr könnt Euch wieder entspannen, Jungs!  
War bloß ein Mißverständnis.  
KÜNSTLICH besamen war gemeint,  
nicht KÜNSTLERISCH.“*

# Zyklusbeobachtung

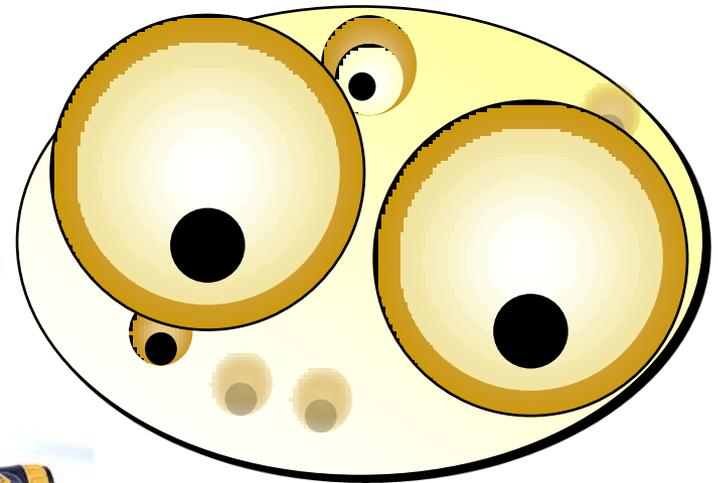


# Effektiver: Zusätzliche Steuerung von Eibläschenwachstum und Eisprung

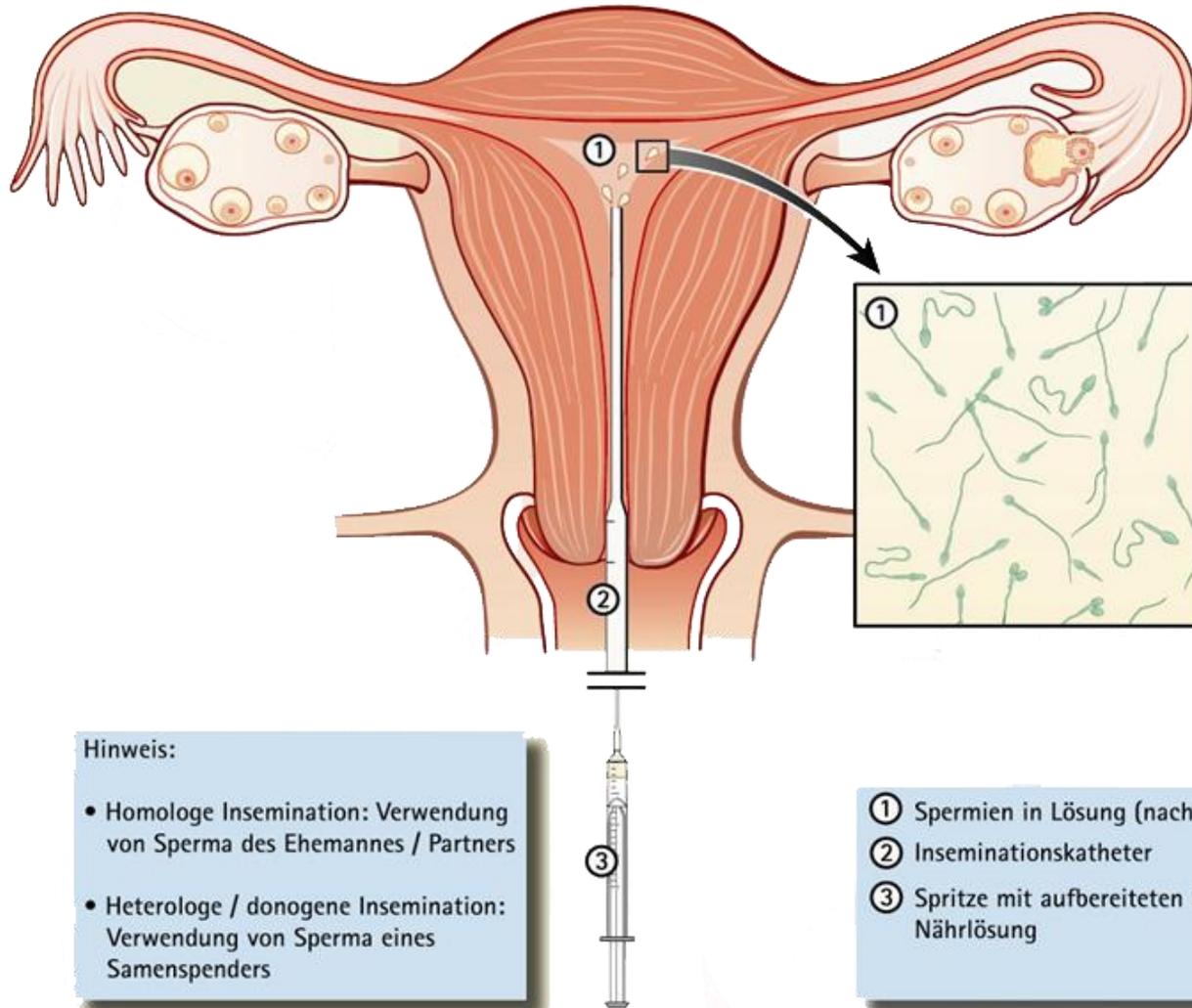
Natürlicher Zyklus



Milde Stimulation



# Samenübertragung (Insemination)



## Hinweis:

- Homologe Insemination: Verwendung von Sperma des Ehemannes / Partners
- Heterologe / donogene Insemination: Verwendung von Sperma eines Samenspenders

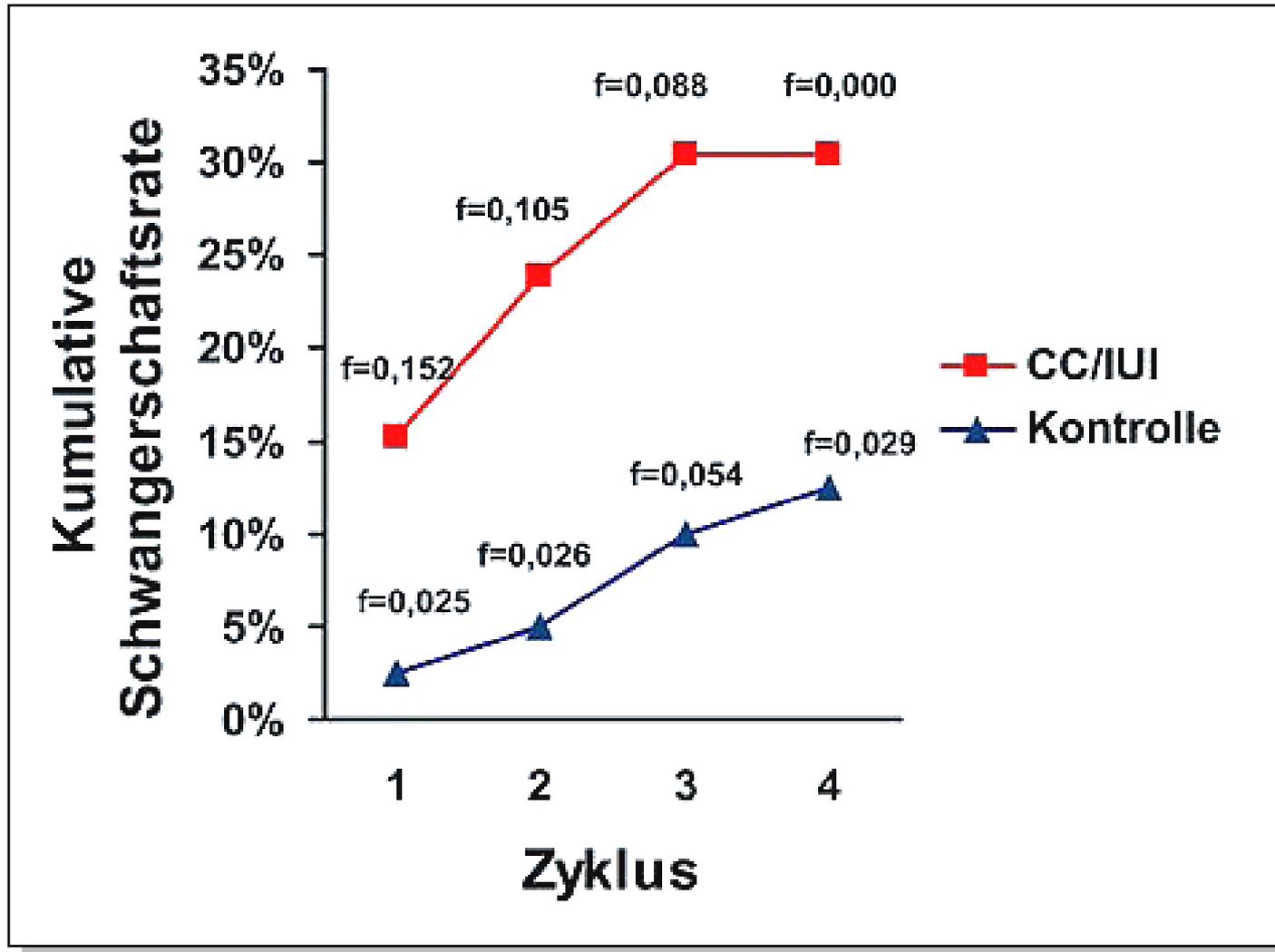
- ① Spermien in Lösung (nach Aufbereitung)
- ② Inseminationskatheter
- ③ Spritze mit aufbereiteten Spermien in Nährlösung

# IUI vs. abwartendes Management

## Randomisierte Studien bei leichter Endometriose

Autor	Intervention	SS-Rate / Zyklus	
		Therapie	Kontrolle
<i>Deaton et al. 1990</i>	CC + IUI	9,5 %	3,3 %
<i>Fedele et al. 1992</i>	GnRH-a, LH/FSH	15 %	4,5 %
<i>Tummon et al. 1997</i>	FSH + IUI	11 %	2 %

# Der „Plateaueffekt“ nach 3 IUI-Zyklen



# In vitro Fertilisation, IVF

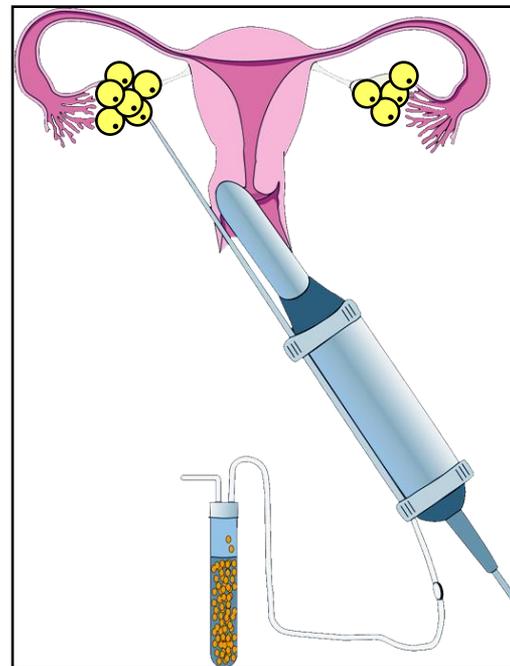


# Assistierte Reproduktion durch IVF

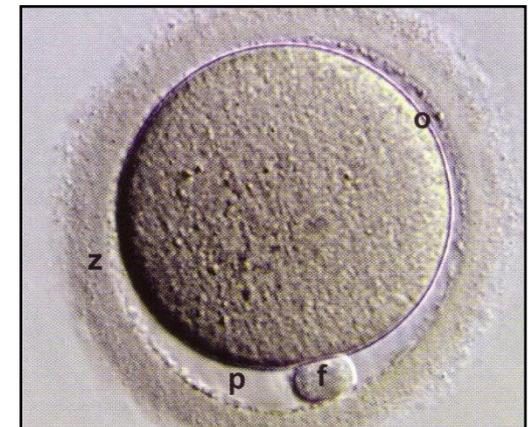
Ovarielle  
Hyperstimulation  
mit Gonadotropinen  
bis zur oozytären Reife  
10-14 Tage



Transvaginale  
Follikelaspiration



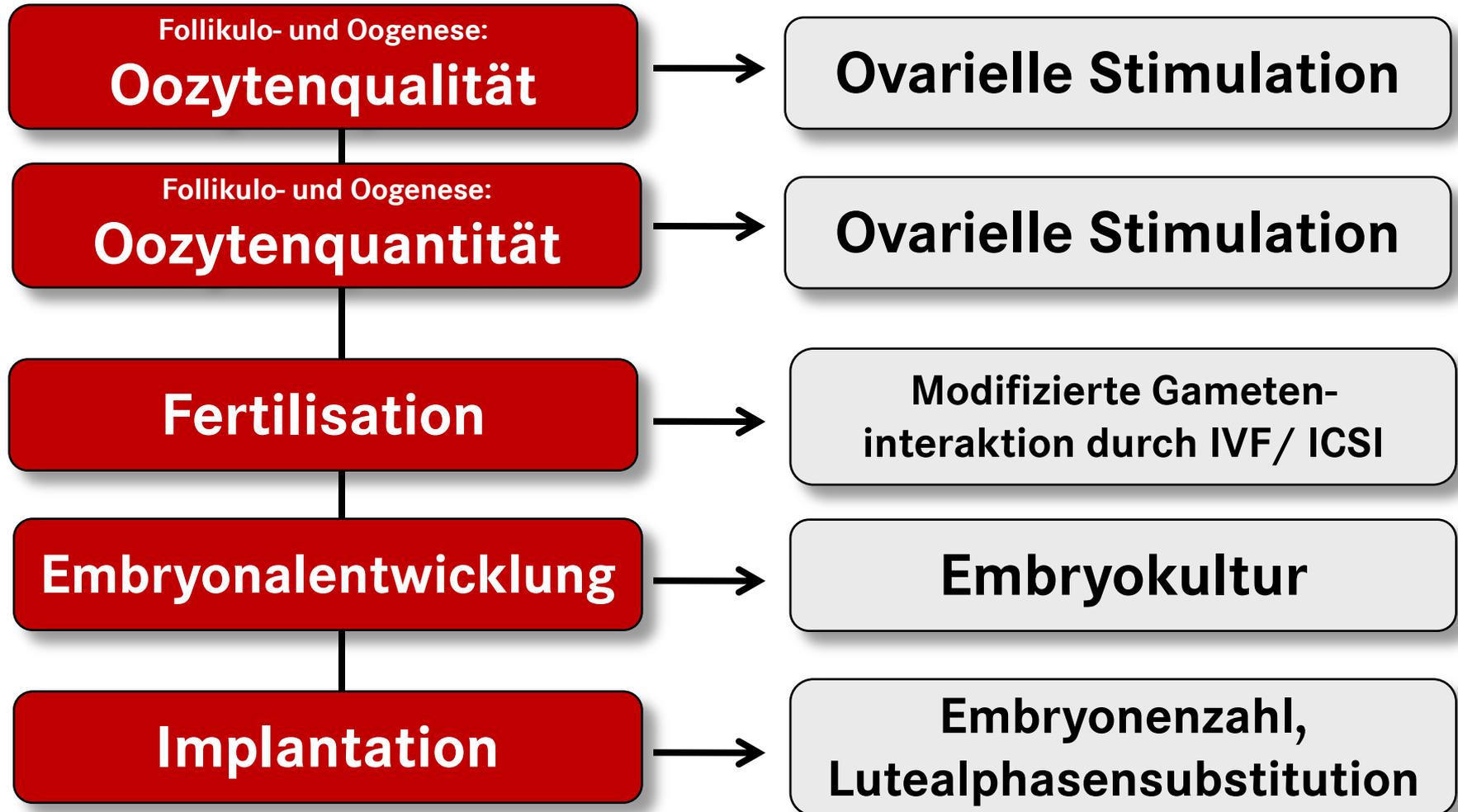
Fertilisation in vitro  
(IVF, ICSI)



# IVF – Die Lösung des Problems?

**Auswirkungen  
der Endometriose  
auf die Ergebnisse  
der In-vitro-Fertilisation**

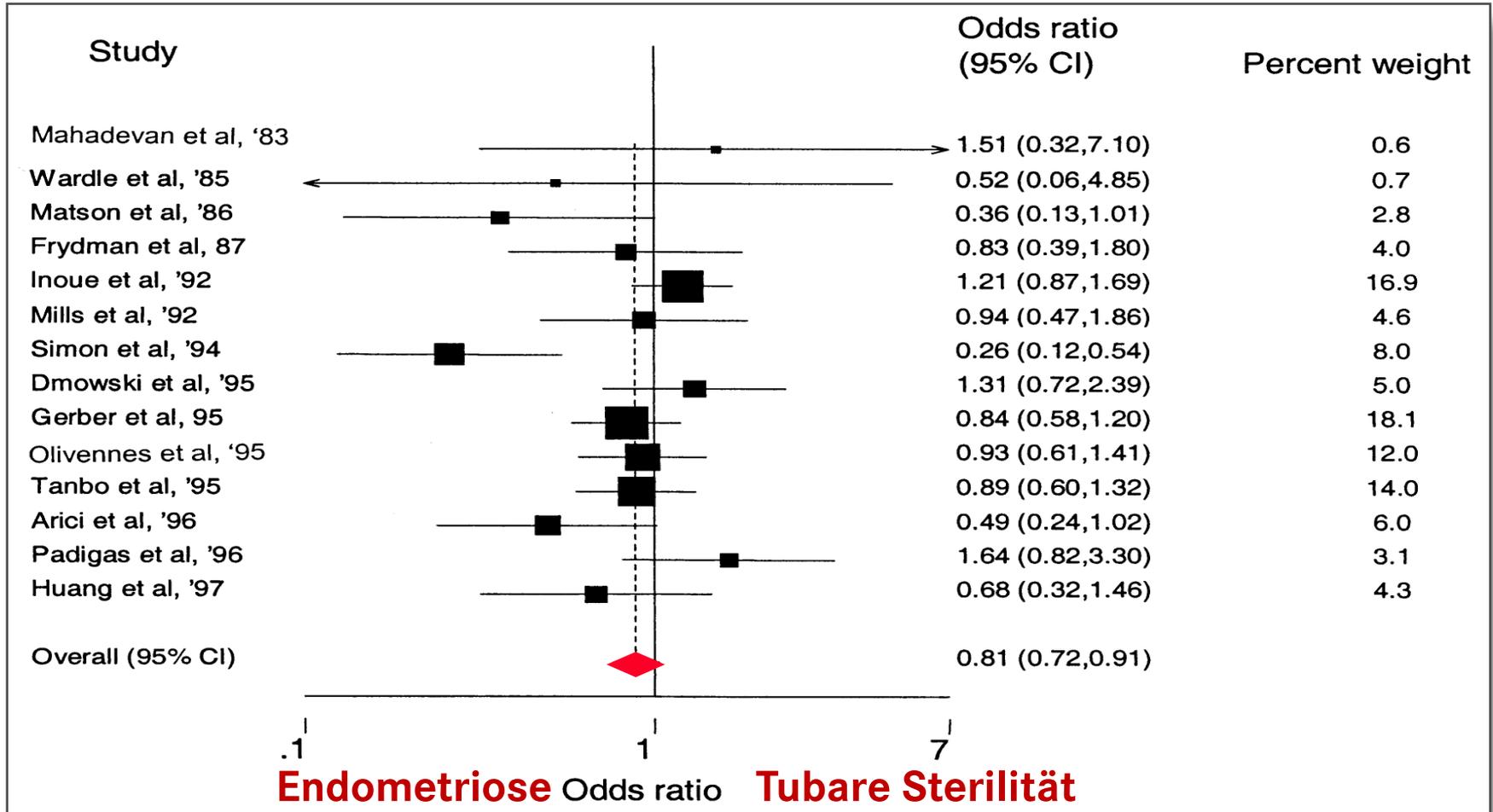
# Verlagerung von Schlüsselprozessen „aus einem schädlichen Milieu“



# Einfluss der Endometriose auf die IVF

Metaanalyse nach Barnhart et al. 2002

„19%“ schlechtere SS-Chance bei Endometriose



# Einfluss der Endometriose auf die IVF

*Metaanalyse nach Barnhart et al. 2002*

## Schlechtere Resultate aller IVF-Teilschritte

		Adjustierte OR (95% CI)
Ovarielle Response <b>Oozytenzahl</b>	<b>Reduziert</b>	<b>OR 0.92</b> (0.85-0.99)
Ovarielle Response <b>Peak Estradiol</b>	<b>Sign. niedriger</b>	
<b>Fertilisationsrate</b>	<b>Reduziert</b>	<b>OR 0.87</b> (0.85-0.88)
<b>Implantationsrate</b>	<b>Reduziert</b>	<b>OR 0.86</b> (0.85-0.88)

# Einfluss der Endometriose auf die IVF

*Metaanalyse nach Barnhart et al. 2002*

## Abnahme der SS-Rate bei Endometriose vs. tubarer Sterilität

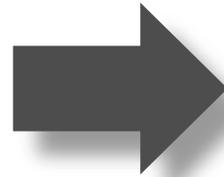
	Abnahme der SS-Rate pro IVF-Zyklus	OR (95% CI)
Endometriose rASRM I/II	<b>bis 21%</b>	<b>0.79</b> (0.60-0.1.03)
Endometriose rASRM III/IV	<b>bis 54%</b>	<b>0.46</b> (0.28-0.74)

# Einfluss der Endometriose auf die IVF

*Metaanalyse nach Barnhart et al. 2002*

**Abnahme der SS-Wahrscheinlichkeit  
mit zunehmendem Endometriosestadium**

**Endometriose  
rASRM I/II**



**Endometriose  
rASRM III/IV**

**- 36%** OR 0.64; CI, 0.35-1.17

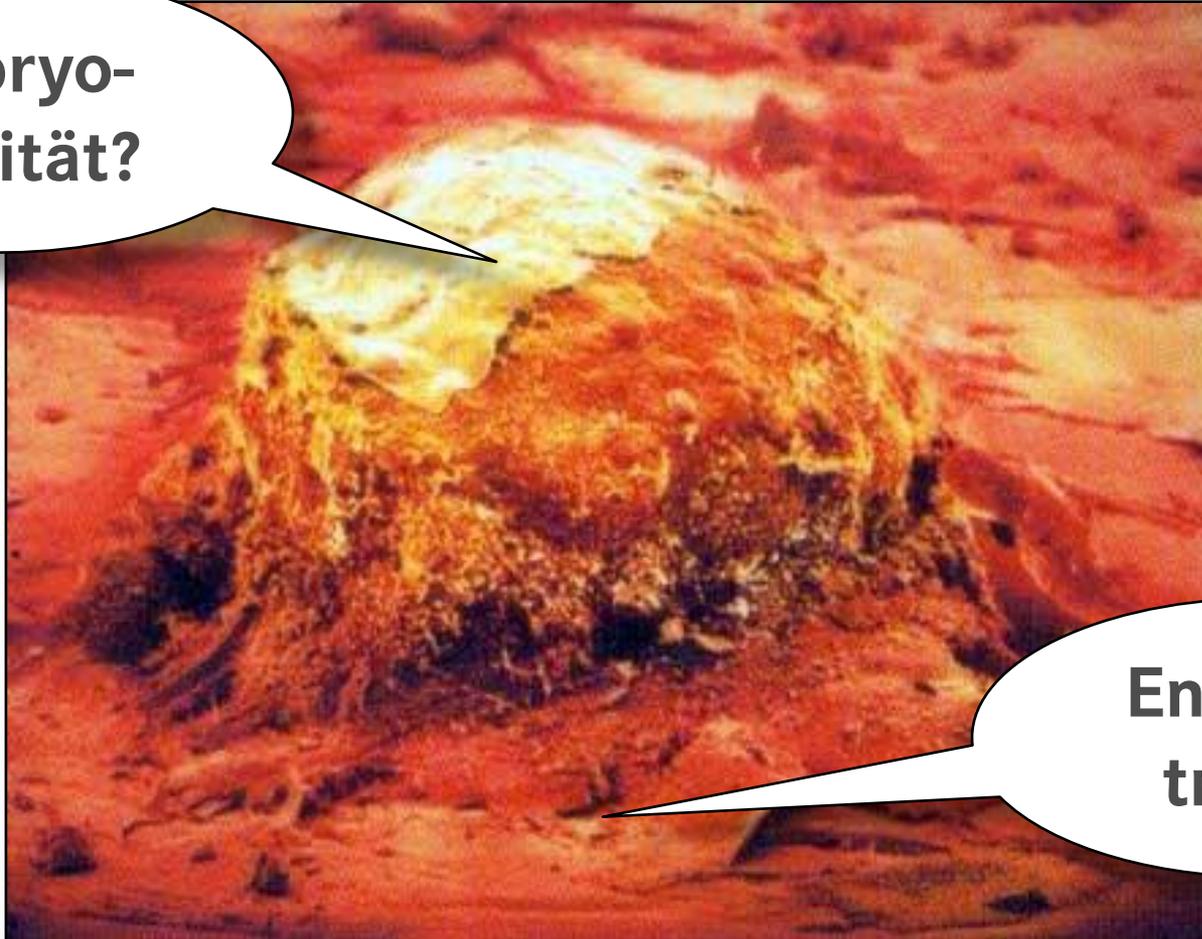
# Unsere Patientin mit Endometriose ...



„Jetzt machen Sie schon so eine komplizierte Therapie und dann sind meine Chancen doch eingeschränkt? Warum?“

# Welcher Mechanismus verursacht das Einnistungsproblem ?

Embryo-  
qualität?



Endome-  
trium?

## Embryo oder Endometrium ?

# Ergebnisse aus Eizellspendeprogrammen

- **Endometrium:**

Empfängerinnen, die eine **Endometriose haben**, zeigen **identische** Implantations- und Schwangerschaftsraten

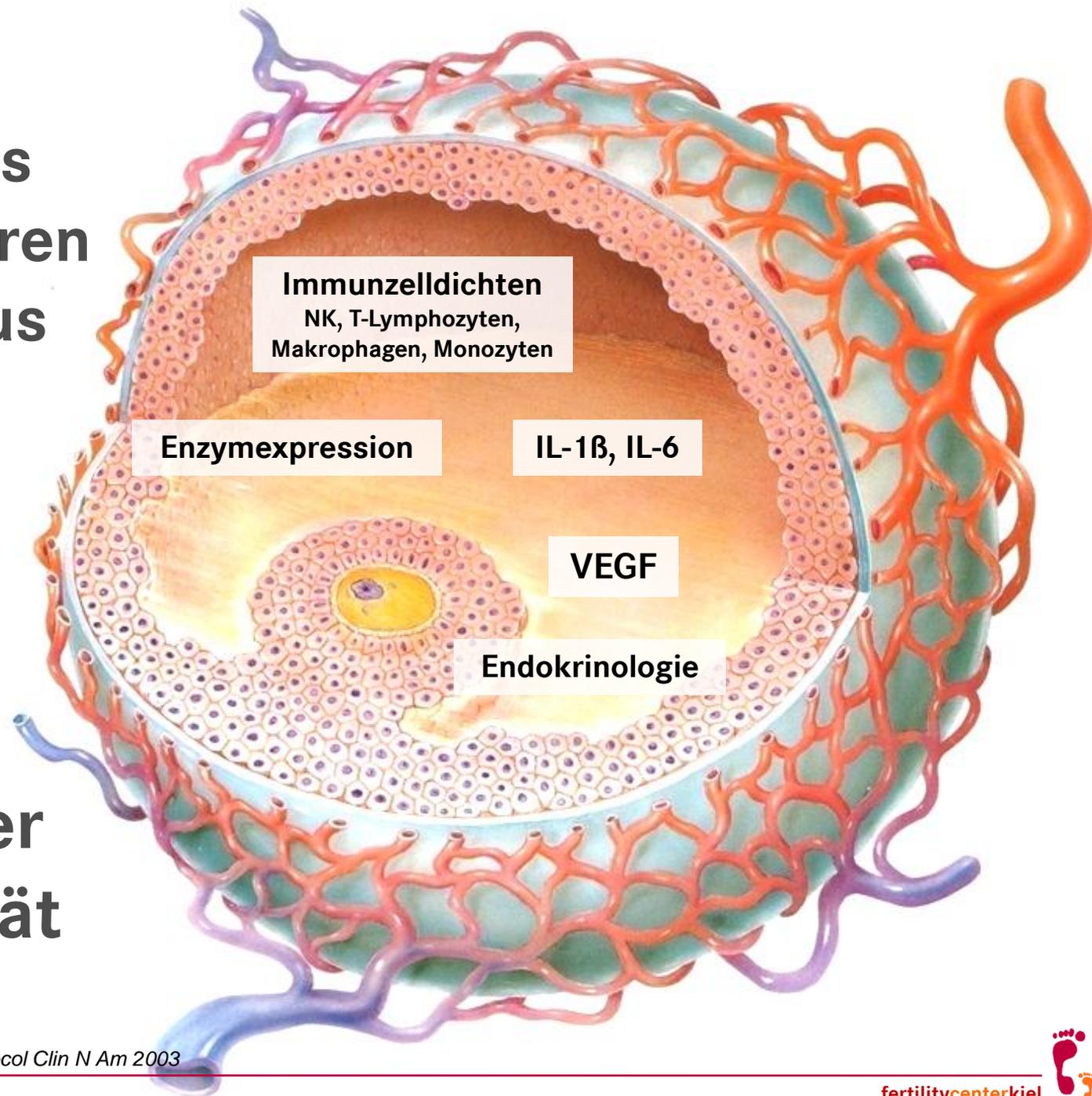
- **Embryonen:**

Eizellen von **Spenderinnen mit Endometriose** führen zu **reduzierten** Implantations- und Schwangerschaftsraten

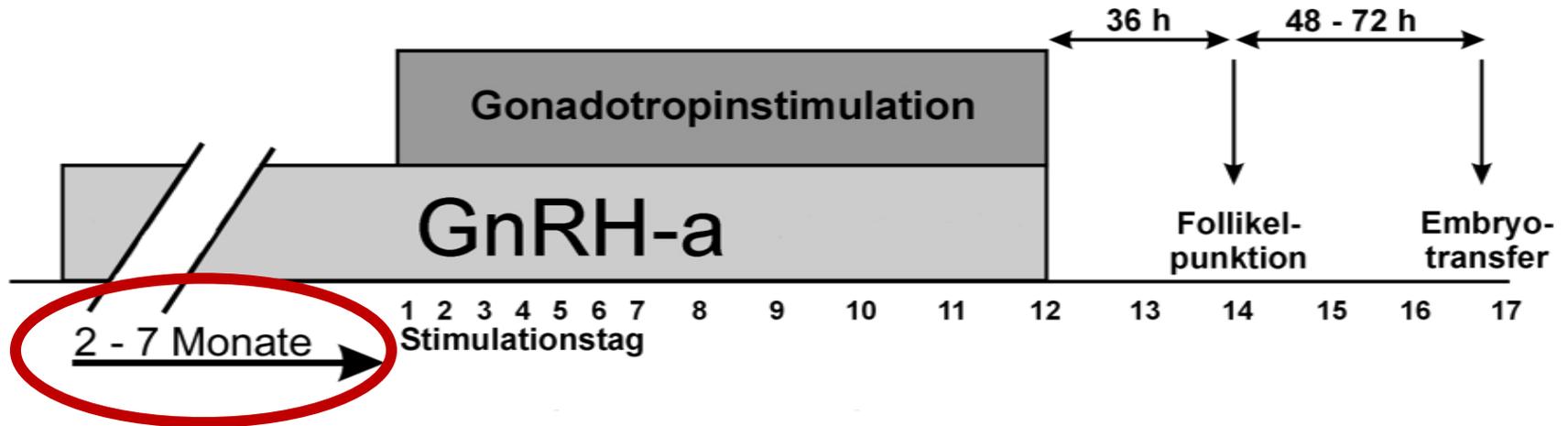
# Theorie: Störung des intrafollikulären Mikromilieus



## Störung der Eizellqualität



# „Milieuverbesserung“ durch ultralange Suppression?



## „Mögliche Vorteile bei Endometriose“

- Theorie: Inaktivierung der endometrialen Aktivität
- Viele retrospektive Studien, wenige prospektive Studien mit geringer Fallzahl
- Metaanalyse zeigt Vorteil bei Endometriose

# Unsere Patientin mit Endometriose ...

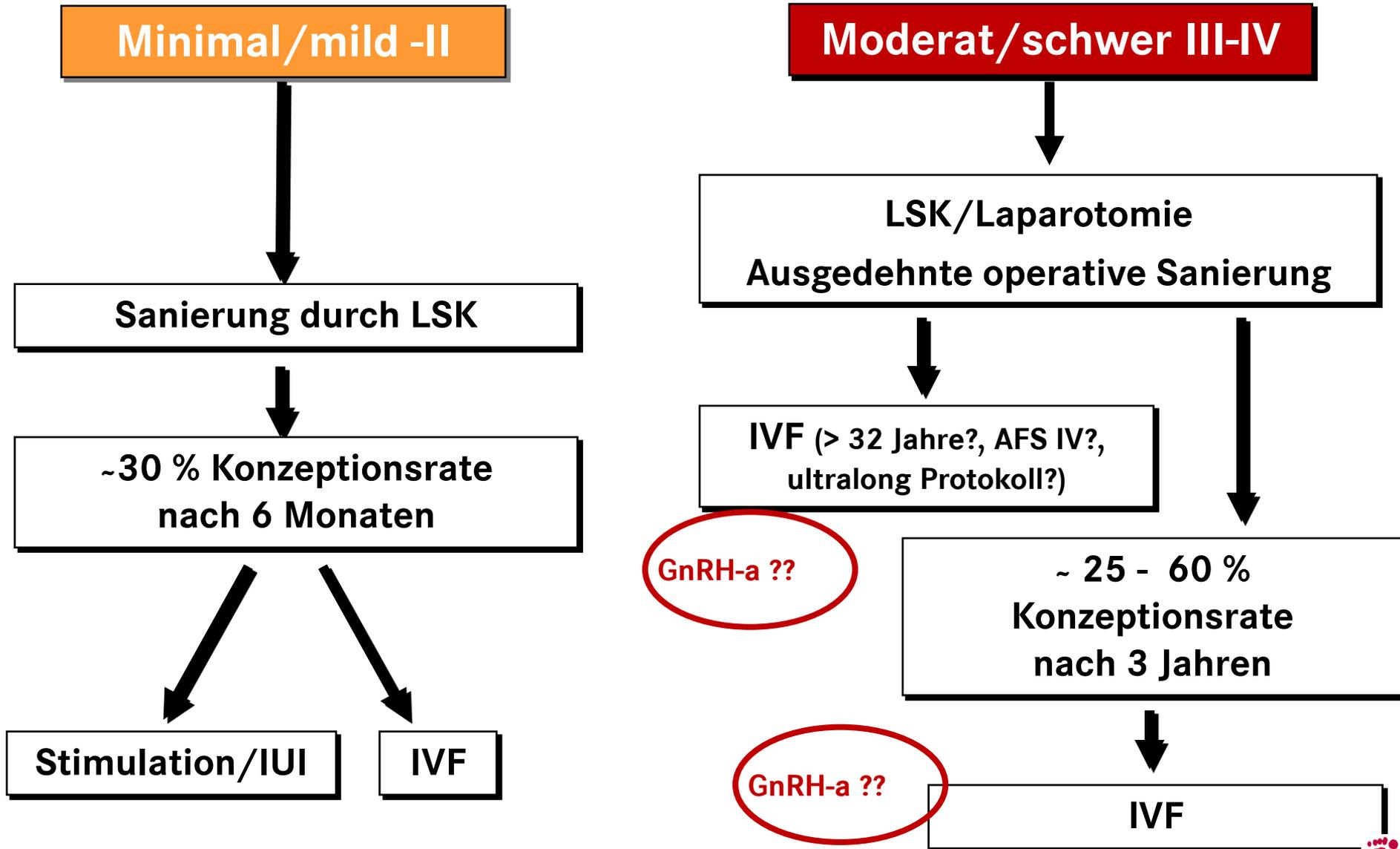


???

„Ich verstehe gar nichts mehr...

Was machen wir jetzt?“

# Algorithmus: Endometriose + Kinderwunsch





**Vielen Dank  
für Ihre Geduld !**

**fertilitycenterkiel**

[www.fertilitycenter.de](http://www.fertilitycenter.de)

[info@fertilitycenter.de](mailto:info@fertilitycenter.de)







Teil I

**„Wenn die Liebe weh tut ...“  
Schmerzen bei Endometriose**

# Titel

- Text
- ...

# Titel

- Text
- ...