



# Technische Universität München

## Fakultät für Medizin

Chronischer Unterbauchschmerz, Stimmung und Prostaglandin E2 in der  
Douglas-Flüssigkeit bei Patientinnen mit und ohne Endometriose

Katharina Viktoria Tropschuh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten  
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss
2. apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Die Dissertation wurde am 21.02.2022 bei der Technischen Universität München ein-  
gereicht und durch die Technische Universität München am 12.07.2022 angenom-  
men.



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**Chronischer Unterbauchschmerz, Stimmung und Prostaglandin E2 in der Douglas-Flüssigkeit bei Patientinnen mit und ohne Endometriose**

Katharina Viktoria Tropschuh

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand an der Frauenklinik der Technischen Universität München in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie.

Frau Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss, Institutsleiterin und leitende Oberärztin, gilt mein besonderer Dank für die Themenstellung und die Möglichkeit, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen. Dankbar bin ich für die wohlwollende Unterstützung, das Einbringen ihrer weitreichenden Erfahrung und für die wertvollen Anregungen und Hinweise bei der Umsetzung der Studie und der Durchsprache meiner Arbeit.

Frau Dr. Monika Schmidmayr, ehemalige Oberärztin der Frauenklinik, danke ich herzlich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit bei der Planung und Betreuung der Studie, für die anregenden Diskussionen und die hilfreichen Ratschläge bei der Erstellung und Durchsicht meiner Dissertation.

Frau Prof. Dr. Ute Reuning und ihrem Team der Klinischen Forschergruppe der Frauenklinik danke ich sehr für die Unterstützung bei der Durchführung des experimentellen Teils meiner Arbeit im Labor.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die immerwährende liebevolle Unterstützung.

# Abstract

## Objectives

About 4-25 % of women suffer from chronic abdominal pain, in which endometriosis is a common cause affecting 10-15 % of females in childbearing age. Affected patients are more likely to have a lower quality of life, to present mood disturbances and mental disorders such as depression or anxiety disorders and to experience effects on their private life in a relationship. The inflammation marker prostaglandin-E2 is assumed to play an important role in the regulation of physiological and pathological mechanisms of the endometrium. The aim of this pilot study was to analyse the relationship between the endometriosis-associated quality of life, psychiatric disturbances, the quality of a relationship, pain, the histological endometriosis stage and sociodemographic parameters in patients with endometriosis. Furthermore, we measured the amount of prostaglandin-E2 in the intraabdominal fluid of patients with chronic pelvic pain with and without endometriosis in order to examine the relevance of prostaglandin-E2 in endometriosis.

## Materials & Methods

In this pilot project two cohorts were studied: Women with histologically confirmed endometriosis after surgical treatment were included in a postoperative cohort (n= 28). Patients with chronic pelvic pain undergoing laparoscopic surgery were recruited in a perioperative cohort (n= 13), where participants with confirmed endometriosis formed the case group and women with other reasons for chronic pelvic pain were taken as controls. In both cohorts, a set of four questionnaires was used: the Endometriosis Health Profile (EHP-30) evaluating endometriosis-associated quality of life, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) assessing the mental condition, the Dyadic Adjustment Scale (DAS-12) estimating the quality of a partnership and the Visual Analogue Scale (VAS) classifying pain. Furthermore, the stage of endometriosis was classified and data regarding sociodemographic parameters was collected. In the perioperative cohort, the concentration of prostaglandin-E2 in the fluid of the rectouterine pouch at the time of surgery was measured using an Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). In addition, we performed a subgroup analysis and divided patients into two pain groups (VAS 1-5/6-10) as well as into two groups according to their rASRM stage (I-II° versus III-IV°).

## Results

Mood, depression and endometriosis-associated quality of life were significantly worse in patients with more pain. Furthermore, we found a strong positive correlation between EHP-30

and HADS, indicating a strong relationship between quality of life and mood. In the postoperative cohort we detected a significant difference in the financial situation of patients with mild and more severe endometriosis, the socioeconomic status being higher in women with a milder endometriosis stage. The other questionnaires did not find significant differences between the endometriosis stages. In the perioperative cohort, patients with endometriosis showed higher prostaglandin-E2 levels in the peritoneal fluid than endometriosis-free controls. In both subgroups mood seemed to be better after surgical intervention than before, especially regarding the depression subscale.

### Conclusion

The study found that endometriosis has a strong impact on numerous areas of life with relevant consequences for the affected women. The stage of endometriosis did not have significant effects on quality of life, mood, a relationship and pain, which is consistent with literature. Pain on the other hand is assumed to have relevant effects on all of the above-mentioned aspects. A surgical intervention seemed to have a positive impact on the mental condition and the partnership during the 3- and 6-month follow-up.

Prostaglandin-E2 seems to play an important role in the pathophysiology of endometriosis. Future studies with larger numbers of patients have to verify elevated prostaglandin-E2 levels in the intraabdominal fluid of women with endometriotic lesions.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungs- und Symbolverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung – Begriffe und Grundlagen .....</b>	<b>1</b>
1.1 Chronische Unterbauchschmerzen .....	1
1.2 Endometriose.....	3
1.3 Stand der Wissenschaft.....	8
1.3.1 Lebensqualität .....	8
1.3.2 Affektive Störungen.....	10
1.3.3 Partnerschaft .....	15
1.3.4 Schmerzintensität und -qualität.....	15
1.3.5 Prostaglandin-E2 und die Rolle des Immunsystems .....	21
1.4 Fragestellung und Zielsetzung .....	33
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>34</b>
2.1 Studiendesign .....	34
2.1.1 Zielgrößen .....	34
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
2.2 Methodik und Durchführung.....	36
2.2.1 Ethikvotum .....	36
2.2.2 Studienstruktur.....	36
2.2.3 Screening und Rekrutierung .....	36
2.2.4 Ablauf der Studie .....	36
2.2.5 Patientinneninformation nach Studienabschluss .....	39
2.3 Fragebögen .....	39
2.3.1 Soziodemographische Parameter .....	39
2.3.2 30-Items Endometriosis Health Profile (EHP-30) .....	40
2.3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) .....	40
2.3.4 Dyadic Adjustment Scale Short Form (DAS-12).....	41
2.3.5 Visual Analogue Scale (VAS).....	41
2.4 Endometriosestadium .....	42
2.4.1 Classification of the American Society of Reproductive Medicine.....	42
2.4.2 Enzian-Klassifikation.....	42

---

2.5	Hormonelle Medikation .....	42
2.6	Prostaglandin-E2-ELISA .....	43
2.6.1	ELISA-Kit .....	43
2.6.2	Durchführung .....	43
2.7	Datenmanagement .....	44
2.7.1	Postoperative Datenerhebung .....	44
2.7.2	Perioperative Datenerhebung .....	44
2.7.3	Daten-Erfassung .....	44
2.8	Auswertung .....	45
2.8.1	Datenanalyse .....	45
2.8.2	Subgruppenbildung .....	45
2.8.3	Verwendete statistische Testverfahren .....	46
2.9	Postoperatives Patientinnenkollektiv .....	48
2.9.1	Charakteristika der Patientinnen .....	48
2.9.2	Unterschiede zwischen rASRM-Subgruppen: Stadium I/II vs. III/IV .....	50
2.9.3	Unterschiede zwischen Schmerz-Subgruppen: VAS 0-4,9 vs. 5-10 .....	51
2.9.4	Unterschiede zwischen Subgruppen der hormonellen Therapie: rein gestagenhaltige vs. kombinierte östrogenhaltige Medikation .....	55
2.9.5	Unterschiede zwischen Subgruppen des Partnerschaftsstatus, der Erwerbstätigkeit und des Bildungsstands .....	55
2.9.6	Unterschiede durch Parität: Patientinnen mit mindestens einem Kind vs. kein Kind .....	57
2.9.7	Korrelationen .....	58
2.10	Perioperatives Patientinnenkollektiv .....	62
2.10.1	Charakteristika der Patientinnen .....	62
2.10.2	Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen .....	63
2.10.3	Vergleich der prä- und postoperativ erhobenen Daten .....	65
<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>68</b>
3.1	Diskussion Studiendesign .....	68
3.2	Diskussion der Methoden .....	69
3.3	Diskussion der Ergebnisse .....	72
3.3.1	Postoperative Daten .....	72
3.3.2	Perioperative Daten .....	79

3.4	Limitationen der Studie .....	81
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>88</b>



# Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptophan
6-KF	6-Ketoprostaglandin-F1 $\alpha$
BD-1	Beta-Defensin-1
BMI	Body Mass Index
$\beta$ -NGF	$\beta$ -Nervenwachstumsfaktor (= nerve growth factor $\beta$ )
CA-125	Tumormarker CA-125 (= cancer antigen 125)
COX	Cyclooxygenase
CPP	Chronic Pelvic Pain
CPPS	Chronic Pelvic Pain Syndrome
CRH	Corticotropin-freisetzendes Hormon (= corticotropin-releasing hormone)
CT	Computertomographie
DAS-12	12- Items Dyadic Adjustment Scale (Short Form)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EHP-5	5-Items Endometriosis Health Profile (Short Form)
EHP-30	30-Items Endometriosis Health Profile
EP1/-2/-3/-4	Prostaglandin-E2-Rezeptor-1/-2/-3/-4
ER	Östrogenrezeptor (= estrogen receptor)
FGF-9	Fibroblastenwachstumsfaktor-9 (= fibroblast growth factor 9)
FSD	Female sexual dysfunction
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7 Scale (= Angstmodul des PHQ)
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (= gonadotropin-releasing hormone)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (= granulocyte-colony stimulating factor)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale

---

ID	Identifikationsnummer
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IgA/-G/-M	Immunglobulin A/G/M
IL-1/-2/-6/-8/-10/-12/-17	Interleukin 1/2/6/8/10/12/17
IL- $\beta$	Interleukin- $\beta$
MCP-1	Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1
m-RNA	Boten-Ribonukleinsäure (= messenger ribonucleic acid)
MRP4	Multidrug resistance-associated protein 4
MRT	Magnetresonanztomographie
NGF- $\alpha$ / $\beta$	Nervenwachstumsfaktor $\alpha/\beta$ (= nerve growth factor)
NHIRD	National Health Insurance Research Database
No.	Number (= Nummer)
PE	Peritoneale Endometriose
PG-E2	Prostaglandin-E2
PG-F2 $\alpha$	Prostaglandin-F2 $\alpha$
PGT	Prostaglandin Transporter
PHQ-9	9-Items Patient Health Questionnaire (= Modul des PHQ zur Erfassung depressiver Symptome)
PHQ-15	15-Items Patient Health Questionnaire (= Modul des PHQ zur Erfassung somatischer Symptome)
PNI	Perineurale Invasion
PSS	Perceived Stress Scale
rASRM	Revised Classification of the American Society of Reproductive Medicine
RVS	Rektovaginales Septum
SEF	Stiftung Endometriose Forschung
SF-1	Stimulierender Transkriptionsfaktor (= stimulatory transcription factor 1)

SF-12	12- Items Short Form des SF-36
SF-36	36-Items Short Form Health Survey
Simoa	Single molecule array
StAR	Steroidogenes akutes Regulatorprotein (= steroidogenic acute regulatory protein)
TIE	Tiefe infiltrierende Endometriose
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
Tx-B2	Thromboxan-B2
USL	Uterosakrales Ligament
VAS	Visual Analogue Scale (= Visuelle Analogskala)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (= vascular endothelial growth factor)
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid (= vasoactive intestinal peptide)
WERF	World Endometriosis Research Foundation
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung – Begriffe und Grundlagen

## 1.1 Chronische Unterbauchschmerzen

### *Prävalenz*

Chronische Unterbauchschmerzen zählen zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden der Frau (Beutel 2005, Brünahl 2014), mit ca. 12 bis 15 % Betroffener in der deutschen Bevölkerung (Siedentopf & Sillem 2014). Etwa 60 bis 80 % erfüllen die Diagnosekriterien einer somatoformen Schmerzstörung (Siedentopf & Sillem 2014).

### *Definition*

Chronischer Unterbauchschmerz bezeichnet einen mindestens sechs Monate persistierenden quälenden Schmerz im Becken (Alappattu 2011, Fry 1993, Speer 2016, Souza 2011, Vercellini 2009), der zyklisch, intermittierend-situativ oder chronisch auftritt (Alappattu 2011, Siedentopf & Sillem 2014).

### *Diagnostik*

Aufgrund der großen Heterogenität und der Vielzahl potenzieller Ursachen ist die Diagnosestellung und effektive Behandlung chronischer Unterbauchschmerzen oftmals schwierig (Brünahl 2014, Fry 1993). Essentiell ist eine ausführliche Erhebung der allgemeinen und Sexualanamnese inklusive der psychologisch-psychiatrischen Risikofaktoren (Siedentopf & Sillem 2014, Speer 2016). Daran schließt sich eine umfassende, auf den Unterbauch fokussierte, körperliche Untersuchung sowie ein transvaginaler Ultraschall an (Vercellini 2009). Je nach erhobener Verdachtsdiagnose kann die Bestimmung laborchemischer Parameter, ein Urinstatus, vaginale und endozervikale Abstriche, ein Chlamydien-Screening oder die Testung auf okkultes Blut im Stuhl sinnvoll sein (Evans 2015, Siedentopf & Sillem 2014, Vercellini 2009). Zusätzliche bildgebende Verfahren, wie z. B. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), spielen in der Routineversorgung keine Rolle und dienen lediglich der Abklärung spezifischer Fragestellungen. Nicht selten jedoch sind die durchgeführten Maßnahmen unspezifisch (Speer 2016), weshalb im Verlauf ein diagnostischer laparoskopischer Eingriff notwendig sein kann (Siedentopf & Sillem 2014, Speer 2016).

### *Gynäkologische Ursachen und Differenzialdiagnosen*

Häufig ist nicht eine einzelne Ursache, sondern eine Vielzahl an Einflussfaktoren und Beschwerden (Speer 2016, Vercellini 2009) auszumachen. Das Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS) ist „ein Symptom und keine Krankheit [und] spiegelt selten einen einzelnen pathologischen Prozess wider“ (Vercellini 2009). Vielmehr stellt es einen Symptomkomplex dar, welcher sich in einem bzw. mehreren körperlichen Systemen manifestiert (Alappattu 2011). Etwa 47 % der möglichen Diagnosen chronischer Unterbauchschmerzen gehen auf die reproduktiven Organe (z. B. Endometriose, Adhäsionen) und 21 % auf das muskuloskeletale System (z. B. Fibromyalgie, Ischiadicushernie) zurück. Bei den gynäkologischen Ursachen handelt es sich am häufigsten um Endometriose und/oder Adhäsionen (Attar & Bulun 2006, Evans 2015, Poleshuck 2005, Souza 2011, Vercellini 2009). 19 % der Betroffenen haben assoziiert auch vulväre Schmerzen (z. B. vulväre Vestibulitis, Lichen sclerosus), 6 % urogenitale (z. B. interstitielle Zystitis) und 3 % gastrointestinale Probleme (z. B. Reizdarmsyndrom) (Poleshuck 2005). Des Weiteren können auch Beckenvarizen mit einem pelvinen Kongestionssyndrom (Low 1993, Vercellini 2009), eine Zervizitis (Low 1993), Migräne, Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Evans 2015) sowie orthopädische Probleme im extragenitalen Bereich (Beutel 2005) zu chronischen Unterbauchschmerzen führen. Bei ca. 6 % der Patientinnen bleibt die Schmerzursache jedoch unklar (Poleshuck 2005). Chronischer Unterbauchschmerz steht häufig in keinem Zusammenhang zu nachweisbaren organischen Pathologien (Harrop-Griffiths 1988, Vercellini 2009). Als Risikofaktoren für chronische Unterbauchschmerzen gelten somatische Faktoren wie z. B. Z.n. Sectio, Z.n. Abort oder ‚pelvic inflammatory disease‘, aber auch psychischer wie sexueller Missbrauch in der Anamnese (Siedentopf & Sillem 2014).

### *Klinik*

Die Symptomatik kann, abhängig von der zugrunde liegenden Ursache, stark variieren (Beutel 2005, Siedentopf & Sillem 2014). Die Lokalisierung der Schmerzen ist häufig nicht exakt möglich sowie zeitlich variabel (Beutel 2005). Bei längerem Verlauf können die Schmerzen, beeinflusst von somatischen und psychosozialen Faktoren, chronifizieren (Kuhn 2018). Das CPPS kann sich auf zahlreiche Lebensbereiche, wie Familie, Partnerschaft, Beruf, Sexualität, Selbstbild u.v.m. auswirken (Evans 2015, Kuhn 2018), wobei Komorbiditäten, wie Depressionen, Angst- und somatoforme Störungen vermehrt auftreten (Beutel 2005, Evans 2015, Kuhn 2018).

### *Therapie*

Aufgrund der zahlreichen möglichen Ursachen chronischer Unterbauchschmerzen sind die therapeutischen Maßnahmen vielfältig und z. T. sehr unterschiedlich. Sinnvoll ist daher eine interdisziplinäre Vorgehensweise mit Integration gynäkologischer, urologischer, gastroenterologischer und ggf. weiterer Therapien (Beutel 2005, Weijenborg 2009). Psychosomatische und psychotherapeutische Ansätze sind dabei in einem multimodalen biopsychosozialen Behandlungskonzept mit einzubeziehen (Albert 1999, Brünahl 2014, Kuhn 2018, Speer 2019).

## 1.2 Endometriose

### *Prävalenz*

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen (Attar & Bulun 2006, Friedl 2015, Graaf 2013, Low & Edelman 1991, Wu 2010), wobei die Prävalenz im gebärfähigen Alter etwa bei 5 bis 15 % liegt (Bungum 2014, Imesch & Fink 2016, Irungu 2019, Liang 2018, Pope 2015, Rakhila 2015). Infertile Frauen sind in ca. 35 % der Fälle betroffen (Imesch & Fink 2016, Wienhard & Tinneberg 2003). Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen ist von einer höheren Prävalenz der Endometriose von 29 % bis 50 % auszugehen (Bungum 2014, Guo & Wang 2006). Die Erkrankung betrifft vor allem Frauen im reproduktionsfähigen Alter (Cozzolino 2019, Culley 2013, Lazzeri 2015, Luisi 2015).

### *Definition*

Endometriose ist definiert als das Vorkommen endometrialer Schleimhaut außerhalb des Uteruscavums, wobei häufig das Peritoneum des Beckens, die Ovarien, die sakrouterinen Bänder, das rektovaginale Septum und andere pelvine Strukturen betroffen sind (Imesch & Fink 2016, Luisi 2015, Petrelluzzi 2012, Rakhila 2015, Zhu 2018). In seltenen Fällen treten Läsionen auch in extraabdominalen Körperregionen auf, wie z. B. in der Lunge, der Leber oder der Muskulatur (Imesch & Fink 2016, Luisi 2015).

Die Endometriose kann in eine oberflächliche, eine tiefe sowie in eine ovarielle Form unterteilt werden (Lazzeri 2015). Die oberflächlichen Läsionen, auch superfizielle oder peritoneale Endometriose (PE) genannt, können sich unterschiedlich darstellen: von schwarz-bläulich über rötlich-hämorrhagisch bis weißlich-fibrotisch (Kiechle 2008). An den Ovarien können sich Endometriome, so genannte Schokoladenzysten, bilden. Diese treten ein- oder beidseitig auf und sind mit hämorrhagischem Material gefüllt, welches dunkelbraun schokoladenartig imponiert.

Die tiefe infiltrierende Endometriose (TIE) bezeichnet endometriotische Läsionen mit einer peritonealen Eindringtiefe über 5 mm (Ferrero 2019, Luisi 2015) sowie die intrauterine Adenomyose.

### *Entstehungstheorien*

Die Ätiologie und Pathogenese der Endometriose bleibt trotz zahlreicher Studien unklar (Hou 2009, Laganà 2015, Nasyrova 2011, Rakhila 2015, Sepulcri & Amaral 2009). Es ist anzunehmen, dass viele unterschiedliche Faktoren und komplexe Wechselwirkungen dabei eine Rolle spielen (Bulun 2000, Nasyrova 2011, Oral 1996, Yamanaka 2012), weswegen die Endometriose nach wie vor eine rätselhafte und vielfach unbekannte Erkrankung darstellt (Culley 2017, Herington 2011, Liang 2018, Oral 1996, Souza 2011). Die am weitesten verbreitete und akzeptierte Entstehungstheorie erklärt die Endometriose durch die retrograde Menstruation lebensfähigen endometrioiden Gewebes durch die Tuben (Sampson 1927). Die verschleppten endometrialen Zellen siedeln sich in der Bauchhöhle an und wachsen in das Peritoneum sowie z. T. in die pelvinen Organe ein (Giudice 2010, Imesch & Fink 2016, Oral 1996, Sampson 1927, Stratton & Berkley 2011). Da die retrograde Menstruation bei fast allen Frauen im reproduktiven Alter auftritt, ist von zusätzlichen Einflussfaktoren auszugehen (Bulun 2000, Bungum 2014, Imesch & Fink 2016, Oral 1996), die bei betroffenen Frauen dazu führen, dass körpereigene Abwehrmechanismen umgangen werden und endometrioide Zellen proliferieren können (Wu 2010). Dabei rufen immunologische und inflammatorische Mechanismen lokale und systemische Antworten der Endometrioseherde hervor (Ferrero 2019, Imesch & Fink 2016, Oral 1996, Stratton & Berkley 2011, Yamanaka 2012). Andere pathogenetische Theorien postulieren die Metaplasie aus Zölomepithel, die Aktivierung ektoper embryonaler Zellreste, die hämatogene oder lymphogene Metastasierung endometrioider Zellen oder die Entstehung aus adulten embryonalen Stammzellen (Laganà 2015). Darüber hinaus werden hormonelle, anatomische, umweltbedingte und (epi-)genetische Einflussfaktoren diskutiert (Imesch & Fink 2016, Laganà 2015, Wu 2010).

Anerkannt ist, dass es sich bei der Endometriose um eine hormonbedingte östrogenabhängige Erkrankung handelt (Ameratunga 2017, Attar & Bulun 2006, Giudice 2010, Pope 2015, Yamanaka 2012). Die hormonell bedingten Veränderungen der endometriotischen Läsionen führen zu zyklischen Einblutungen in die Endometrioseherde (Ferrero 2019). Als Schutzfaktor gilt Progesteron und daher die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder eine Schwangerschaft (Herington 2011).

### *Diagnostik*

Die Endometriose kann sich sehr unterschiedlich präsentieren, weshalb die Diagnostik häufig schwierig und langwierig ist (Imesch & Fink 2016). Die Krankheit wird daher oft erst spät erkannt (Ameratunga 2017, Irungu 2019, Jones 2004c). Der ‚diagnostic delay‘ zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung beträgt etwa 6 bis 9 Jahre (Fourquet 2010, Imesch & Fink 2016). Die körperliche vaginale und rektale Untersuchung kann richtungsweisend sein, wenn Endometrioseknoten deutlich sichtbar oder tastbar sind (Imesch & Fink 2016, Kiechle 2008). Konventionelle bildgebende Verfahren zeigen die schwer darstellbaren Endometrioseherde meist nicht (Seeber 2008), wobei inzwischen MRT-Untersuchungen mit fat/sat-Sequenz gute Ergebnisse erbringen. Die vaginale Sonographie kann einen Hinweis auf das Vorliegen v. a. von Endometriomen geben (Ferrero 2019, Imesch & Fink 2016). Ein MRT kann zur Therapieplanung bei Verdacht auf eine TIE durchgeführt werden (Imesch & Fink 2016). Zur definitiven Bestätigung einer Endometriose ist nach wie vor die chirurgische Intervention mittels Laparoskopie der Goldstandard (Banu 2008, Herington 2011, Imesch & Fink 2016, Irungu 2019, Lazzeri 2015). Dabei werden die endometriotischen Läsionen visualisiert und bestenfalls histologisch bestätigt (Ferrero 2019). Aufgrund der schwierigen Diagnosestellung und der bisher nur invasiven definitiven Nachweismöglichkeit ist davon auszugehen, dass es sich bei der Endometriose um eine unterdiagnostizierte Erkrankung handelt (Herington 2011).

### *Klinik*

Trotz der sehr unterschiedlichen klinischen Manifestation der Endometriose (Imesch & Fink 2016, Leeners & Imthurn 2007, Luisi 2015, Rakhila 2015, Seeber 2008) treten bei etwa 96 % der Patientinnen Unterbauchschmerzen auf (Nasyrova 2011). Die Beschwerden können kontinuierlich, zu spezifischen Zeitpunkten, z. B. bei der Ovulation (Luisi 2015), oder zyklusabhängig periodisch auftreten (Imesch & Fink 2016, Luisi 2015, Petrelluzzi 2012, Siedentopf & Sillem 2014, Stratton & Berkley 2011). Sie beginnen häufig etwa gleichzeitig mit oder kurz vor dem Einsetzen der Regelblutung (Ameratunga 2017, Cozzolino 2019, Eriksen 2008, Petrelluzzi 2012, Pluchino 2016). Insbesondere die TIE ist mit starken Schmerzen auch bei der Defäkation (Dyschezie) assoziiert (Liang 2018, Luisi 2015). Die Hauptsymptome der Endometriose sind, neben den chronischen (Unterbauch-)schmerzen, der Dysmenorrhoe und der Dyspareunie, Blutungsstörungen sowie die häufig mit der Endometriose einhergehende Sub- bzw. Infertilität (Ameratunga 2017, Cozzolino 2019, Culley 2017, Irungu 2019, Liang 2018 u.v.m.). Die Symptomatik variiert stark, abhängig von der jeweiligen Lokalisation der Endometrioseläsion(en), und führt häufig auch zu urogenitalen Symptomen, wie z. B. Dysurie (Luisi 2015,



Stratton & Berkley 2011) oder gastrointestinalen Beschwerden, wie z. B. Dyschezie (Ameratunga 2017, Ferrero 2019, Luisi 2015, Wienhard & Tinneberg 2003). Die Schmerzintensität korreliert meist schlecht mit dem Stadium der Endometrioseerkrankung (Eriksen 2008, Ferrero 2019, Low & Edelmann 1991, Rakhila 2015, Sepulcri & Amaral 2009, Stratton & Berkley 2011). Bei einigen Frauen kann die Erkrankung auch asymptomatisch bleiben und nur als Zufallsbefund auffallen (Imesch & Fink 2016, Irungu 2019, Leeners & Imthurn 2007, Siedentopf & Sillem 2014). Im Gegensatz dazu treten bei manchen Betroffenen stärkste Schmerzen mit massiven Einschränkungen der täglichen Lebensführung auf (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fourquet 2010, Leeners & Imthurn 2007).

### *Mögliche Folgen*

Bei der Endometriose handelt es sich um eine chronische benigne Erkrankung, die großen Einfluss auf das Leben und Wohlbefinden der betroffenen Frauen hat. Im Verlauf sind in schwereren Fällen sogar durch Adhäsionen, Fibrosierungen und hämorrhagische Läsionen (Cavaggioni 2014, Giudice 2010, Seeber 2008) verursachte Endometriose-bedingte Organveränderungen mit ernstzunehmenden Folgeschäden möglich. Beispielsweise kann es bei Stenosierung eines oder beider Ureteren (Imesch & Fink 2016) über einen Harnstau zur Urosepsis oder zur Entwicklung funktionsloser Nieren kommen. Darüber hinaus werden Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen (z.B. Schilddrüsenpathologien und rheumatoide Arthritis) und entzündlichen Prozessen (Herington 2011, Luisi 2015, Oral 1996, Silva 2015) sowie eine verstärkte Prädisposition für Allergien und andere atopische Erkrankungen (Bungum 2014, Luisi 2015) beobachtet.

Ferner ist die Endometriose einer der häufigsten Gründe für Infertilität (Fourquet 2010, Giudice 2010, Nasyrova 2011, Oral 1996) und kann in etwa 40 bis 50 % der Fälle als Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches angenommen werden (Rakhila 2015). Bei bis zu 50 % der Endometriosepatientinnen (Graaff 2016) treten zudem sexuelle Dysfunktionen auf (Ameratunga 2017, Culley 2017, Graaff 2016, Leeners & Imthurn 2007, Luisi 2015).

In etwa 72 % der Fälle wirkt sich die Endometriose durch eine reduzierte Arbeitsfähigkeit, schnellere Erschöpfung sowie durch Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen auch auf das Arbeitsleben der Patientinnen (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fourquet 2011) aus. Zudem kann das (seelische) Wohlbefinden und die Stimmung der betroffenen Frauen durch die z.T. hohe Krankheitsbelastung (Fourquet 2010, Souza 2011) und schlechtere Lebensqualität (Wienhard & Tinneberg 2003, Wu 2010) erheblich beeinflusst sein.

### *Therapie*

Bei der großen Bandbreite an therapeutischen Möglichkeiten der Endometriosebehandlung bietet ein multidisziplinäres Vorgehen die besten Erfolgsaussichten (Graaf 2013, Lorencatto 2006, Luisi 2015, Stratton & Berkley 2011). Die Therapie soll patientenorientiert an die Probleme, Bedürfnisse und die Lebensweise der Patientin angepasst sein (Culley 2013, Graaf 2013, Imesch & Fink 2016, Wienhard & Tinneberg 2003). Die angewandten Maßnahmen reichen von der Analgetikaeinnahme über hormonelle Therapien bis hin zu chirurgischen Interventionen (Ferrero 2019, Stratton & Berkley 2011, Wienhard & Tinneberg 2003). Die Laparoskopie stellt nach wie vor den Goldstandard dar, falls konservative Behandlungsversuche wirkungslos sind (Evans 2015, Ferrero 2019, Lazzeri 2015, Wu 2010). Meist kann damit, wenn auch oft nur vorübergehend, eine Schmerzreduktion erzielt werden (Siedentopf & Sillem 2014). Dabei werden verschiedene chirurgische Techniken eingesetzt: Oberflächliche Läsionen werden ablatiert oder exziiert, Endometriome drainiert und die Pseudokapsel ausgeschält (Imesch & Fink 2016, Stratton & Berkley 2011). Die operative Therapie der TIE bedarf größerer und komplexerer Eingriffe, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen, wie der Viszeralchirurgie oder der Urologie (Imesch & Fink 2016). Nach einer operativen Sanierung kann die Endometriose jedoch erneut auftreten und weitere Operationen notwendig machen (Bulun 2000, Ferrero 2019, Stratton & Berkley 2011). Wiederholte chirurgische Eingriffe sollten aber vermieden werden, um das Risiko (post-)operativer Komplikationen (z. B. Adhäsionen) und einer zentralen Sensibilisierung gering zu halten (Evans 2015). Zur Behandlung der Endometriose-assoziierten Infertilität werden sowohl laparoskopische Eingriffe als auch die künstliche Befruchtung eingesetzt (Wu 2010). Nach einer laparoskopischen Endometriosesanierung, häufig mit gleichzeitig durchgeführter Chromopertubation, treten höhere spontane Schwangerschaftsraten auf (Imesch & Fink 2016).

Bei hormonellen Behandlungsansätzen wird durch die Minderung der Östrogenwirkung die Proliferation der endometrioiden Zellen und die zyklischen Veränderungen des Endometriums gehemmt sowie oftmals die Ovulation unterdrückt (Bulun 2000, Stratton & Berkley 2011). Medikamentös stehen vor allem kombinierte orale Kontrazeptiva, Gestagenderivate, GnRH-Agonisten, gestagenhaltige Intrauterinpressare und Antigonadotropine zur Verfügung (Imesch & Fink 2016). Speziell für die Behandlung der Endometriose zugelassen ist die Dienogest enthaltende Pille ‚Visanne‘, die bei täglicher Einnahme eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigt (Imesch & Fink 2016). Die Pilleneinnahme ohne Pause im Langzyklus ist häufig sinnvoll, um eines der Hauptsymptome der Endometriose, die Dysmenorrhoe, mindern zu können (Imesch & Fink 2016, Siedentopf & Sillem 2014). Nach Beendigung einer medikamentösen Therapie kommt es jedoch nicht selten relativ schnell zu einem Wiederauftreten der Beschwerden durch den Wegfall der hormonellen Hemmung (Bulun 2000, Stratton & Berkley 2011). Da

aber auch relevante Östrogenmengen extraovariell gebildet werden können, ist die Unterdrückung der Ovarien nicht immer zielführend (Bulun 2000). Alternativ kann im Extremfall chirurgisch die Menopause durch radikale Entfernung der Eierstöcke herbeigeführt werden (Bulun 2002). Als neuerer Therapieansatz kommen im Off-label-Gebrauch Aromatase-Inhibitoren, z. B. Anastrozol, zum Einsatz (Bulun 2000 & 2002). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation wird als experimenteller Ansatz zur Reduktion chronischer Unterbauchschmerzen bereits in einigen Zentren getestet (Pinot-Monange 2019).

Eine zusätzliche psychosomatische oder psychiatrische Mitbehandlung, z. B. eine kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie, kann sehr sinnvoll und hilfreich sein (Alappattu 2011, Loren-catto 2006, Luisi 2015). Auch alternative Therapien kommen unterstützend, in Ergänzung der schulmedizinischen Ansätze, zum Einsatz und werden von vielen Frauen gerne beansprucht (Culley 2013, Wienhard & Tinneberg 2003). Naturheilkundliche Verfahren, die traditionelle chinesische Medizin, Ayurveda, Yoga und physikalische Verfahren können sich positiv auf die Beschwerden auswirken (Mira 2018, Stratton & Berkley 2011, Wienhard & Tinneberg 2003). Phytotherapeutika werden zur Symptomlinderung verwendet, z. B. Agnus castus bei Regelanomalien, Magnesium bei Dysmenorrhoe und Millefolium bei Hypermenorrhoe (Wienhard & Tinneberg 2003). Zudem kann der Versuch einer Ernährungsumstellung hin zu einer gesünderen Lebensweise mit ballaststoffreicher Kost, viel Obst und Gemüse sowie geringen Mengen tierischer Produkte zur Besserung der Beschwerden führen (Culley 2013, Kaiser & Korell 2010, Wienhard & Tinneberg 2003).

Bisher steht keine Therapie zur definitiven Heilung der Endometriose zur Verfügung (Bulun 2000, Culley 2013, Culley 2017, Imesch & Fink 2016, Wu 2010), weshalb die Behandlung nach wie vor symptomorientiert erfolgt (Culley 2013, Imesch & Fink 2016). Neue Therapiestrategien sind nötig, um Endometriosepatientinnen langfristig ein beschwerdefreies Leben zu ermöglichen (Bulun 2000).

## 1.3 Stand der Wissenschaft

### 1.3.1 Lebensqualität

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (World Health Organization’s Quality of Life Group 1992). Chronische Unterbauchschmerzen wirken sich in

sämtlichen Bereichen negativ auf die Lebensqualität aus und stellen ein relevantes und weit verbreitetes Gesundheitsproblem der weiblichen Bevölkerung dar (Beutel 2005, Brünahl 2014, Siedentopf & Sillem 2014). Die Schmerzintensität sowie die Dauer der Behandlung korrelieren signifikant negativ mit der Lebensqualität, was eine sinkende Lebensqualität bei Zunahme der Schmerzen impliziert (Sepulcri & Amaral 2009). Bei den betroffenen Frauen sind die allgemeine Lebensqualität sowie zahlreiche Lebensbereiche, wie z. B. zwischenmenschliche Beziehungen, Arbeit, Finanzen, soziale und Freizeitaktivitäten, beeinträchtigt (Brandes 2007, Bungum 2014, Friedl 2015, Luisi 2015, Mira 2018, u.v.m.). Vor allem alltägliche Aufgaben, sexuelle Beziehungen, die Arbeitsfähigkeit und Qualität der Arbeit, die berufliche und allgemeine Produktivität, Appetit, Schlaf u.v.m. sind davon betroffen (Culley 2013, Fourquet 2010 & 2011, Jones 2004c). Zudem berichten mehr Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen von Missbrauchserlebnissen als Frauen aus Vergleichsgruppen (Harrop-Griffiths 1988, Thomas 2006, Walker 1988). Vor allem höheres Alter, stärkere Schmerzen, ein ungünstigerer Erwerbsstatus sowie Dyspareunie und chronische Schmerzen prädisponieren für eine schlechtere Lebensqualität (Brandes 2007, Graaf 2013).

Zahlreiche Studienergebnisse bestätigen dies: Souza et al. konnten bei 45 Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen eine signifikante Reduktion der Lebensqualität bei Patientinnen mit starken im Vergleich zu Betroffenen mit leichteren Unterbauchschmerzen feststellen (Souza 2011). Die Endometriose-Erkrankung konnte jedoch nicht als unabhängiger, die Lebensqualität beeinflussender, Faktor bestätigt werden, da sich nach Unterteilung in eine Endometriose- und eine Kontrollgruppe keine Unterschiede hinsichtlich der depressiven Symptome und der Lebensqualität zeigten (Souza 2011). Ähnlich zeigte sich auch bei Brünahl et al. im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde die physische als auch mentale Lebensqualität der 50 Probandinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen signifikant erniedrigt (Brünahl 2014) (siehe Abbildung 1). Zudem wiesen Patientinnen mit hohen Werten in der Schmerzwahrnehmung auch hier signifikant niedrigere Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf (Brünahl 2014).

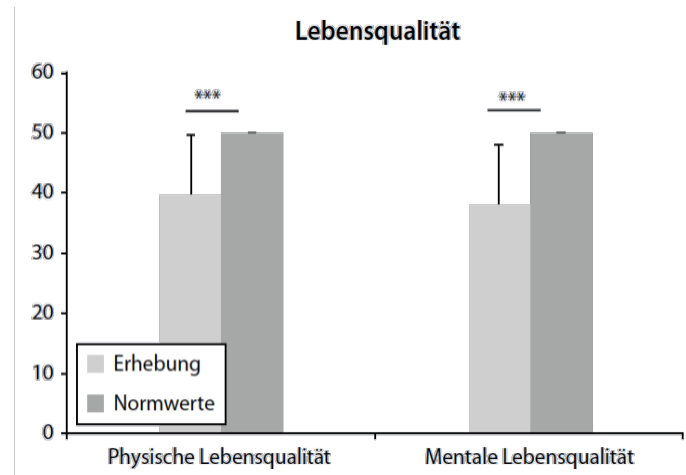


Abbildung 1: Mittelwerte des SF-12 im Vergleich zur Normstichprobe (Brünahl 2014)

Die negativen Auswirkungen der Endometriose auf die körperliche und mentale Gesundheit, die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität und die berufliche Produktivität quantifizierten Fourquet et al.: 70 % der 193 Endometriosepatientinnen beurteilten ihren allgemeinen Gesundheitsstatus als ‚gut‘. 66 % gaben an, durch körperliche Probleme in arbeitsbezogenen Aktivitäten Einschränkungen festzustellen. 43 % der Frauen behinderte der Schmerz beträchtlich in ihrem Beruf und 41 % gaben deutliche körperliche Limitationen an. In 90 % der Fälle zeigte sich eine durch Endometriosesymptome-bedingte unterschiedlich starke Auswirkung auf das tägliche Leben. (Fourquet 2011)

### 1.3.2 Affektive Störungen

#### ***Depression und Depressivität***

Chronische Unterbauchschmerzen aufgrund von Endometriose oder anderen Ursachen führen zu negativen Auswirkungen nicht nur auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen, sondern auch auf das psychische und physische Wohlbefinden (Bryant 2016, Cavaggioni 2014, Graaff 2016, Roth 2011, Silva 2015, Vercellini 2013, u.v.m.). Ein Einfluss ist auch auf das Selbstwertgefühl anzunehmen, wobei sich eine moderat positive Korrelation zwischen einem geringeren Selbstwertgefühl und Depressionen bzw. Angst zeigte (Fry 1993). Eine signifikant positive Korrelation konnte zwischen dem Alter und der Depressivität festgestellt werden (Bryant 2016). Als psychologische Risikofaktoren gelten Angst, Depression, Somatisierungsstörungen, „körperlicher oder sexueller Missbrauch in der Kindheit, sexueller Missbrauch im Erwachsenenalter sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch“ (Brünahl 2014). Psychiatrische

Komorbiditäten scheinen zu einer stärkeren Ausprägung von Schmerzen und zu einem höheren Risiko für persistierende Symptome zu führen (Cavaggioni 2014, Lorencatto 2006, Maggiore 2013, Vercellini 2009). Schmerz spielt eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Entstehung seelischer Belastungen und affektiver Störungen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Prävalenz einer Depression mit 86 % bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen und nur 38 % bei schmerzfreien Endometriosepatientinnen (Lorencatto 2006). Depressive Patientinnen geben zudem höhere Schmerzwerte an als Betroffene ohne Depression (Doan & Wadden 1989). Prädisponierend sind v. a. persistierende anhaltende schmerzhafte Manifestationen (Lorencatto 2006, Nasyrova 2011). Schmerzgeplagte Patientinnen entwickeln sowohl Gefühle der Isolation als auch der Schuld und Sorge (Culley 2013). Sie fühlen sich häufig beunruhigt, hoffnungslos, wertlos, überfordert, unzufrieden und matt (Culley 2013). Depressionen und depressive Episoden prädisponieren für eine geringere Behandlungszufriedenheit, ein schlechteres Therapieansprechen und ein höheres Risiko für die Persistenz von (Schmerz-)Symptomen (Bryant 2016, Maggiore 2013, Vercellini 2009), was zu einer schlechteren Gesamtprognose führt (Pope 2015). Bewältigungsmechanismen spielen eine vermittelnde Rolle zwischen emotionalen Stressantworten und dem Ausmaß der Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit durch Schmerzen: Emotionale und vermeidende Bewältigungsmechanismen führen eher zu ungünstigeren Auswirkungen als rationale Strategien (Eriksen 2008). Es ist davon auszugehen, dass psychologische Faktoren, das soziale Umfeld, die eigene Wahrnehmung und Interpretation von Symptomen u.v.m. den Verlauf und die Auswirkungen der Endometrioseerkrankung stark beeinflussen (Low & Edelman 1991).

Bereits 1988 konnten Harrop-Griffiths et al. eine signifikant höhere Prävalenz aktueller oder früherer depressiver Episoden bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen im Vergleich zur schmerzfreien Kontrollgruppe ausmachen (Harrop-Griffiths 1988). Bryant et al. analysierten das psychologische Profil von Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen: 53,1 % zeigten in der Depressionsskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eine depressive Symptomatik, wobei sich bei 26,2 % eine milde, bei 22,3 % eine moderate und bei 4,6 % eine starke Depression ergab (Bryant 2016). Doan et Wadden stuften 66 % der untersuchten Patientinnen als deprimiert ein, wobei hier 39 % eine leichte und 27 % eine moderate bis schwere Depression zeigten (Doan & Wadden 1989).

Brünahl et al. (siehe oben) wiesen sowohl eine verminderte Lebensqualität als auch eine signifikant höhere Ausprägung der Depressivität bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen im Vergleich zur Normstichprobe nach (siehe Abbildung 2). Für klinisch relevante depressive Symptome zeigte sich eine Prävalenz von 42,2 %. Darüber hinaus konnte eine höhere Somatisierung bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen gezeigt werden (siehe Abbildung 2). (Brünahl 2014)

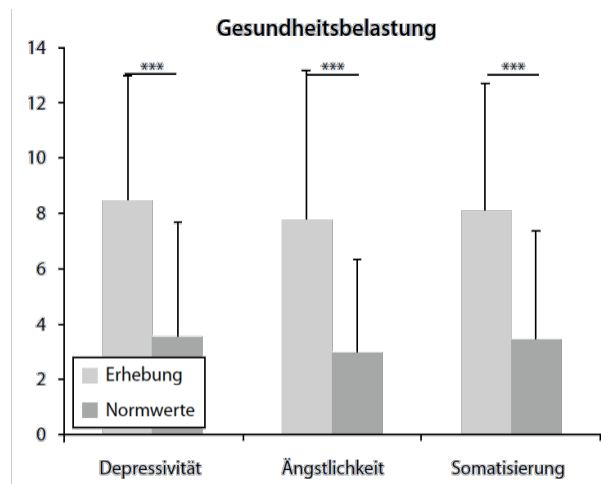


Abbildung 2: Mittelwerte von PHQ-9, GAD-7-Scale und PHQ-15 im Vergleich zur Normstichprobe (Brünahl 2014)

Speziell bei Endometriosepatientinnen konnten in zahlreichen Studien depressive Symptome, Stimmungsveränderungen und Niedergeschlagenheit festgestellt werden (Chen 2016, Graaff 2016, Luisi 2015, Pope 2015, Sepulcri & Amaral 2009, u.v.m.). Die Betroffenen leider unter Dysphorie, Anhedonie sowie der Fehlregulierung des Appetits, der sexuellen Funktionen und des Schlafes (Eriksen 2008, Luisi 2015). Sie werden zudem häufig als launisch, leicht reizbar und niedergeschlagen beschrieben (Culley 2013). Die Prävalenz von Depressionen bei Endometriosepatientinnen ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Lorenatto 2006, Low 1993). Sepulcri et Amaral detektierten unter 104 Endometriosepatientinnen bei 86,6 % eine Depression, die in 65,5 % sogar schwer ausgeprägt war (Sepulcri & Amaral 2009). Auch Nasyrova et al. zeigten bei 78 % der Patientinnen mit Endometriose depressive Symptome, wobei die Schwere positiv mit dem Ausmaß der Angst korrelierte (Nasyrova 2011). Bei Fourquet et al. gaben nur 35 % der Endometriosepatientinnen an, sich deprimiert oder entmutigt zu fühlen, 38 % bewerteten ihr soziales Leben als beeinträchtigt (Fourquet 2011).

Inwieweit sich die mit Endometriose häufig einhergehende Infertilität auf das seelische Wohlbefinden auswirkt, untersuchten Sbaragli et al. durch den Vergleich fertiler und infertiler italienischer Paare. Dabei zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten psychiatrischer Störungen bei den infertilen Studienteilnehmerinnen als bei den fertilen Kontrollen, v. a. in Bezug auf Anpassungsstörungen mit Angst und depressiver Verstimmung (16 % vs. 2 %). Die psychiatrische Komorbidität korrelierte dabei positiv mit der Dauer der Infertilität. Infertile Frauen zeigten überdies häufiger psychiatrische Störungen als ihre männlichen Partner und berichteten von vermehrter Angst, Reizbarkeit und Demoralisierung. (Sbaragli 2008)

Dementgegen stehen jedoch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Endometriose und affektiven Störungen feststellten. Walker et al. verglichen bereits 1989 Patientinnen mit und ohne Endometriose, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Prävalenz manifester Depressionen, bipolarer Störungen, chronischer Unterbauchschmerzen sowie des Alkoholabusus zeigte (Walker 1989). Auch Friedl et al. konnten keine erhöhte Prävalenz von Depressionen in der Endometriosegruppe im Vergleich zur endometriosefreien Kontrollgruppe feststellen (Friedl 2015).

Ob Endometriose-spezifische psychologische Faktoren vorliegen analysierten Roth et al.: Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich depressiver Symptomatik, psychologischer und affektiver Belastungen, der Schmerzerfahrung oder schmerzbedingten Behinderungen bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen mit bzw. ohne Endometriose. Somit konnten keine Endometriose-spezifischen Auswirkungen auf die Ausprägung affektiver Störungen und schmerzbezogener Symptome beim CPPS festgestellt werden. (Roth 2011)

### **Angststörungen**

Patientinnen, die unter chronischen Unterbauchschmerzen und/oder Endometriose leiden, zeigen in zahlreichen Studien vermehrte Ängstlichkeit (Brünahl 2014, Bryant 2016, Friedl 2015, Laganà 2015, Sepulcri & Amaral 2009). Angst und Depression werden daher u.a. als Konsequenzen chronischer Unterbauchschmerzen gesehen (Low 1993). Vor allem bei Patientinnen mit Endometriose treten höhere Inzidenzen von Angststörungen auf (Luisi 2015). Dabei manifestieren sich sowohl Phobien und Panikattacken als auch ein allgemeines Angstgefühl und/oder innere Unruhe (Luisi 2015).

Bei Brünahl et al. zeigte sich bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen, zusätzlich zu den erhobenen Daten der Depressivität und Somatisierung (siehe oben), auch eine verstärkte Ängstlichkeit mit signifikant erhöhten Angstwerten (siehe Abbildung 2) (Brünahl 2014). Auch Bryant et al. (siehe oben) bestätigten vorausgehende Studienergebnisse: 77,1 % der Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen zeigten erhöhte Angstwerte, wobei 24 % leichte, 40 % moderate und 13,1 % schwere Angstzustände erlebten (Bryant 2016).

In Bezug auf die Patientinnen mit Endometriose wiesen Sepulcri et Amaral bei 63,5 % hohe Angstlevel sowie hohe Werte der Eigenschaftsangst (trait anxiety) nach, wobei die aktuelle Schmerzintensität dabei signifikant mit der Zustandsangst (state anxiety) korrelierte (Sepulcri & Amaral 2009). Auch Laganà et al. konnten höhere Angstwerte, eine signifikant erhöhte Häufigkeit phobischer Angst sowie eine fast doppelt so hohe Häufigkeit schwerer Angst (8,43 %



vs. 4,17 %) bei Endometriosepatientinnen im Vergleich zu endometriosefreien Kontrollen feststellen (Laganà 2015). Friedl et al. ermittelten, dass 29 % der Endometriosepatientinnen Angstangaben, wohingegen dies in der endometriosefreien Kontrollgruppe nur bei 15,7 % der Fall war (siehe Abbildung 3) (Friedl 2015). Im Patientinnenkollektiv zeigte sich außerdem eine signifikant positive Korrelation zwischen Angst- und depressiven Symptomen. (Friedl 2015)

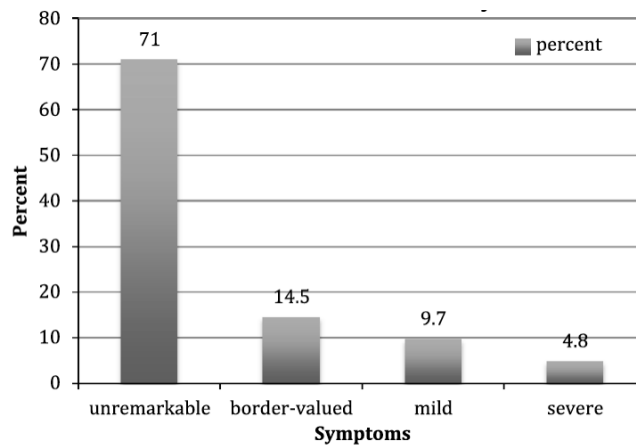


Abbildung 3: Prävalenz von Angst bei Endometriosepatientinnen (Friedl 2015)

Auch Garalejic konnte erhöhte Angstwerte bei Endometriosepatientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen im zeitlichen Rahmen eines operativen Eingriffs nachweisen (siehe Abbildung 4) (Garalejic 2010).

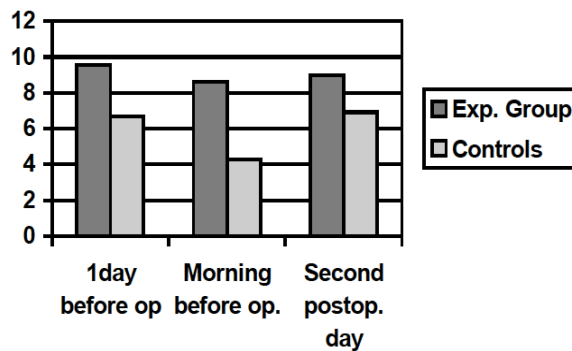


Abbildung 4: HAS-Score bei Endometriosepatientinnen und der Kontrollgruppe (Garalejic 2010)

### 1.3.3 Partnerschaft

Die Qualität der partnerschaftlichen Beziehung wird als ein wichtiger Faktor der Lebenszufriedenheit und Gesundheit angesehen (Dinkel & Balck 2006). Die Endometriose kann zahlreiche Lebensbereiche, wie z.B. die Sexualität und Intimität, den Kinderwunsch und die gemeinsame Lebensplanung, das Berufsleben beider Partner und v.a. die Paarbeziehung beeinflussen (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fernandez 2006, Leeners & Imthurn 2007, Mira 2018). Etwa 67 % der Frauen mit Endometriose geben Probleme in ihrer Beziehung aufgrund ihrer Erkrankung an (Mira 2018). 92 % der befragten Partner berichten von negativen Gefühlen in Zusammenhang mit der Diagnose der Endometriose, wobei es sich dabei vor allem um Sorge, Ärger und Frustration handelt (Ameratunga 2017). Bei 56 % liegt eine Beeinflussung ihrer Partnerschaft und bei 74 % Auswirkungen auf das Sexualleben vor (Ameratunga 2017, vgl. Culley 2013). Aufgrund sexueller Beschwerden und der befürchteten Dyspareunie meiden Frauen mit Endometriose häufig den Geschlechtsverkehr, was Gefühle der Unzulänglichkeit und Nutzlosigkeit auslöst sowie bis hin zu Schuldgefühlen gegenüber dem Partner gehen kann (Bryant 2016, Jones 2004c, Leeners & Imthurn 2007, Low & Edelmann 1991, Luisi 2015). Etwa 50 % der betroffenen Frauen äußern sogar Ängste, ihren Partner aufgrund ihrer zum Teil beeinträchtigten Sexualität zu verlieren (Graaff 2016).

### 1.3.4 Schmerzintensität und -qualität

Schmerz kann als Zusammenspiel vieler komplexer Faktoren verstanden werden, wobei sich die Schmerzerfahrung aus biologischen, psychologischen und sozialen Komponenten zusammensetzt. Die Schmerzentstehung und -wahrnehmung ist multifaktoriell bedingt (Liang 2018, Fry 1993) und sehr subjektiv (Cozzolino 2019). Dabei spielen sowohl somatische als auch psychische Faktoren eine bedeutende Rolle, die sich wechselseitig beeinflussen (siehe Abbildung 5) (Leeners & Imthurn 2007).

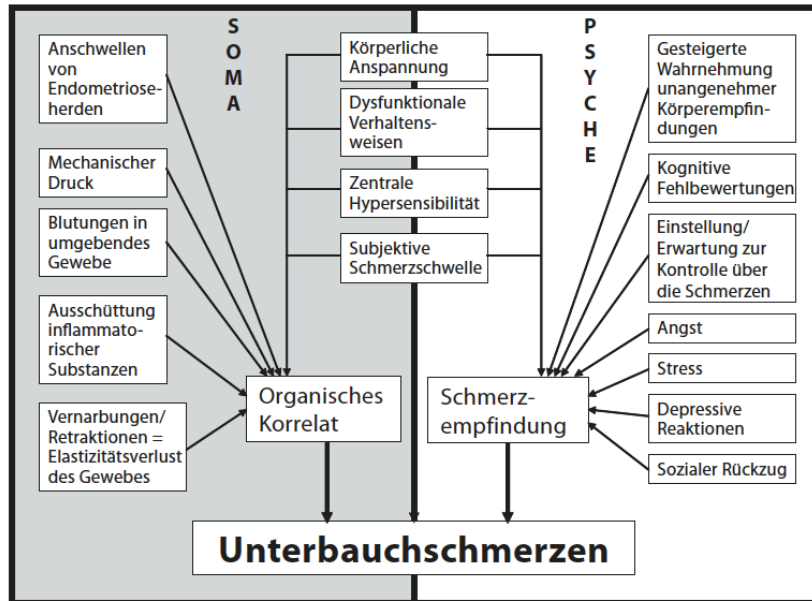


Abbildung 5: Pathophysiologischer Mechanismus der Schmerzen bei Endometriose (Leeners & Imthurn 2007)

Darüber hinaus werden neurogenetische Faktoren und eine neuropathische Hyperalgesie diskutiert. Eine zentrale und periphere Sensibilisierung wird angenommen, welche zur Persistenz und zum Wiederauftreten von Schmerzen führen kann (Pinot-Monange 2019).

Die Schmerzwahrnehmung wird maßgeblich durch zahlreiche Faktoren, wie dem Gemütszustand, der Aufmerksamkeit sowie der Bewertung, Interpretation und Zuordnung der Schmerzen beeinflusst (Eriksen 2008, Luisi 2015). Das Schmerzempfinden kann durch Angst und Depressionen verstärkt (Laganà 2015, Nasyrova 2011, Pope 2015) und „durch dysfunktionale Verhaltensweisen aufrechterhalten werden“ (Leeners & Imthurn 2007). Schmerzbedingt erhöhte Stresslevel führen wiederum zu einer gesteigerten Schmerzempfindung und dem schnelleren Wiederauftreten von Symptomen (Lazzeri 2015, Luisi 2015). Die Unterscheidung zwischen „auslösenden Bedingungen und psychosomatischen Folgen“ (Beutel 2005), wie z. B. Depressivität oder funktionelle Sexualstörungen, sind oftmals nicht klar differenzierbar, da die Ursachen hierfür sehr vielfältig sein können (Cozzolino 2019, Fry 1993, Walker 1988). Patientinnen mit Endometriose zeigen eine signifikant stärkere Schmerzsymptomatik und signifikant höhere Katastrophisierungswerte als endometriosefreie Kontrollen (Graaf 2016).

Bei Endometriosepatientinnen ist aus vielen Studien bekannt, dass nur eine geringe Korrelation zwischen der Ausprägung der Schmerzen und dem Schweregrad der Endometriose besteht (Ferrero 2019, Imesch & Fink 2016, Rakhila 2015, Sepulcri & Amaral 2009, Stratton & Berkley 2011). So haben manche Patientinnen mit kleinsten oberflächlichen endometrioti-

schen Läsionen stärkste Beschwerden, wohingegen andere Frauen mit schwerer Endometriose fast asymptomatisch sein können. Wahrgenommene Schmerzen ursächlich auf eine laparoskopisch detektierte Läsion zurückzuführen, liegt nahe, mag jedoch eine falsche Annahme sein: Ob die festgestellte Pathologie auch tatsächlich der adäquate und für die Schmerzen verantwortliche Stimulus ist, kann nicht nachgewiesen werden (Evans 2015, Pinot-Monange 2019, Stratton & Berkley 2011, Vercellini 2009, Weijnenborg 2009). Walker et al. zeigten, dass etwa gleich viele Frauen aus der Fallgruppe mit Unterbauchschmerzen (48,0 %) und aus der schmerzfreien Kontrollgruppe (46,7 %) eine organische Pathologie im Becken aufwiesen (Walker 1988). Bei einem Großteil der Frauen scheinen daher die chronischen Unterbauchschmerzen in keinem Zusammenhang mit detektierten pathologischen Befunden zu stehen. Eine Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung unabhängig von organischen Befunden, z. B. durch verschieden starke Amplifikation nozizeptiver Stimuli aufgrund psychologischer Probleme, wird aktuell angenommen. Von tiefergehenden Mechanismen, die entscheidend für die endometriosebedingte Schmerzwahrnehmung zu sein scheinen, ist auszugehen. Beeinflusst wird diese maßgeblich von mindestens vier Faktoren: Dem systemischen und lokalen hormonellen Umfeld, lokalen Wachstumsfaktoren, der Durchblutung und Gefäßversorgung und der sensorischen und sympathischen Innervierung der Läsionen (Stratton & Berkley 2011). Darüber hinaus spielen Endometriose- bzw. Erkrankungs-unabhängige neuronale Veränderungen durch eine Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems eine bedeutende Rolle bei der Schmerzentstehung (Liang 2018 Stratton & Berkley 2011).

Dass sich der Schmerz auf sämtliche Bereiche des Lebens auswirken kann, wie z. B. auf Familie, Beruf, Sexualität, soziale Kontakte und andere Aktivitäten, ist naheliegend (Eriksen 2008, Pope 2015, Siedentopf & Sillem 2014). Die von vielen Frauen beim Geschlechtsverkehr empfundene Dyspareunie (Ameratunga 2017, Bryant 2016, Harrop-Griffiths 1988, Jones 2004c, Nasyrova 2011, Petrelluzzi 2012) kann z. T. bis hin zur manifesten Diagnose einer sexuellen Schmerzstörung („sexual pain disorder“) führen (siehe Abbildung 6) (Buster 2013).

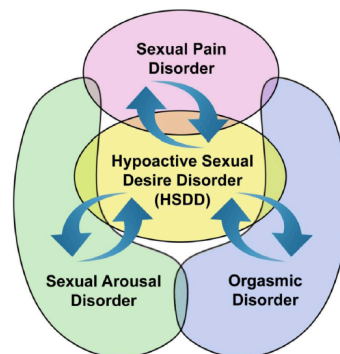


Abbildung 6: Sexuelle Dysfunktionen der Frau und deren Übergänge (Buster 2013)

Lethem et al. führte 1983 das ‚fear-avoidance model‘ (FAM) ein, um darzulegen, warum manche Menschen eher Schmerzen entwickeln und aufrechterhalten als andere. Dafür verantwortlich sind unterschiedliche emotionale und verhaltensbezogene Schmerzantworten. Dabei werden zwei Arten der Verarbeitung unterschieden: Zum einen die Gruppe mit wenig Angst, die sich Schmerzen stellt und sich von Verletzungen erholt. Zum anderen Menschen, die Schmerzen katastrophisieren, Angst haben und hypervigilant sind. Letzteres führt zu Vermeidungsverhalten, Funktionseinschränkungen und Behinderungen. Die schmerzbezogene Angst, Sorge und die Katastrophisierung erhöhen das Risiko für erneute Verletzungen und führen zur Aufrechterhaltung schmerzbedingter negativer Kognitionen und Verhaltensweisen. (Lethem 1983)

Eine übermäßige Schmerzwahrnehmung trägt so zur Persistenz chronischer Schmerzen bei. Menschen, die Schmerzen vermeiden, umgehen Aktivitäten und Situationen, die potenziell schmerzhaft sein könnten. Dadurch entstehen negative körperliche sowie psychologische Konsequenzen, wie z. B. Immobilität. Eine positive Reaktion auf Schmerzen hingegen bewirkt eine höhere Motivation, wieder zum Ausgangszustand zurückzukehren und führt zur Interpretation des Schmerzes als nur vorübergehenden Zustand (siehe Abbildung 7) (Alappattu 2011).

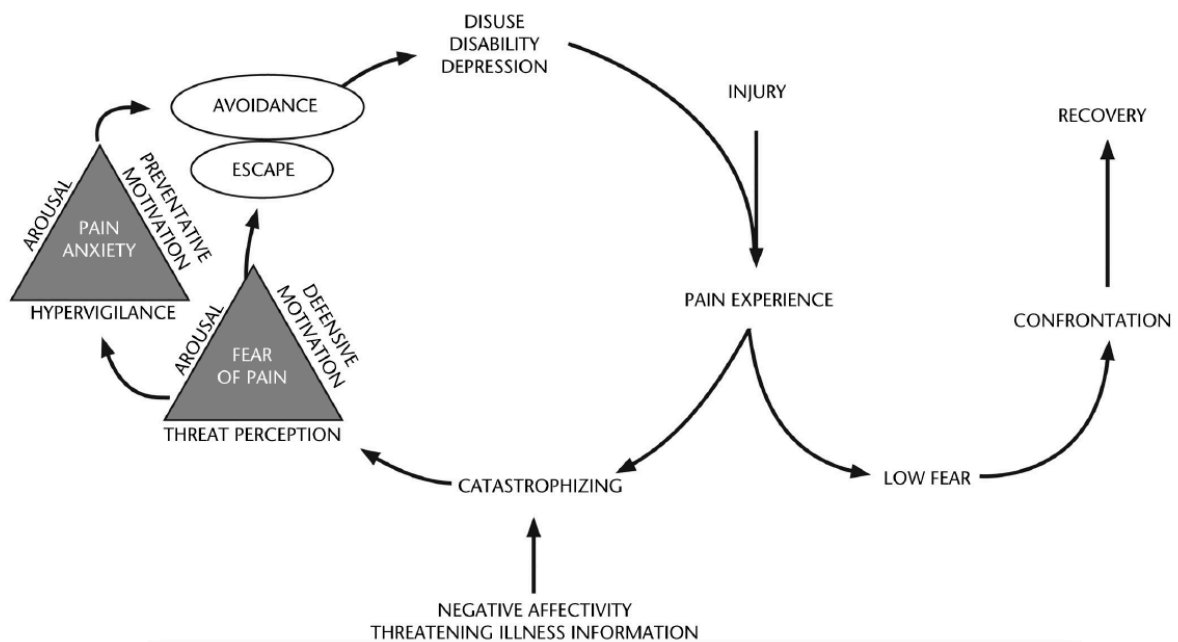


Abbildung 7: Psychologische Faktoren bei chronischen Unterbauchschmerzen bei Frauen (Alappattu 2011) (reproduziert nach Leeuw, M. 2007)

Bei „chronischen Schmerzsyndromen [...] [wird meist] nicht mehr zwischen psychogenen und somatogenen Schmerzen unterschieden“ (Beutel 2005). Es wird angenommen, dass „die psychische Reaktion und Verarbeitung einen entscheidenden Anteil bei dem multifaktoriellen Schmerzgeschehen darstellen“ und zudem durch Sensibilisierungen im zentralen Nervensystem ein Schmerzgedächtnis entsteht (Beutel 2005). Chronischer Schmerz kann einerseits als Abwehr- oder Bewältigungsmechanismus gedeutet werden, um sich vor schmerzhaften emotionsgeladenen Erinnerungen zu schützen. Andererseits kann Schmerz jedoch auch als Ausdrucksmöglichkeit chronischer psychologischer oder emotionaler Leiden interpretiert werden (Walker 1988, vgl. Vercellini 2009). In welchem Ausmaß chronische Unterbauchschmerzen durch eine nozizeptive Stimulation oder durch psychopathologische Mechanismen beeinflusst werden, ist nicht exakt differenzierbar (Harrop-Griffiths 1988). Hierbei ist von einem „sich selbst verstärkende[n] Kreislauf aus Schmerz, Angst und Anspannung“ (Brünahl 2014) auszugehen. Als Risikofaktoren für eine somatoforme Schmerzstörung gelten Stresserfahrungen in der Kindheit, v. a. emotionale Vernachlässigung, psychische Erkrankungen der Eltern, Armut und Gewalterfahrungen (Siedentopf & Sillem 2014). Ein Leben mit chronischen Schmerzen resultiert in kognitiven, emotionalen, verhaltensbezogenen, körperlichen und sozialen Konsequenzen, die persistieren und in einen sich selbst verstärkenden ‚Teufelskreis‘ münden können (siehe Abbildung 8) (Weijenborg 2009).

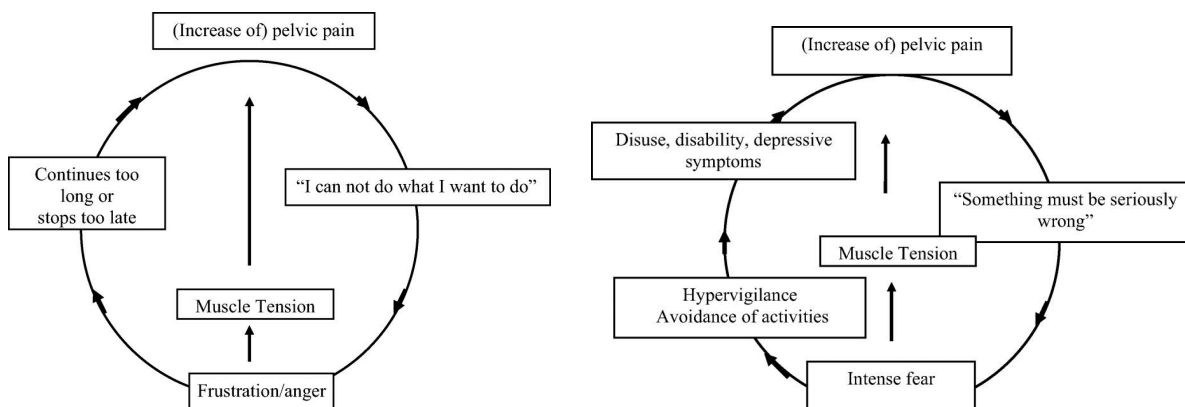


Abbildung 8: ‚Non accepting thoughts about pain‘ – ‚Anxious thoughts and avoidance behaviour‘ (Weijenborg 2009)

Pathophysiologisch gehen Liang et al. von einer irregulären Neurogenese innerhalb der Endometrioseläsionen aus, welche durch unterschiedliche Mechanismen entsteht (Liang 2018). Die invasiven Eigenschaften endometrialer Zellen werden durch Entzündungsmediatoren erleichtert und gefördert (Liang 2018). Endometrioseläsionen können in naheliegende Nerven einwachsen bzw. diese komprimieren und so zu einer starken Nervenreizung führen (Stratton

& Berkley 2011). So trägt die Invasion und Infiltration peripherer Nerven durch ektopes endometriotisches Gewebe zur Schmerzentstehung bei (Liang 2018). Dies erklärt aber nicht den Endometriose-bedingten Schmerz von Herden weitab des normalen Nervenverlaufs (Stratton & Berkley 2011). Möglicherweise kann sich ein lokaler Schmerzreiz nicht nur auf Nozizeptoren in der Nähe übertragen, sondern aufgrund einer neuronalen Invasion auch weit entfernt von der Endometrioseläsion auftreten (Liang 2018). Andererseits ist ein Einwachsen von Nervenfasern in endometriotische Läsionen möglich, was ähnlich dem Einsprossen von Blutgefäßen in Endometrioseherde durch molekulare Mechanismen und angiogenetische Faktoren, wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und dem Nervenwachstumsfaktor (NGF), ausgelöst werden kann (Stratton & Berkley 2011).

Liang et al. zeigten, dass die präoperativ erhobenen Schmerzwerte der Dysmenorrhoe, Dyspareunie und chronischer Unterbauchschmerzen unter Patientinnen mit histologisch bestätigter TIE bei den Fällen mit perineuraler Invasion (PNI(+)) signifikant erhöht sind im Vergleich zu Frauen ohne eine perineurale Invasion (PNI(-)) (siehe Abbildung 9) (Liang 2018).

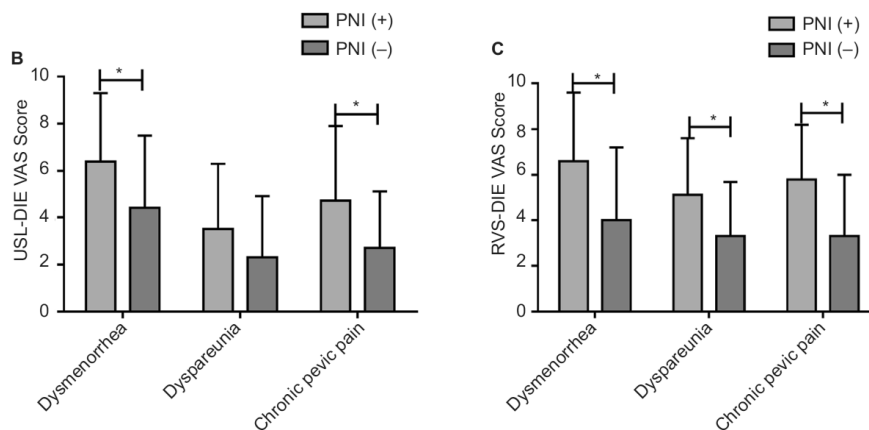


Abbildung 9: Präoperative VAS-Werte der Dysmenorrhoe, Dyspareunie und chronischer Unterbauchschmerzen – Vergleich zwischen PNI(+)- und PNI(-)-Patientinnen (Liang 2018)

Durch die Endometriose kommt es zudem zu strukturellen Veränderungen und einer unterschiedlichen Verteilung uteriner Nozizeptoren (Tokushige 2007). Bei Frauen mit Endometriose konnten vermehrt kleine demyelinisierte Nervenfasern, v. a. A $\delta$ - und C-Fasern sowie adrenerge und cholinerge Fasern, im Endometrium und Myometrium detektiert werden (Cozzolino 2019, Tokushige 2007). Darüber hinaus ließen sich höhere Konzentrationen der neuroaktiven Faktoren Neuropeptid Y, Substanz P und des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP) im Endometrium von Endometriosepatientinnen nachweisen (Tokushige 2007). Die erhöhte Dichte an sensorischen Leitungsbahnen und wachstumsstimulierenden Substanzen scheint eine wichtige Rolle bei der Schmerzentstehung im Rahmen der Endometrioseerkrankung zu spielen.

Zudem ist eine Deregulation des peripheren autonomen Nervensystems zu vermuten (Ferrero 2019). Inflammatorische Prozesse rufen eine erhöhte Produktion und Freisetzung von Neuropeptiden, wie z. B. Nervenwachstumsfaktor (NGF), und von Neurotransmittern, wie z. B. 5-Hydroxytryptophan (5-HT), hervor. Die somit verstärkte Aktivierung sensorischer Nervenfasern kann zu einer Sensibilisierung und einer übertriebenen Schmerzantwort auf nozizeptive Stimuli führen (Vercellini 2009). Auch zyklusbedingte Einblutungen der Endometrioseläsionen lösen eine chronische Entzündungsreaktion aus und fördern dadurch die Schmerzentstehung (Siedentopf & Sillem 2014). Der Entzündungsmarker Prostaglandin-E2 (PG-E2) scheint hierbei als Schmerzvermittler und -mediator eine bedeutende Rolle zu spielen (Yamanaka 2012).

### 1.3.5 Prostaglandin-E2 und die Rolle des Immunsystems

Die Entwicklung der Endometriose wird durch Störungen in der immunologischen Homöostase beeinflusst (Gazvani & Templeton 2002, Laganà 2015, Nasyrova 2011, Oral 1996, Wu 2010). Die bedeutende Rolle des Immunsystems bei der Entstehung der Endometriose zu untersuchen und genauere Erkenntnisse zu physiologischen und pathologischen Vorgängen und Mechanismen der endometrialen Schleimhaut zu erhalten, ist essentiell, um die Pathomechanismen der Endometriose weiter aufzuklären und besser verstehen zu können (Luisi 2015, Nasyrova 2011, Zhu 2018). Auszugehen ist von einer lokalen Entzündungsreaktion in der Bauchhöhle (Ferrero 2019, Oral 1996, Seeber 2008, Siedentopf & Sillem 2014, Stratton & Berkley 2011), die maßgeblich am Schmerzgeschehen beteiligt zu sein scheint (Stratton & Berkley 2011). Damit sich Endometriosezellen in der peritonealen Umgebung ansiedeln können, finden komplexe biologische Vorgänge statt: Die Apoptose sowie die Überwachung durch das Immunsystem müssen umgangen werden, das Gewebe muss in die intakte mesotheliale Oberfläche eindringen und dort schnell Zugang zum Gefäßsystem erlangen (Herington 2011). Sowohl immunologische Faktoren als auch eine verstärkte Angiogenese tragen vermutlich entscheidend zur Entstehung der Endometriose bei (Gazvani & Templeton 2002, Herington 2011, Oral 1996). Dabei werden durch die endometriosebedingte Entzündungsreaktion Immunzellen, v. a. Makrophagen, in die Bauchhöhle angezogen (Laganà 2015, Oral 1996, Wu 2010). Daraus resultiert eine mediatorvermittelte Vasodilatation und eine erhöhte Permeabilität der Gefäße, was wiederum zum verstärkten Austreten von Entzündungszellen führt (Herington 2011). Die Endometriose scheint jedoch nicht nur lokale, sondern auch systemische inflammatorische Prozesse hervorzurufen (Seeber 2008). Deshalb sind sowohl Veränderungen der Zusammensetzung der Bestandteile der Peritonealflüssigkeit als auch des Serums bei betroffenen Frauen anzunehmen (Oral 1996, Seeber 2008). Inflammatorische Marker, wie



z. B. Interleukine oder Wachstumsfaktoren, zeigen bei Endometriosepatientinnen Konzentrationsänderungen (Herington 2011, Seeber 2008). Bei betroffenen Frauen konnten zudem erhöhte Serumwerte an Immunglobulinen (IgG, IgA, IgM) und antiendometrialen Antikörpern festgestellt werden (Luisi 2015).

### ***Peritonealflüssigkeit***

Die Peritonealflüssigkeit ist ein dünner Flüssigkeitsfilm der Bauchhöhle, der vom Peritoneum als Plasmatranssudat oder als ovarielles Exsudat sezerniert wird, um die Oberfläche feucht zu halten und somit Reibungen zu verhindern (Gazvani & Templeton 2002, Oral 1996). Physiologisch beträgt das Volumen der freien Flüssigkeit im Bauchraum etwa 5-20 ml, wobei sich die Menge zyklusabhängig verändert und kurz nach der Ovulation am größten ist (Oral 1996). In der Peritonealflüssigkeit sind einige freie Zellen vorhanden, wozu neben Makrophagen und natürlichen Killerzellen auch Lymphozyten, Eosinophile, mesotheliale Zellen und Mastzellen (Gazvani & Templeton 2002, Oral 1996) und die von ihnen produzierten Zytokine, Interleukine etc. gehören (Stratton & Berkley 2011). Neben hohen Spiegeln zahlreicher Zytokine enthält die Peritonealflüssigkeit sowohl den Tumornekrosefaktors- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) als auch eine Vielzahl an Prostaglandinen (Herington 2011, Sharma 1994).

### ***Prostaglandin-E2***

PG-E2 scheint durch immunologische und molekulare Mechanismen an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Endometriose erheblich beteiligt zu sein und eine wichtige funktionale Rolle innezuhaben (Wu 2010). Als mögliche Quelle der Prostaglandine werden peritoneale Makrophagen, das Peritoneum selbst und die retrograde Menstruation angenommen (Dawood 1984). Bei Endometriosepatientinnen werden irreguläre Prostaglandinlevel vermutet, die zu einer gestörten Tubarmotilität und veränderten endometrialen Entwicklungen führen (Dawood 1984). Zahlreiche Studien untersuchten die Rolle von Prostaglandinen und deren Konzentrationen in der Peritonealflüssigkeit, wobei die Datenlage uneinheitliche Ergebnisse zeigt. Bereits 1984 verglichen Dawood et al. die Peritonealflüssigkeit des Douglasraums von Frauen mit Endometriose, Unterleibsentzündung (pelvic inflammatory disease), chronischen Unterbauchschmerzen und von gesunden Kontrollen hinsichtlich der Level der Prostaglandine PG-E2 und Prostaglandin-F2 $\alpha$  (PG-F2 $\alpha$ ) sowie der Konzentrationen von Thromboxan-B2 (Tx-B2) und 6-Ketoprostaglandin-F1 $\alpha$  (6-KF). Zwischen den einzelnen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der Prostaglandinkonzentrationen festgestellt werden. Die 6-KF-Level zeigten sich signifikant erhöht bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu den Kontrollen (siehe Abbildung 10) (Dawood 1984).

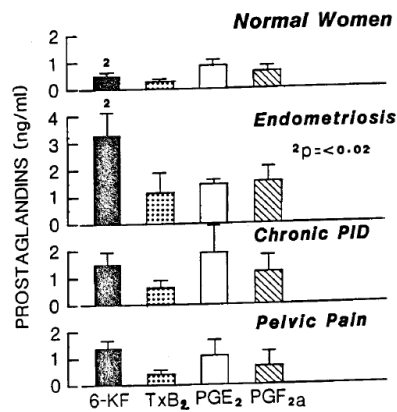


Abbildung 10: Durchschnittliche Konzentration von PG-E<sub>2</sub>, PG-F<sub>2</sub>α, 6-KF und Tx-B<sub>2</sub> in der Peritonealflüssigkeit von gesunden Kontrollen und Frauen mit Endometriose, chronischer Unterleibsentzündung oder Unterbauchschmerzen (Dawood 1984)

Auch Sharma et al. untersuchten die Konzentrationen der Prostaglandine PGF-2α und PG-E<sub>2</sub> in der Peritonealflüssigkeit des Douglas-Raums bei Frauen mit minimaler Endometriose (minimal stage) und endometriosefreien Kontrollen. Hier konnten signifikant niedrigere Konzentrationen an PG-E<sub>2</sub> und signifikant höhere an PG-F<sub>2</sub>α bei den Endometriosepatientinnen festgestellt werden (siehe Abbildung 11) (Sharma 1994).

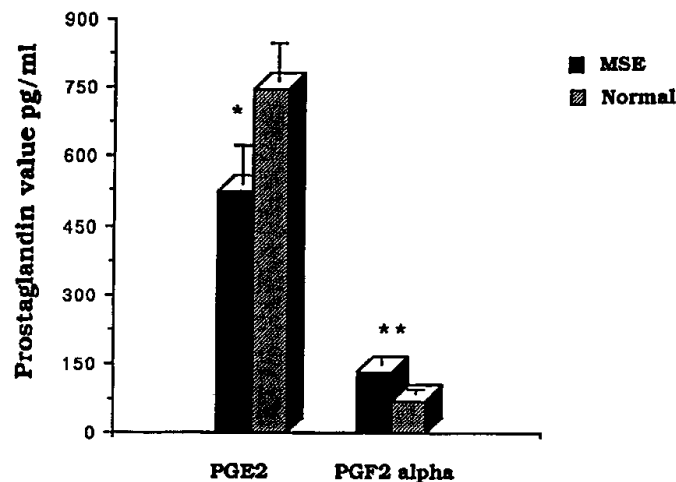


Abbildung 11: Prostaglandin-Spiegel in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit minimaler Endometriose und endometriosefreien Kontrollen (Sharma 1994)

Bei Prostaglandin-E<sub>2</sub> handelt es sich um einen Entzündungsmarker, der als Metabolit enzymatisch im Arachidonsäurestoffwechsel aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren entsteht (Attar &

Bulun 2006, Gazvani & Templeton 2002, Rakhila 2015, Wu 2010), wobei die Aktivität der Cyclooxygenase (COX) den limitierenden Schritt darstellt (Banu 2008, Wu 2010). Aus der Arachidonsäure entsteht durch die COX zuerst Prostaglandin-H<sub>2</sub> (PG-H<sub>2</sub>), woraus dann PG-E<sub>2</sub> und PG-F<sub>2</sub> $\alpha$  gebildet werden (Attar & Bulun 2006, Wu 2010). Dabei unterscheidet man zwei Unterformen der Cyclooxygenase: COX-1 und COX-2 (Attar & Bulun 2006). Die COX-2 ist physiologisch in einem Großteil der Gewebe nicht nachweisbar, kann aber schnell durch Zytokine, Endotoxine, proinflammatorische Faktoren, Tumorpromoter und Hormone induziert werden (Wu 2010). Eine Überexpression der COX-2 konnte in ektopen Endometrioseherden gezeigt werden, woraus vermutlich eine gesteigerte Produktion von PG-E<sub>2</sub> hervorgeht (siehe Abbildung 12) (Attar & Bulun 2006). Banu et al. bestätigten dies durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen von COX-2-Protein in ektopem im Vergleich zu eutopem Endometrium (Banu 2008). Darüber hinaus zeigte sich auch die COX-2-Proteinexpression in eutopem Endometrium von Endometriosepatientinnen höher als bei endometriosefreien Frauen (Banu 2008). Endometriosezellen produzierten außerdem signifikant mehr PG-E<sub>2</sub> als normale endometrioiden Zellen, wobei die PG-E<sub>2</sub>-Quantität mit dem Grad der COX-2-Proteinexpression positiv korrelierte (Banu 2008).

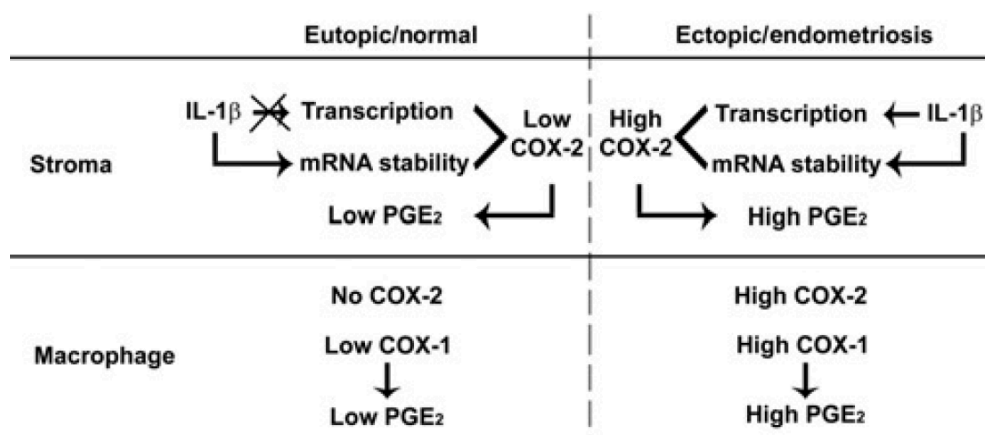


Abbildung 12: Ursprung und Konzentration von PG-E<sub>2</sub> in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit oder ohne Endometriose (Wu 2010)

Nach der Freisetzung von Prostaglandinen als Botenstoffe wirken diese lokal an den spezifischen Rezeptoren (Rakhila 2015). PG-E<sub>2</sub> ist in der Lage, über die Aktivierung der PG-E<sub>2</sub>-Rezeptoren EP2 und EP4 de novo autonom aus Cholesterin Östrogen zu synthetisieren (Wu 2010). Östrogene, Estron und Estradiol, werden physiologisch in verschiedenen Gewebe- und Zelltypen mithilfe des Enzyms Aromatase durch Konversion aus Androstendion und

Testosteron gebildet (Bulun 2002). Die Aromatase wird in ovariellen Granulosazellen, in placentären Synzytiotrophoblasten, im Fettgewebe, in dermalen Fibroblasten und im Gehirn exprimiert (Bulun 2002). Bei Frauen im reproduktiven Alter findet der Großteil der Östrogensynthese zyklisch in den Ovarien statt (Bulun 2002). Große Östrogenmengen können jedoch auch lokal in den Endometriosezellen aus Cholesterol hergestellt werden und intrakrin wirken (Attar & Bulun 2006, Bulun 2000). Endometrioseherde weisen alle regulatorischen Proteine auf, die zur de novo-Östrogensynthese notwendig sind (Attar & Bulun 2006). In endometriotischen Zellen sind der stimulierende Transkriptionsfaktor-1 (SF-1), das steroidogene akute Regulatorprotein (StAR) und die Aromatase deutlich hochreguliert (Attar & Bulun 2006). Das de novo in den Endometrioseherden synthetisierte Östrogen wirkt dann sowohl auto- als auch parakrin an stromalen und epithelialen Zellen der Endometrioseherde. So kann das ektope endometrioides Gewebe der Apoptose entgehen und sogar während der Menstruation und in der frühen Follikelphase unabhängig von der ovariellen Östrogenproduktion proliferieren (Wu 2010). Die endometrioiden Stromazellen sind daher zur zyklusunabhängigen Östrogenproduktion fähig, was das Überleben der ektopen Herde erklären könnte (Bulun 2002). Diese molekularen Mechanismen sind jedoch nur in ektopen Endometriosezellen betroffener Frauen und nicht in eutopen endometrialen Zellen endometriosefreier Frauen nachweisbar (Attar & Bulun 2006). PG-E2 verstärkt so die lokale endometriotische Östrogenproduktion und mindert darüber hinaus die phagozytische Aktivität von Makrophagen (Herington 2011). Die ungewöhnliche Produktion von Östrogen aufgrund der Stimulation durch PG-E2 führt über komplexe molekulare Mechanismen außerdem zu erhöhten Leveln des Fibroblastenwachstumsfaktors-9 (FGF-9), welcher wiederum die stromale Zellproliferation anregt (Wu 2010). Auch weitere Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise VEGF, werden durch PG-E2 stimuliert und bewirken sowohl eine verstärkte Angiogenese als auch eine gesteigerte zelluläre Proliferation (Wu 2010). Noble et al. identifizierten PG-E2 als bedeutendsten Induktor der Aromataseaktivität in endometrioiden stromalen Zellen: Durch die Gabe von PG-E2 zeigte sich diese 19- bis 44-fach gesteigert (Noble 1997). Die bei Endometriosepatientinnen erhöhten lokalen Östrogenkonzentrationen führen wiederum zur Induktion der COX-2-Aktivität. Dies führt folglich zu einer verstärkten PG-E2-Produktion, welche als positiver Feedbackmechanismus dann die Aromataseaktivität und somit die Östrogenproduktion anregt (siehe Abbildung 13) (Bulun 2002).

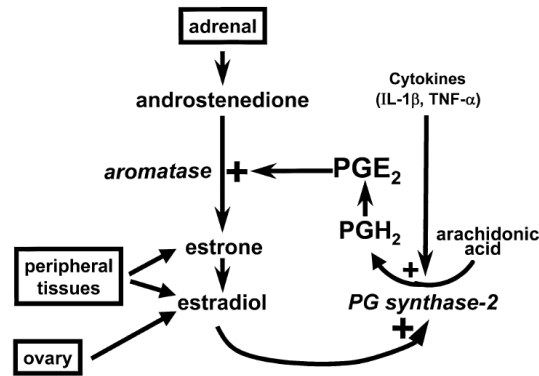


Abbildung 13: Östrogenherkunft in Endometrioseläsionen (Bulun 2002)

Innovative Studienansätze untersuchen den Effekt von selektiven COX-2-Inhibitoren auf das Wachstum von Endometrioseherden und deren mikrovaskulärer Versorgung. Ozawa et al. wiesen in einem experimentellen Mausmodell nach, dass die Gabe des selektiven COX-2-Inhibitors NS-398 bei Mäusen mit peritoneal implantiertem Endometrioma die Größe der Herde und die Gefäßdichte reduziert. Dies bestätigt die Annahme, dass von COX-2 gebildetes PG-E2 großen Einfluss auf die Blutversorgung und Erhaltung der Endometriose hat (Ozawa 2006). Die Inhibierung der COX-2 durch NS-398 konnte auch bei Banu et al. signifikant die endometrioiden epitheliale und stromale Zellproliferation, Migration und Invasion reduzieren, wobei sich die Effekte in den endometrioiden epithelialen Geweben sogar noch ausgeprägter zeigten als in den stromalen Zellen (Banu 2008). Auch Yamanaka et al. bestätigten den Effekt medikamentöser Therapieansätze auf die PG-E2-Produktion: Zellkulturen von Endometriosepatientinnen mit Schmerzen und/oder Infertilität zeigten eine signifikante Reduktion der PG-E2-Level nach Inkubation mit dem COX-2-Inhibitor Celex und dem Progesteron Dienogest (Yamanaka 2012). Da Östrogene sowohl das Wachstum der Endometriose als auch des eutopen Endometriums stimulieren, stellt die Minderung der Östrogensekretion durch Aromatase-Inhibitoren bereits einen experimentellen medikamentösen Therapieansatz dar (Bulun 2000). Sie blockieren zum einen direkt die lokale Aromataseaktivität in den endometriotischen Zellen und bewirken zum anderen durch die erniedrigten Östrogenlevel eine Hemmung der COX-2-Expression. Daraus folgt eine verminderte PG-E2-Produktion, sowie die Unterbrechung des positiven ‚feedback loops‘ (siehe oben) (Bulun 2000).

Neben der Regulierung der Produktion von PG-E2 kann auch die Expression von Prostaglandin-Rezeptoren und -Transportern beeinflusst werden. In mehreren Studien wurden deshalb PG-E2-Rezeptoren (EP1, EP2, EP3 und EP4) und deren Rolle in der Pathogenese der Endometriose erforscht (Rakhila 2015, Zhu 2018). Zhu et al. stellten große Unterschiede in der Expression der PG-E2-Rezeptoren in gesundem Endometrium von Kontrollpatientinnen und

pathologischem Endometrium von Patientinnen mit ovarieller Endometriose oder Endometriomkarzinom fest (Zhu 2018). Der EP1-Rezeptor konnte im Epithel von endometriotischem Gewebe im Vergleich zu gesundem Endometrium oder Tumorgewebe verstärkt nachgewiesen werden, weshalb eine höhere Expression des PG-E2-Rezeptors EP1 womöglich an der Pathogenese der Endometriose beteiligt ist (Zhu 2018).

Rakhila et al. hingegen konnten keine verstärkte Expression der PG-E2-Rezeptoren EP1 und EP2 bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen nachweisen. Zudem zeigte sich auch keine unterschiedlich starke Ausprägung der Rezeptoren zwischen eutopem und ektopem Endometrium von Endometriosepatientinnen. Jedoch ließ sich eine signifikant stärkere Exprimierung der EP3- und EP4-Rezeptoren in ektopem endometrialem Gewebe der Endometriosepatientinnen detektieren (siehe Abbildung 14). Auch die Prostaglandintransporter ‚Prostaglandin Transporter‘ (PGT) und ‚multidrug resistance-associated protein 4‘ (MRP4) konnten signifikant erhöht in ektopem Endometrium aller vier Endometriosestadien gezeigt werden (siehe Abbildung 15). Rakhila et al. bestätigten somit, dass Endometriose-bedingte Veränderungen auch auf der Ebene der Zelloberfläche und der Transporter stattfinden und die PG-E2-Aktivität beeinflussen. (Rakhila 2015)

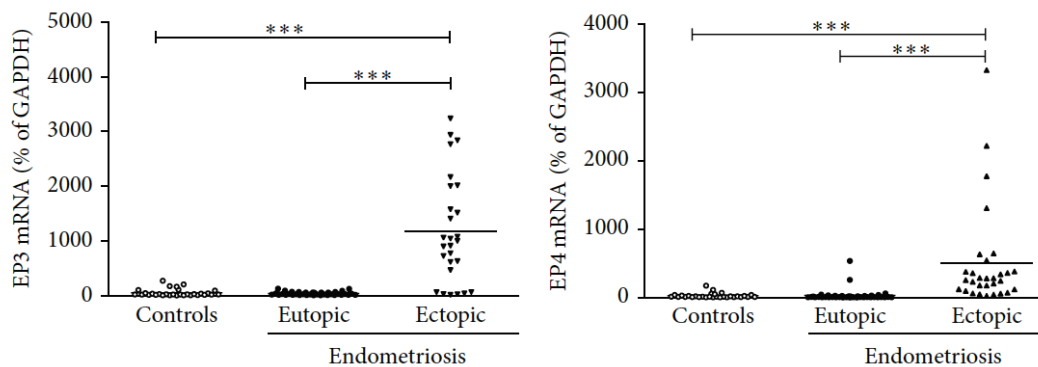


Abbildung 14: Expression der PG-E2-Rezeptoren EP3 und EP4 (Rakhila 2015)

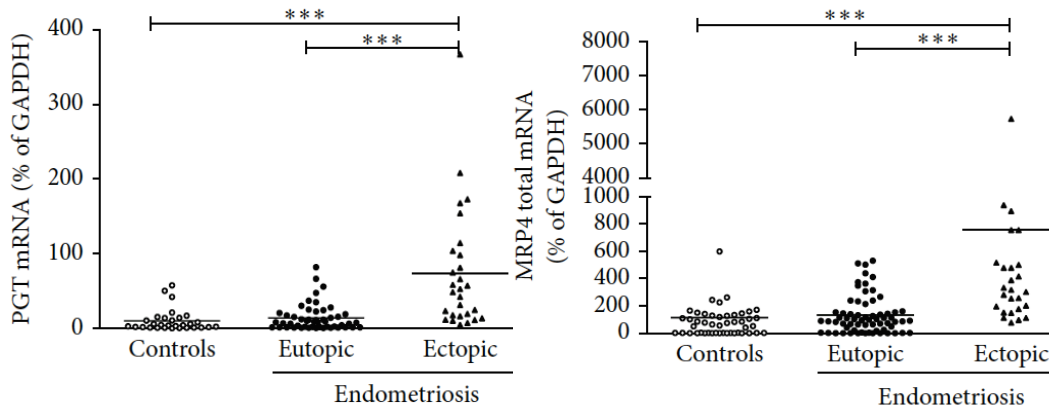


Abbildung 15: Expression des PG-E2-Transporters PGT und MRP4 (Rakhila 2015)

Lee et al. untersuchten in einem In-vitro-Modell die Auswirkungen der pharmakologischen selektiven Hemmung der PG-E2-Rezeptoren EP2 und EP4 auf die Proliferation endometriotischer Zellen. Es zeigte sich eine signifikante dosisabhängige Abnahme der Proliferation epithelialer 12-Z- und stromaler 22-B-Endometriosezellen (siehe Abbildung 16), was auf eine rezeptorvermittelte Unterdrückung intrazellulärer Signalwege hindeutet. Bei Kombination der Supprimierung beider Rezeptortypen führte dies sogar zu einem additiven Effekt mit einem Wachstumsrückgang von bis zu 88 %. Verursacht wird dies vermutlich auf molekularer Ebene durch die Regulation spezifischer Zykline und Zyklin-abhängiger Kinasen im Zellzyklus. (Lee 2010)

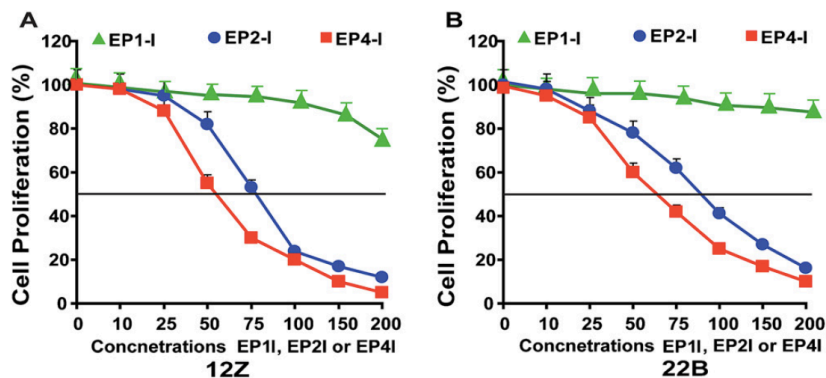


Abbildung 16: Effekte der Hemmung von EP1-, EP2- und EP4-Rezeptoren auf die Proliferation endometriotischer epithelialer 12-Z- und stromaler 22-B-Zellen (Lee 2010)

Die selektive Hemmung von EP2- und EP4-Prostaglandin-E2-Rezeptoren führte hier jedoch nicht zu einer Wachstumsabnahme in eutopen endometrialen Zellen. Außerdem produzierten die endometrialen Zellen kein PG-E2, im Gegensatz zu den endometriotischen 12-Z- und

22-B-Zellen. Dies legt nahe, dass nur ektope endometriotische Zellen für ihre Proliferation stark von der über die Rezeptorsubtypen EP2- und EP4-vermittelten PG-E2-Signalweiterleitung abhängig sind. (Lee 2010)

PG-E2 wird gemäß der aktuellen Studienlage somit als eine relevante Einflussgröße der physiologischen und pathologischen Vorgänge der endometrialen Schleimhaut bewertet und deshalb eine bedeutende Rolle von PG-E2 bei der Entstehung der Endometriose angenommen (Attar & Bulun 2006, Banu 2008, Bulun 2000 & 2002, Gazvani & Templeton 2002, Lee 2010, Noble 1997, Ozawa 2006, Rakhila 2015, Yamanaka 2012, Zhu 2018).

### **Weitere Mediatoren**

#### *Lymphozyten*

Bei Endometriosepatientinnen ließen sich veränderte Zusammensetzungen der Subpopulationen der peripheren Blutlymphozyten, v. a. eine Betonung der Th1-Zellfraktion, nachweisen. Dies spiegelte sich in einer signifikanten Reduktion der CD-8-positiven T-Lymphozyten und einem erhöhten Anteil CD4-positiver T-Helferzellen wider. (Nasyrova 2011)

#### *Zytokine*

Zytokine üben eine Vielzahl biologischer Effekte auf zahlreiche Zelltypen aus: Sie führen zur Proliferation und Differenzierung von Immunzellen, induzieren die Freisetzung von Hormonen, Enzymen und von Akute Phase Proteinen; sie regulieren die Immunglobulinsekretion, fördern zytotoxische Prozesse und bewirken die Chemotaxis sowie angiogenetische Effekte (Gazvani & Templeton 2002, Herington 2011, Oral 1996). Außerdem dienen sie als zentrale Mediatoren der interzellulären Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem endokrinologischen System (Herington 2011). Bei chronischen Schmerzen treten Veränderungen der Zytokinproduktion auf, was zur Dominanz proinflammatorischer Zytokine führt (Stratton & Berkley 2011). Zytokine beeinflussen die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen und tragen so durch eine erhöhte Konzentration von Interleukinen, v. a. IL-6 und IL-10, bei Patientinnen mit Endometriose zu einer gestörten Immunregulation bei (Gazvani & Templeton 2002). Zudem stimulieren Interleukine nicht nur die Prostaglandinsynthese, sondern auch Fibroblasten, was zur vermehrten Kollagenablagerung und zur Entstehung von Adhäsionen und Fibrosierungen bei Endometriosepatientinnen führt (Gazvani & Templeton 2002). Bei Endometriosepatientinnen zeigte sich zudem eine Überexpression von Kollagenen und Glykoproteinen, v. a. in ektopen Lokalisationen (Irungu 2019). Der Wachstumsfaktor VEGF konnte bei Endometriosepatientinnen in endometrialen und ektopen Gewebeproben signifikant erhöht nachgewiesen werden,



was auf eine Begünstigung der Implantation von Endometriosezellen durch VEGF hindeutet (Irungu 2019).

Hou et al. analysierten 78 Zytokine in der Peritonealflüssigkeit von Endometriospatientinnen und endometriosefreien Kontrollen: Im Gegensatz zu anderen Studien konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede der Zytokine IL-1, -6, -8, -10, -12 oder des TNF- $\alpha$  festgestellt werden. Den deutlichsten Anstieg bei Patientinnen mit Endometriose zeigten die Zytokine Activin A, Activin B und Activin RII sowie IL-17 und Beta-Defensin-1 (BD-1). Im Vergleich zu endometriosefreien Frauen zeigten sich die größten Unterschiede bei der Expression der Zytokine Activin A und des Nervenwachstumsfaktors- $\beta$  (NGF- $\beta$ ). Die nachgewiesene Erhöhung des  $\beta$ -NGF deutet auf eine dadurch bedingte mögliche Amplifizierung Endometriose-assoziiertes Schmerzes hin. (Hou 2009)

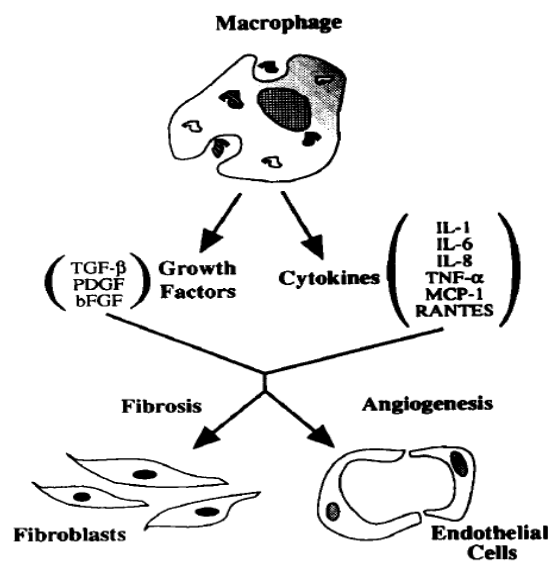
Das diagnostische Potential eines vielversprechenden Sets an Inflammationsmarkern für die Diagnostik der Endometriose testeten Seeber et al.: Dabei zeigten sich im Serum der Tumormarker CA-125 und Leptin in der Endometriosegruppe im Vergleich zu den endometriosefreien Kontrollen signifikant erhöht. Die Kombination aus CA-125, Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 (MCP-1) und Leptin konnte mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 49 % am genauesten die beiden Gruppen unterscheiden. Obwohl keiner der Marker alleine gute diagnostische Eigenschaften gezeigt hat, kann ein Panel aus verschiedenen Zytokinen in Kombination mit dem Tumormarker CA-125 durchaus experimentell zur Diagnostik der Endometriose eingesetzt werden. (Seeber 2008)

Bei Endometriosepatientinnen können erhöhte proinflammatorische Zytokine möglicherweise auch das psychische Wohlbefinden beeinflussen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Schwere depressiver Symptome sowie der Angstwerte mit den Serumspiegeln der Interleukine IL-2 und IL- $\beta$  sowie des Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Nasyrova 2011). Zeitgleich mit einem Abfall der IL-1-Werte ließ sich bei Endometriosepatientinnen eine Besserung der depressiven Episode zeigen, was auf einen positiven, ggf. protektiven, mentalen Effekt niedrigerer IL-1-Level hinweist (Silva 2015).

Auch im Tiermodell wurden bei estrogen receptor  $\alpha$  (ER) Wildtyp-Mäusen und Knockout-Mäusen ohne ER nach dem Transfer von uterinem Gewebe in die Bauchhöhle, ähnlich wie in der Peritonealflüssigkeit von Endometriosepatientinnen, erhöhte Mengen an neutrophilen Zellen, Makrophagen, natürlichen Killerzellen sowie erhöhte Level an IL-6, VEGF, G-CSF, MCP-1 und anderer Zytokine und Chemokine nachgewiesen (Burns 2017).

*Makrophagen*

Makrophagen kommen bei Patientinnen mit Endometriose gehäuft vor und zeigen zudem eine stärkere Aktivierung (Wu 2010). Einmal stimuliert, setzen sie sowohl Zytokine, Prostaglandine, Komplementfaktoren und Wachstumsfaktoren als auch hydrolytische Enzyme frei (siehe Abbildung 17) und können rote Blutzellen sowie beschädigte Gewebefragmente entfernen - bei gesunden Frauen vermutlich auch Endometriosezellen (Gazvani & Templeton 2002, Herington 2011, Oral 1996). Makrophagen setzen zudem Zelladhäsionsmoleküle und lösliche Faktoren frei, die die Anlagerung der Endometriosezellen begünstigen (Gazvani & Templeton 2002). Weshalb Zellen endometrioiden Gewebes bei manchen Frauen zur Entstehung der Endometriose führen und bei anderen nicht, ist nach wie vor unklar. Möglicherweise ist entweder die Menge des anfallenden endometrioiden Gewebes zu groß oder die Kapazität zur Reinigung durch intraabdominale Zellen, z. B. durch Makrophagen, eingeschränkt (Gazvani & Templeton 2002, Herington 2011, Oral 1996). Eine unzureichende Phagozytose, vermutlich bedingt durch die Herunterregulierung von Matrixmetalloproteinasen und Scavenger-Rezeptoren, wird in der Pathogenese der Endometriose angenommen und soll die Implantation und anschließende Proliferation der Endometrioseherde ermöglichen (Wu 2010).



*Abbildung 17: Rolle von Makrophagen und deren Mediatoren bei der Pathogenese der Endometriose (Oral 1996)*

### Magnesium

Der exakte Zusammenhang zwischen einer chronischen Erkrankung, wie der Endometriose, und dem Magnesiumstoffwechsel ist unklar und bisher kaum wissenschaftlich erforscht. Bei endometriosefreien Kontrollen zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen präoperativen morgendlichen Angstwerten und den Magnesium-Konzentrationen in der intraoperativ gewonnen Peritonealflüssigkeit. Da diese Korrelation bei Endometriosepatientinnen nicht feststellbar war, kann eine mögliche eventuelle systemische Störung des Magnesiumtransports in Betracht gezogen werden, die durch endometriosebedingte hormonelle, metabolische und immunologische Veränderungen verursacht sein könnte. (Garalejic 2010)

### Cortisol

Viele entzündliche Erkrankungen werden durch Stress ausgelöst oder aggraviert, wobei Stresshormone, wie ‚Corticotropin-releasing Hormone‘ (CRH) und Cortisol, eine zentrale Rolle spielen. Im Gegensatz zu den eher pro-inflammatorischen Effekten von CRH wird Cortisol eine anti-inflammatorische Wirkung zugeschrieben. Mittels der ‚mind-body‘-Therapie konnte bei Frauen mit Endometriose und chronischen Unterbauchschmerzen nach einer 10-wöchigen Behandlungsphase eine signifikante Reduktion der Stresswerte und signifikante Erhöhung der morgendlichen Speichel-Cortisolwerte erzielt werden (siehe Abbildung 18). Dieser Anstieg legt einen Effekt der Therapie auf die Aktivität der hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Achse nahe. Die folglich gesteigerte anti-inflammatorische Wirkung reduziert Entzündungsvorgänge und kann sich positiv auf endometriosebedingte Beschwerden auswirken. (Petrelluzzi 2012)

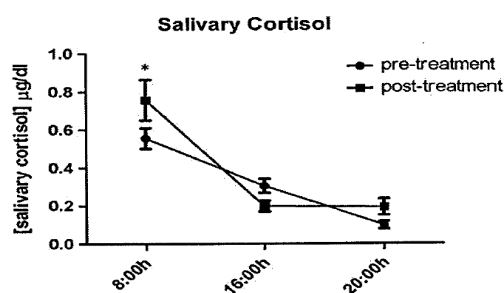


Abbildung 18: Prä- und postinterventionelle Speichel-Cortisollevel bei Frauen mit Endometriose und Unterbauchschmerzen (Petrelluzzi 2012)

## 1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Diese Arbeit behandelt die Zusammenhänge von Endometrioseausprägung, Intensität und Qualität von (Unterbauch-)Schmerzen, Auftreten von psychischen Symptomen sowie die Beeinflussung durch soziale Faktoren. Zudem wird die Bedeutung des Prostaglandin-E2 (PG-E2) bei Endometriosepatientinnen untersucht. Es handelt es sich um eine hypothesengenerierende Pilotstudie. Eine Vielzahl von Inflammationsmediatoren kann zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Endometriose und eines begünstigenden Milieus beitragen. Die Studienlage deutet darauf hin, dass Prostaglandine eine bedeutende Rolle bei der Regulation physiologischer und pathologischer Abläufe der endometrialen Schleimhaut spielen, vor allem im Rahmen der Endometrioseentstehung. Daher untersucht der perioperative Teil der Studie die PG-E2-Konzentrationen der Douglasflüssigkeit von Patientinnen mit und ohne Endometriose. Aufgrund der schwierigen und häufig sehr langwierigen Diagnosestellung besteht zudem dringender Bedarf an einem nicht-invasiven Marker, wofür u. a. auch PG-E2 diskutiert wird. In Anbetracht der vielfältigen Effekte des PG-E2 auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Endometriose, werden im Folgenden die Zusammenhänge mit psychischen Symptomen, der Lebensqualität der Patientinnen, der Schmerzen und der Endometrioseausprägung erforscht. Inwiefern sich psychische und somatische Beschwerden nach einem laparoskopischen Eingriff verändern bzw. abhängig von der Diagnose unterscheiden, ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Studie. Obwohl psychosomatische Zusammenhänge und die affektiven Auswirkungen der Endometriose vielfach erforscht wurden, zeigen widersprüchliche Ergebnisse, dass die Folgen der Erkrankung heterogen sind und zahlreiche Lebensbereiche umfassen. Inwieweit Schmerzen, die Lebensqualität, die Ausprägung der Endometrioseerkrankung und die Stimmung korrelieren, wird analysiert. Ebenso wird der Frage nachgegangen, ob, und wenn ja, in welchem Maße, eine Partnerschaft, deren Qualität und das jeweilige Wohlbefinden von der Endometriose beeinflusst werden. Zusammenfassend behandelt die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

Beeinflusst die Ausprägung von Endometriose Schmerzen, Lebensqualität, Affekt, Partnerschaft und sozioökonomischen Status von Frauen? Gibt es bei diesen Parametern signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit Endometriose und Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen anderer Ursache?

Gibt es eine Korrelation zwischen intraabdominalem PG-E2-Spiegel, Endometriose-Stadium und Schmerzen. Unterscheiden sich die PG-E2-Konzentrationen zwischen Patientinnen der Fall- und der Kontrollgruppe? Verändert eine operative oder medikamentöse Therapie Schmerzen, Lebensqualität, Affekt, Partnerschaft und sozioökonomischen Status? Welche Rolle spielt dabei die Wahl der postoperativ empfohlenen hormonellen Therapie?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Zielgrößen

Die Zielgrößen der durchgeführten Pilotstudie setzen sich aus verschiedenen Teilbereichen zusammen. In beiden Studienteilen, sowohl in der postoperativen Kohorte mit histologisch bestätigter Endometriose nach einer operativen Intervention als auch in der prospektiven perioperativen Kohorte der Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen aufgrund von Endometriose bzw. anderen Schmerzursachen, wurden soziodemographische Parameter erhoben. Neben den persönlichen Daten, wie dem Alter und der Nationalität, wurden auch der Familienstand, das Bestehen einer Partnerschaft, die Anzahl der im Haushalt lebenden Personen, der höchste erreichte Schulabschluss und der Status der Erwerbstätigkeit abgefragt. Außerdem erhob die Studie die Zahl der Kinder, die eigene Einschätzung der wirtschaftlichen Situation und das monatliche Netto-Einkommen des Haushaltes. Des Weiteren wurde die aktuelle Einnahme hormoneller Medikation (und wenn ja, welcher) ermittelt, um eine mögliche Beeinflussung der Symptomatik und Krankheitsausprägung untersuchen zu können. Der dritte und größte Bereich bestand aus einem vierteiligen Fragebogen-Set, welches in Kooperation mit der Abteilung für Psychosomatik ausgearbeitet wurde. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen unter konstanten Studienbedingungen im Kliniksetting ausgefüllt. Beginnend evaluierte der ‚30-Items Endometriosis Health Profile‘ (EHP-30) den endometriosespezifischen Gesundheitszustand anhand eines Gesamtwerts und der Einzelwerte der fünf Subskalen. Diese erfassten im Einzelnen die Schmerzen (pain), das Gefühl von Kontroll- und Machtlosigkeit (controll- & powerlessness), das seelische Wohlbefinden (emotional well-being), den sozialen Rückhalt (social support) sowie das Selbstbild und Selbstverständnis (self-image). Im Anschluss erfolgte die Bewertung der Stimmung und des Affekts sowie der psychischen Symptome mithilfe der ‚Hospital Anxiety and Depression Scale‘ (HADS) und seiner beiden Subskalen für Depression und Angst. Die Qualität der Partnerschaft und die Auswirkungen auf eine Beziehung wurden mithilfe der ‚Dyadic Adjustment Scale Short Form‘ (DAS-12) beurteilt. Abschließend wurde anhand der ‚Visual Analogue Scale‘ (VAS) das aktuell bestehende Schmerzniveau bestimmt.

Zusätzlich berücksichtigte die Studie die histologischen Ergebnisse und die Operationsberichte, um eine Zuordnung zu Fall- und Kontrollgruppe vorzunehmen und das Endometriosestadium anhand der Lokalisation und der Ausprägung mit der revidierten Klassifikation der ‚American Society for Reproductive Medicine‘ (rASRM) oder der Enzianklassifikation einzuteilen (siehe Kapitel 2.4).

Im perioperativen Teil der Studie wurde zudem der Gehalt an Prostaglandin-E2 in der Douglas-Flüssigkeit bestimmt. Dazu wurde intraoperativ entweder direkt die freie peritoneale Flüssigkeit abpunktiert oder, bei Fehlen von freier Flüssigkeit, die Bauchhöhle mit Natriumchlorid gespült und anschließend die Spülflüssigkeit abgezogen. Aufgrund unterschiedlicher (intra-)operativer und organisatorischer Settings konnte nicht immer die gleiche Menge Spülflüssigkeit verwendet werden. Auch die Quantität der abgezogenen Spülflüssigkeit bzw. freien Flüssigkeit aus dem Douglasraum differierte in den einzelnen Proben. Die Proben wurden bei -80° Celsius aufbewahrt und später der ‚Prostaglandin-E2-Enzyme-linked Immunosorbent Assay‘ (PG-E2-ELISA) durchgeführt.

### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Pilotstudie eingeschlossen wurden volljährige prämenopausale Frauen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar in der gynäkologischen Poliklinik bzw. im Endometriosezentrum in Behandlung waren. Die Patientinnen mussten der Teilnahme schriftlich zustimmen.

Ausgeschlossen wurden Frauen mit chronischen Schmerzen in anderen Körperregionen (z. B. Rücken, Gelenke etc.), Patientinnen mit malignen Erkrankungen oder manifesten psychiatrischen Diagnosen, Frauen mit fehlender Einwilligungsfähigkeit oder unzureichenden Deutschkenntnissen, sowie Probandinnen mit Kontraindikationen gegen eine Operation (z.B. schwere kardiovaskuläre oder pulmonologische Vorerkrankungen).

Im postoperativen Studienteil erfolgte die Rekrutierung der Probandinnen aus dem Patientinnenpool des Endometriosezentrums der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Die Studienteilnehmerinnen hatten sich bereits vor der Studie einer Laparoskopie unterzogen, bei der eine Endometriose histologisch bestätigt wurde. Der Eingriff fand entweder zur Abklärung von chronischen Unterbauchschmerzen bei Verdacht auf Endometriose, im Rahmen einer Infertilitätsabklärung oder aufgrund eines auffälligen gynäkologischen bzw. sonographischen Untersuchungsergebnisses statt.

## 2.2 Methodik und Durchführung

### 2.2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München (München, Deutschland) positiv beraten (Zeichen 452/17S).

### 2.2.2 Studienstruktur

Die Datenerhebung der beobachtenden Pilotstudie fand monozentrisch in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Der PG-E2-ELISA wurde im zugehörigen Labor der Klinischen Forschergruppe der Frauenklinik ausgeführt.

### 2.2.3 Screening und Rekrutierung

Im Rahmen der Vorstellung und Behandlung in der Endometriose- und Kinderwunschsprechstunde in der Ambulanz der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar wurden Patientinnen, die unter chronischen oder zyklusassoziierten Unterbauchschmerzen leiden, auf die Erfüllung der Einschlusskriterien gescreent und erhielten ggf. Informationen über die Studie. Die Information und Aufklärung über den perioperativen Studienteil erfolgt bei der Erstvorstellung mit Indikation zur Operation, die Aufklärung für den postoperativen Studienteil im Rahmen von Kontroll- beziehungsweise Nachsorgeterminen in der Endometriose- und Kinderwunschsprechstunde der Poliklinik. Alle Informationen wurden den Patientinnen schriftlich ausgehändigt und eine weitere zusätzliche telefonische Beratung bei Rückfragen jederzeit angeboten. Alle Studienteilnehmerinnen gaben ihre schriftliche Einwilligung.

### 2.2.4 Ablauf der Studie

Mithilfe eines Sets aus vier Fragebögen fand die Erhebung der Daten mehrmals zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienablauf (siehe unten) statt. Dabei wurden der Endometriose-assoziierte Gesundheitszustand mithilfe des EHP-30, das Schmerzempfinden durch die VAS, die Qualität der Partnerschaftsbeziehung mit der DAS-12 sowie die Stimmung beziehungsweise auftretende Ängste und Affektveränderungen mithilfe der HADS abgefragt.

Des Weiteren wurden allgemeine soziodemographische Parameter sowie die gegebenenfalls bestehende aktuelle Einnahme einer hormonellen Medikation erfasst. Dabei benötigten die Patientinnen, je nach Lesegeschwindigkeit und individuellem Reflektionsbedürfnis, etwa 15-20 Minuten zum Ausfüllen der Fragebögen.

#### *Ablauf des postoperativen Studienteils*

Im postoperativen Studienteil wurden Patientinnen des Endometriosezentrums telefonisch kontaktiert, die sich im Jahr 2017 oder 2018 einer Laparoskopie zur Abklärung von Endometriose oder anderen auffälligen Befunden unterzogen hatten und bei denen sich histologisch eine Endometriose bestätigt hatte. Nach ausführlicher persönlicher oder telefonischer Information und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen erhielten diese im Klinikum rechts der Isar die auszufüllenden Fragebögen entweder im Rahmen eines Nachsorge- bzw. Kontrolltermins oder bei einem persönlichen zur Datenerhebung vereinbartem Termin. Da möglichst konstante und kontrollierte Studienbedingungen herrschen sollten, wurden die Fragebögen weder postalisch noch elektronisch an die Studienteilnehmerinnen versandt, sondern von diesen nur im Setting des Universitätsklinikums unter konstanten Bedingungen vor Ort ausgefüllt. Im Rahmen des Studientermins erfolgte vorab erneut das Angebot zur Klärung gegebenenfalls noch offener Fragen. Danach füllten die Patientinnen in Ruhe ohne Beisein eines Studienbeteiligten das Fragebogen-Set aus.

#### *Ablauf des perioperativen Studienteils*

Patientinnen, bei denen eine Laparoskopie geplant wurde, wurden im Rahmen der präoperativen Sprechstunden-Besuche für den perioperativen Studienteil rekrutiert. Hierbei diente der operative Eingriff entweder zur Klärung der Schmerzursache bei Verdacht auf Endometriose oder sollte bei Patientinnen erfolgen, bei denen beispielsweise wegen unerfüllten Kinderwunsches oder zur Abklärung auffälliger Untersuchungsbefunde, z.B. ovarieller Zysten, eine Laparoskopie notwendig war. Vor dem laparoskopischen Eingriff fand meist etwa 2-4 Wochen präoperativ die erste Datenerhebung statt, die aus der Erhebung der soziodemographischen Daten und den vier Fragebögen bestand.

Bei der klinisch indizierten Laparoskopie entnahm dann, falls intraoperativ endometriosetypische Läsionen vorlagen, das Operationsteam Probeexzisionen aus dem Bauchraum und dokumentierte zudem die Lokalisation, Größe und Infiltrationstiefe. Anhand dieser histologischen Befunde erfolgte die Einteilung entsprechend der gängigen klinischen Klassifikationssysteme der Endometriose nach rASRM bzw. ENZIAN. Bestehende Herde und gegebenenfalls vorhandene Verwachsungen wurden minimalinvasiv entfernt bzw. koaguliert. Die Laparoskopie wurde, falls möglich, in der ersten Zyklushälfte durchgeführt.



Bei Patientinnen mit anderen, die Unterbauchschmerzen erklärenden, intraoperativen Befunden wurden die medizinisch notwendigen operativen Maßnahmen zur Ursachenbehebung durchgeführt und im Anschluss an den minimalinvasiven Eingriff ggf. eine entsprechende weitere Therapie begonnen.

Die im Zuge der medizinisch indizierten Operation entnommene Flüssigkeit aus dem Douglas-Raum wurde auf das Vorliegen des Entzündungsmarkers Prostaglandin-E2 untersucht. Dabei wurde intraabdominell gegebenenfalls vorhandene freie Peritonealflüssigkeit abpunktiert. Danach wurde der Douglas-Raum mit Natriumchlorid gespült und die Spülflüssigkeit zur Analyse entnommen. Da physiologisch nicht immer freie Flüssigkeit im Douglas-Raum vorliegt, war die Probengewinnung zum Teil nur nach der Spülung möglich. Die Prostaglandin-E2-Bestimmung der Proben fand mittels ELISA-Test im Labor der Klinischen Forschergruppe der Frauenklinik statt.

Nach Abklingen der postoperativen Schmerzen, also mindestens zwei Wochen nach dem laparoskopischen Eingriff, erfolgte im Rahmen der standardmäßigen Nachuntersuchung erneut eine Datenerhebung, um Symptomveränderungen und ggf. vorhandene Beschwerden zu erfassen und zu beurteilen. Im Rahmen des Follow-ups fanden bei weiteren Routinekontrollterminen drei und sechs Monate nach dem Eingriff wiederum Datenerhebungen statt, wenn sich die Patientinnen zur weiteren Betreuung in der Sprechstunde vorstellten. Da so häufige Nachsorgetermine bei gutem postoperativem Ergebnis und bestenfalls erzielter Beschwerdefreiheit der Patientinnen nicht zwingend notwendig sind und meist mit einem großen zeitlichen und organisatorischen Aufwand für die Patientinnen verbunden sind, konnten diese Termine nur zum Teil im Klinikum rechts der Isar stattfinden.

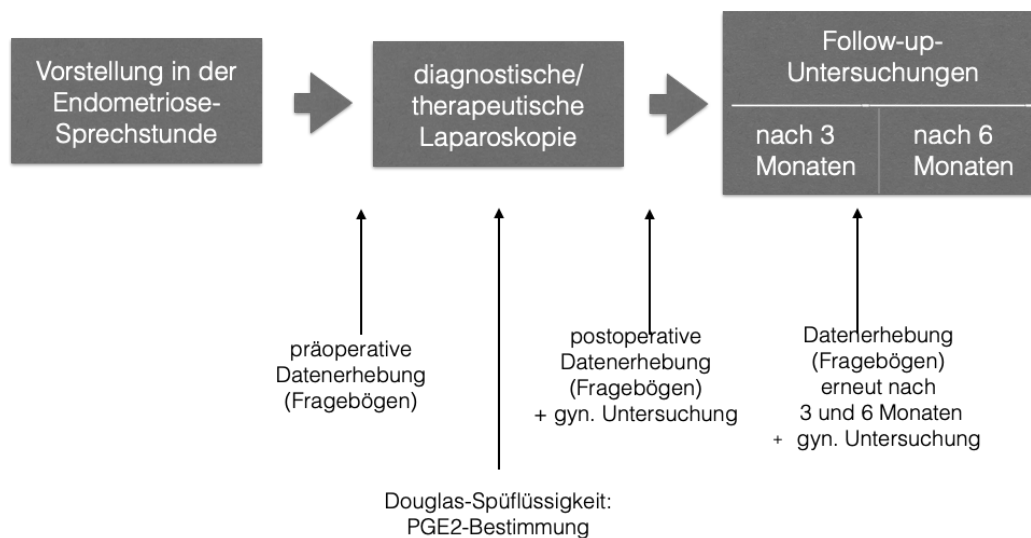


Abbildung 19: Ablauf für die Studienteilnehmer des perioperativen Teils (eigene Darstellung)

## 2.2.5 Patientinneninformation nach Studienabschluss

Bei bestehendem Interesse der Studienteilnehmerinnen wurden diese nach Abschluss der Studie postalisch über die dank ihrer Mitarbeit gewonnenen Ergebnisse und die erzielten Erkenntnisse informiert. Ob dafür Interesse vorliegt, wurde im Rahmen der Einwilligungserklärung erfragt und dokumentiert.

## 2.3 Fragebögen

Zur Datenerfassung wurde den Patientinnen mehrmalig das aus vier Fragebögen bestehende Set vorgelegt, welches im perioperativen Studienteil vier Mal (siehe Ablauf 4.2.1) und in der postoperativen Kohorte einmalig auszufüllen war. Zusätzlich wurden die soziodemographischen Parameter und die aktuelle Einnahme einer hormonellen Medikation erhoben.

Die Selektion der Fragebögen erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit PD Dr. Andreas Dinkel von der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Die auserwählten Fragebögen weisen gute psychometrische Eigenschaften und eine einfache Anwendbarkeit auf, wurden bereits bei ähnlichen Studiensettings bzw. -fragestellungen verwendet und sind selbstständig mittels Anleitungen auszuwerten.

### 2.3.1 Soziodemographische Parameter

Sowohl um die Lebensumstände der Patientinnen und mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und die Symptomatik einschätzen zu können, als auch um Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen innerhalb des Studienkollektivs zu untersuchen, erfolgte die Erhebung einiger soziodemographischer Parameter der Patientinnen. Dabei wurden zum Zeitpunkt des Ausfüllens der Fragebögen das Alter, der momentane Partnerschaftsstatus, der erreichte Bildungsstand, die Erwerbstätigkeit, die Anzahl der Kinder, die wirtschaftliche Situation sowie das Einkommen abgefragt.

Die Studie teilte die Patientinnen anhand ihrer soziodemographischen Angaben in Untergruppen ein. Unterschieden wurde, ob die Patientin aktuell mit einem Partner in einem Haushalt zusammenlebt oder nicht, unabhängig von einer offiziell eingetragenen Partnerschaft oder dem ehelichen Status. Beim Bildungsstatus wurde die Differenzierung getroffen zwischen dem Erreichen des Abiturs oder eines noch höheren Abschlusses und einem niedrigeren Bildungs-

stand ohne Erlangen der Hochschulreife. Bezüglich der Erwerbstätigkeit wurde bei den Patientinnen zwischen dem Ausüben einer beruflichen Tätigkeit und Arbeitslosigkeit bzw. einer Ausbildung differenziert. Des Weiteren wurde zwischen Kinderlosen und Patientinnen mit mindestens einem Kind unterschieden. Bei der wirtschaftlichen Situation wurden fünf Klassen unterteilt, je nach der Zufriedenheit mit dem finanziellen Status. Patientinnen konnten dabei aus den Kategorien schlecht, weniger gut, zufriedenstellend, gut und sehr gut wählen. Das Einkommen wurde in sechs Gehaltsstufen untergliedert: < 500 €, 500 € - ≤ 1000 €, 1000 € - ≤ 1500 €, 1500 € - ≤ 2000 €, 2000 € - ≤ 2500 €, 2500 € - ≤ 3500 €, > 3500 €.

### 2.3.2 30-Items Endometriosis Health Profile (EHP-30)

Der EHP-30 ist ein Fragebogen zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Endometriose. Er evaluiert spezifisch die Auswirkung der Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche sowie auf physische, psychische und soziale Aspekte. Die Langform umfasst 30 Items im Hauptteil des Questionnaires, bei dem die Patientinnen angeben müssen, wie häufig bestimmte Beschwerden, Symptome oder Situationen in den vergangenen vier Wochen aufgrund der Endometriose aufgetreten sind. Dabei ist zwischen fünf Antwortmöglichkeiten auszuwählen, je nachdem ob etwas ‚nie‘, ‚selten‘, ‚manchmal‘, ‚oft‘ oder ‚immer‘ zutrifft. Bei der Auswertung wird zwischen einem EHP-Gesamtwert und fünf Subskalen unterschieden, bei denen es sich um ‚Schmerz‘ (pain), ‚Kontroll- & Machtlosigkeit‘ (control and powerlessness), ‚seelisches Wohlbefinden‘ (emotional well-being), ‚sozialen Rückhalt‘ (social support) und das ‚Selbstbild‘ (self-image) handelt. Die Antwortkategorien lassen sich anhand einer fünf Punkte Likert-Skala einteilen, wonach der Gesamtwert und die Subskalen berechnet werden. Beim Gesamtsummenwert des Fragebogens können zwischen 0 bis 100 Punkte erzielt werden, wobei niedrigere Werte einen besseren und höhere einen schlechteren Gesundheitszustand anzeigen. Der zweite modulare Teil des Fragebogens wurde in dieser Studie aufgrund seiner Länge nicht zusätzlich eingesetzt. (Burgt 2011, Jia 2013, Jones 2004a, Jones 2004b, Khong 2010, Verket 2018)

### 2.3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Stimmung, der speziell als Screening-Instrument für die Verwendung bei nicht-psychiatrischen Patienten zwischen 16 und 65 Jahren konzipiert und validiert wurde. Er dient der Bestimmung von Angst und Depressivität,

wobei höhere Werte ein höheres Ausmaß anzeigen. Bei der Auswertung werden den insgesamt 14 Items mit jeweils vier Antwortalternativen Werte von 0 bis 3 zugeordnet. Die HADS beinhaltet zwei Subskalen, wobei sich die HADS-D vor allem mit der Anhedonie und die HADS-A mit generalisierter Angst und Panik befasst (Watrowski & Rohde 2014). In beiden Subskalen sind zwischen 0 bis 21 Punkte zu erlangen, wobei ab einem Summenwert von 11 jeweils von einer klinischen Ausprägung von Angst oder Depressivität ausgegangen wird. (Watrowski & Rohde 2014, Zigmund & Snaith 1983)

### 2.3.4 Dyadic Adjustment Scale Short Form (DAS-12)

Bei der DAS-12 handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Partnerschaftsqualität und Zufriedenheit mit einer Partnerschaft (Poleshuck 2005). Die DAS ist das international am häufigsten verwendete Instrument zur Beurteilung der Ehe- und Beziehungsqualität (Dinkel & Balck 2006). Sie umfasst in der Langform 32 Items und in der hier aus Praktikabilitätsgründen verwendeten kurzen Version 12 Items. Zur Anwendung kommen unterschiedliche Antwortformate, z. B. ‚niemals‘, ‚selten‘, ‚manchmal‘, ‚häufiger‘, ‚fast immer‘ und ‚immer‘; oder ‚immer uneinig‘, ‚meistens uneinig‘, ‚oft uneinig‘, ‚manchmal uneinig‘, ‚meistens einig‘ und ‚immer einig‘; oder es wird das Ankreuzen der am ehesten zutreffenden Antwort erbeten. Bei der Auswertung muss die Rekodierung einiger Items beachtet und anschließend die Skalierung mit Punktwerten von 0 bis 5 durchgeführt werden. Insgesamt können somit Werte von 0 bis 60 erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Beziehungsqualität wiedergeben.

### 2.3.5 Visual Analogue Scale (VAS)

Die VAS dient der visuellen Einschätzung des subjektiven Schmerzempfindens. Sie besteht aus einer 10 cm langen Skala mit Markierungen von 0 bis 10, wobei das linksseitige Ende 0 die Abwesenheit von Schmerz angibt und das rechtsseitige Extrem 10 unerträgliche Schmerzen bezeichnet. Der Patient wird aufgefordert, sein Schmerzniveau auf der Linie zu markieren. (Cozzolino 2019)

## 2.4 Endometriosestadium

### 2.4.1 Classification of the American Society of Reproductive Medicine

Gemäß der revidierten Klassifikation der ‚American Society of Reproductive Medicine‘ wurde die Endometrioseausprägung in vier Stadien anhand der pelvinen Ausbreitung am Peritoneum, im Douglasraum, an den Tuben und den Ovarien eingeteilt (American Society of Reproductive Medicine 1997). Dabei erfolgt die Kategorisierung anhand der Lokalisation, der Größe und Tiefe der Läsionen und anhand des Erscheinungsbilds (Imesch & Fink 2016). Dabei wird die Skala von 0 bis zu 40 Punkte unterteilt, wobei Stadium I (minimal disease) sich von 0 bis 5 Punkten, Stadium II (mild disease) von 6 bis 15 Punkten und Stadium III (moderate disease) von 16 bis 40 Punkten erstreckt. Stadium IV (severe disease) bezeichnet eine Punktzahl von >40 Punkten (American Society of Reproductive Medicine 1997, Cozzolino 2019, Harrop-Griffiths 1988, Walker 1988, Walker 1989).

### 2.4.2 Enzian-Klassifikation

Die Enzian-Klassifikation dient der Einteilung der tief infiltrierenden Endometriose und wurde 2012 von der Stiftung Endometriose Forschung (SEF) überarbeitet veröffentlicht. Anhand der Lokalisation werden die Kategorien A, B und C mit Endometrioseläsionen am Septum rectovaginale oder der Vagina (A), an den sakrouterinen Bändern, den Parametrien, der Beckenwand oder extrinsisch am Ureter (B) oder am Rektum (C) unterschieden. Des Weiteren werden die Stadien anhand der Infiltrationstiefe in Stadium 1 < 1 cm, Stadium 2 zwischen 1-3 cm und Stadium 3 > 3 cm eingeteilt. Bei der uterinen bzw. anderer extragenital tief infiltrierender Endometriose wird zwischen fünf Lokalisationen differenziert: Der intrauterinen Adenomyose (FA), Läsionen an der Blase (FB), am intrinsischen Ureter (FU), am Darm (FI) sowie an anderen Stellen (FO), wie z. B. an der Lunge, dem Diaphragma oder in der Inguinalregion. (Imesch & Fink 2016, Stiftung Endometriose Forschung 2012)

## 2.5 Hormonelle Medikation

Bezüglich der hormonellen Medikation erfolgte die Differenzierung in drei Untergruppen, je nachdem, ob zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine hormonelle Therapie stattfand oder nicht. Falls dies der Fall war, wurde zusätzlich zwischen der Einnahme östrogenhaltiger versus

nicht-östrogenhaltiger Medikamente unterschieden. Bei der östrogenhaltigen Medikation handelte es sich um klassische kombinierte orale Kontrazeptiva mit Ethinyl-Estradiol plus verschiedenen Gestagenen. Bei den nicht östrogenhaltigen Hormonen wurden Gestagene, entweder Desogestrel oder der für die Endometriose spezifisch zugelassene Wirkstoff Dienogest, eingenommen. Drei Patientinnen gaben zusätzlich die Einnahme von Schilddrüsenhormonen sowie jeweils eine Patientin Hydrocortison plus Aldosteron oder Clomifen als Medikation an.

## 2.6 Prostaglandin-E2-ELISA

### 2.6.1 ELISA-Kit

Verwendung fand der monoklonale PG-E2-ELISA-Kit (Item No. 514010) der Firma Cayman Chemical (Ann Arbor, Michigan, USA), der über die Firma Biomol (Hamburg, Deutschland) vertrieben wird. An weiteren Reagenzien wurde Ultra Pure Water aus dem gynäkologischen Forschungslabor sowie die dort vorhandenen Gefäße, Pipetten und Geräte eingesetzt.

### 2.6.2 Durchführung

Die Durchführung des kompetitiven Assays erfolgte gemäß der Anleitung des Herstellers. Der Assay basiert auf der Konkurrenz des PG-E2 und des PG-E2-Acetylcholinesterase-Konjugats (PG-E2-Tracer) um eine begrenzte Menge monoklonaler PG-E2-Antikörper. Dabei wird eine konstante Menge PG-E2-Tracer zugegeben, wohingegen die Konzentration des freien PG-E2, abhängig von der Probe, variiert. Die Menge des PG-E2-Tracers, der an den monoklonalen PG-E2-Antikörper binden kann, ist somit invers proportional zur PG-E2-Konzentration in der Probe. Der Antikörper-PG-E2-Komplex bindet an polyklonale Ziegen-Anti-Maus-IgG, mit dem die Platte beschichtet ist. Die ELISA-Platte wird dann abgewaschen, um überflüssige nichtgebundene Reagenzien zu entfernen. Daraufhin wird das Ellmans Reagenz hinzugegeben, welches das Acetylcholin-Substrat enthält. Das Produkt der dann ablaufenden enzymatischen Reaktion hat eine deutlich gelbe Farbe und absorbiert stark bei 412 nm Wellenlänge. Die Stärke dieses Farbumschlags wird spektrophotometrisch bestimmt und ist proportional zur Menge an PG-E2-Tracer, welche in den Proberöhrchen gebunden ist – also invers proportional zur Menge des freien PG-E2 in den Proben. Anschließend erfolgte die Bestimmung der enthaltenen freien Menge PG-E2s für jede Probe anhand der vorab erstellten Standardkurve (siehe Manual, Prostaglandin-E2-ELISA Kit – Monoclonal', Cayman Chemical 2016). Aufgrund

der unterschiedlichen Menge an Spülflüssigkeit bzw. freier Flüssigkeit in den unterschiedlichen Proben, kann kein einheitlicher Umrechnungsfaktor als Grundlage der Berechnungen angewendet werden. Dadurch sind differierende PG-E2-Konzentrationen in den Proben anzunehmen.

## 2.7 Datenmanagement

### 2.7.1 Postoperative Datenerhebung

Im postoperativen Studienteil wurden Patientinnen, die sich schon vor Beginn der Studie einer Laparoskopie unterzogen hatten, eingeladen, einmalig das Set an Fragebögen auszufüllen. Zudem wurde das histologische Ergebnis der Operation erfasst. Im Studienzeitraum zwischen August 2018 und August 2019 haben 31 Patientinnen teilgenommen. Der Abstand zwischen dem Eingriff und der Erhebung der Daten lag zwischen zwei und 27 Monaten, durchschnittlich bei 16 Monaten.

### 2.7.2 Perioperative Datenerhebung

Im perioperativen Studienteil füllten 13 Patientinnen die Fragebögen vorab präoperativ in der Hormonsprechstunde oder stationär aus, woraufhin dann im Klinikum rechts der Isar der operative Eingriff stattfand. Im Rahmen der Operation wurde von allen Studienteilnehmerinnen die Douglas-Flüssigkeit bzw. die Spülung des Douglas-Raums entnommen und asserviert. Zudem konnte bei sechs Patientinnen im weiteren Verlauf ein erstes Follow-up mit erneuter Datenerhebung erfolgen. Die Messung des PG-E2-ELISA in den gewonnenen 13 Proben fand im August 2019 statt. Der in den Proben erhaltene Prostaglandingehalt wurde photometrisch bestimmt und anhand einer im Versuch erstellten Standardkurve errechnet.

### 2.7.3 Daten-Erfassung

Die Datenerfassung erfolgte zunächst personenbezogen auf Papierfragebögen, woraufhin anschließend die digitale Übertragung pseudonymisiert anhand der numerischen Codierung der Studienteilnehmerinnen vorgenommen wurde. Alle Daten verblieben in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Klinikums rechts der Isar.

## 2.8 Auswertung

### 2.8.1 Datenanalyse

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine hypothesengenerierende Pilotstudie, die aus einem postoperativen und einem perioperativen Studienteil bestand. In den postoperativen Teil wurden 31 Patientinnen mit der histologisch bestätigten Diagnose Endometriose eingeschlossen und verglichen, wohingegen die 13 Probandinnen des perioperativen Studienkollektivs in eine Fallgruppe mit sieben Endometriosepatientinnen und eine Kontrollgruppe bestehend aus sechs Teilnehmerinnen eingeteilt wurden. Die sechs Kontrollen setzten sich aus Patientinnen zusammen, die sich aufgrund anderer Ursachen dem laparoskopischen Eingriff unterziehen mussten oder mit Verdacht auf Endometriose operiert wurden und sich dieser intraoperativ und histologisch nicht bestätigte. Die Analyse und statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mithilfe der Software ‚Statistical Package for the Social Sciences‘ (SPSS, Version 25) und fand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München des Klinikums rechts der Isar statt. Teile der bis dato erhobenen Ergebnisse wurden bereits auf dem European Congress on Endometriosis im November 2018 in Wien und am Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Oktober 2020 in München der internationalen medizinischen Fachöffentlichkeit präsentiert und dort diskutiert.

### 2.8.2 Subgruppenbildung

#### *Postoperativer Teil*

Die Endometriosepatientinnen des postoperativen Studienteils wurden in verschiedene Subgruppen unterteilt. Zum einen anhand der Endometrioseklassifikation nach rASRM-Stadien in Patientinnen mit milder (I/II) versus Teilnehmerinnen mit stärkerer Ausprägung (III/IV). Abhängig von den aktuell angegebenen Schmerzen erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen, mit niedrigeren (<5) versus höheren VAS-Werten (>5). Zusätzlich wurde, falls eine hormonelle Medikation eingenommen wurde, zwischen Frauen mit rein gestagenhaltigen versus kombinierten, und damit auch östrogenhaltigen Präparaten, unterschieden.



### *Perioperativer Teil*

Im perioperativen Studienteil erfolgte die Unterteilung der eingeschlossenen Probandinnen in Fälle mit laparoskopisch bestätigter Endometriose versus Teilnehmerinnen mit anderen Indikationen für den minimalinvasiven Eingriff bzw. ohne histologisch gesicherte Endometriosediagnose.

## 2.8.3 Verwendete statistische Testverfahren

### *Mann-Whitney-U-Test / Wilcoxon-Rangsummentest*

Der Mann-Whitney-U-Test oder Wilcoxon-Rangsummentest ist ein nichtparametrischer Test, der von keiner Normalverteilung ausgeht und unverbundene Stichproben rangbasiert auf Unterschiede überprüft. (vgl. Haller 2017)

Der Mann-Whitney-U-Test wurde in dieser Arbeit im postoperativen Studienteil zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den Subgruppen bezüglich des Endometriosestadiums, des Schmerzes, der hormonellen Therapie, des Partnerschaftstatus, der Erwerbstätigkeit, des Bildungsstands und der Parität verwendet. In der perioperativen Kohorte fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung, um Unterschiede zwischen Endometriosepatientinnen und endometriosefreien Kontrollen bei der PG-E2-Konzentration, den Erhebungen der Fragebögen sowie bei soziodemographischen Parametern zu detektieren.

### *Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test (signed rank test)*

Der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test, auch ‚signed rank test‘, testet zwei verbundene Stichproben bzw. gepaarte Beobachtungen. Dabei wird zusätzlich eine stetige und symmetrische Verteilung der Differenzen um den Median angenommen. (vgl. Haller 2017)

Der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test wurde hier im perioperativen Studienteil zum Vergleich prä- und postoperativer Ergebnisse der Fragebögen eingesetzt.

### *Korrelation nach Spearman*

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt die Stärke eines linearen monotonen Zusammenhangs zwischen zwei ordinalen Merkmalen. Dabei ist mindestens eine ordinale Skalierung der Merkmale notwendig, da es sich um einen auf Rängen basierenden Rang-Korrelationskoeffizient handelt, der relativ robust gegenüber Ausreißern ist. Das Ausmaß des Korrelationskoeffizienten ‚ $r$ ‘ gibt die Stärke des Zusammenhangs an: Ist dieser 0,00 - 0,19 liegt kein

oder ein sehr schwacher bzw. bei 0,20 - 0,39 ein schwacher Zusammenhang vor. Als moderat wird eine Stärke zwischen 0,40 - 0,69, als stark zwischen 0,70 - 0,89 und als sehr stark ab 0,90 - 1,00 bezeichnet. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  liegt meist bei  $\alpha \leq 0,05$ . Bei explorativen Studien ist der Korrelationskoeffizient stets als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorisch zu betrachten. Er weist keine Kausalität, sondern eine Korrelation auf. (vgl. Haller 2017)

#### *Korrelation nach Pearson*

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson misst die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei normalverteilten metrischen Variablen. Dabei zeigt ein Korrelationskoeffizient von  $r = 1$  bzw.  $-1$  einen perfekten linearen Zusammenhang an, wohingegen  $r > 0$  einen gleichsinnigen bzw.  $r < 0$  einen gegensinnigen Zusammenhang angibt. (vgl. Haller 2017)

In dieser Studie wurden Korrelationen in der postoperativen Kohorte zur Messung der Stärke des Zusammenhangs der verschiedenen Fragebogenergebnisse angewandt.

## 2.9 Postoperatives Patientinnenkollektiv

### 2.9.1 Charakteristika der Patientinnen

#### *Alter*

Die Studienteilnehmerinnen (n= 28) waren zwischen 22 und 56 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter bei  $32,9 \pm 7,2$  Jahren lag (siehe Abbildung 20).

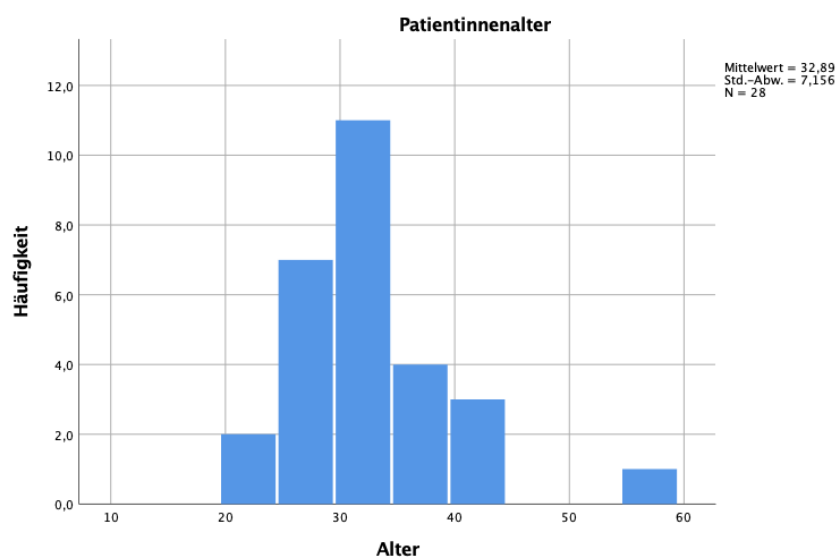


Abbildung 20: Balkendiagramm des Patientinnenalters

#### *Endometriosestadien nach rASRM*

Bei 93,5 % der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen wurde das rASRM-Stadium ermittelt und angegeben. Davon wurde bei 31 % (n= 9) der Studienteilnehmerinnen das Endometriosestadium I festgestellt, bei 10,3 % (n= 2) Stadium II, bei 58,6 % (n= 17) Stadium III und bei keiner Stadium IV. 41,4 % (n= 12) der Patientinnen hatten eine mildere Form der Endometriose und 58,6 % (n= 17) eine stärkere Ausprägung.

### *Enzian-Klassifikation / TIE*

93,5 % (n= 29) der Probandinnen wiesen keine tiefe infiltrierende Endometriose auf. Diese wurde nur bei 6,5 % (n=2) der Studienteilnehmerinnen detektiert.

### *Partnerschaftsstatus*

76 % (n= 19) der Patientinnen lebten in einer Partnerschaft, wohingegen dies bei 24 % (n= 6) nicht der Fall war.

### *Bildungsstand*

88 % (n= 22) Prozent der Patientinnen hatten mindestens das Abitur oder höhere Abschlüsse erreicht. 12 % (n= 3) der Studienteilnehmerinnen hatten kein Abitur gemacht.

### *Erwerbstätigkeit*

Unter den Studienteilnehmerinnen gingen 88 % (n= 22) aktuell einer Erwerbstätigkeit nach, wohingegen 12 % (n= 3) arbeitslos bzw. noch in der Ausbildung waren.

### *Parität*

92 % (n= 23) der Studienteilnehmerinnen waren kinderlos, wohingegen 8 % (n= 2) mindestens ein Kind hatten.

### *Wirtschaftliche Situation*

Von den Patientinnen beurteilten 4,2 % (n= 1) ihre wirtschaftliche Situation als schlecht, 4,2 % (n= 1) als weniger gut, 20,8 % (n= 5) als zufriedenstellend, 54,2 % (n= 13) als gut und 16,7 % (n= 4) als sehr gut.

### *Einkommen*

4,3 % (n= 1) der Studienteilnehmerinnen verdienten monatlich unter 500 €, 8,7 % (n= 2) bis 1000 €, 13 % (n= 3) bis 2000 €, 8,7 % (n= 2) bis 2500 € und 21,7 % (n= 5) bis 3500 €. Über 3500 € pro Monat nahmen 43,5 % (n= 10) der Patientinnen ein.

### Schmerzangabe auf der Visuellen Analog Skala (VAS)

73,9 % (n= 17) der Patientinnen verspürten während der Menstruation mildere Schmerzen gemäß der VAS, wohingegen 26,1 % (n= 6) stärkere Schmerzen angaben.

### Hormonelle Therapie

69,6 % (n= 16) der Patientinnen führten eine hormonelle Therapie durch im Gegensatz zu 30,4 % (n= 7) ohne hormonelle Medikation. Von den Patientinnen, die unter einer hormonellen Therapie standen, nahmen 56,3 % (n= 9) rein gestagenhaltige und 43,8 % (n= 7) kombinierte auch östrogenhaltige Präparate ein.

## 2.9.2 Unterschiede zwischen rASRM-Subgruppen: Stadium I/II vs. III/IV

Zwischen den beiden rASRM-Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die wirtschaftliche Situation (siehe Tabelle 1) mit einem besseren sozioökonomischen Status bei den Patientinnen mit milderer Endometriose (siehe Tabelle 2). Die Einschätzung der eigenen wirtschaftlichen Situation erfolgte subjektiv durch die Teilnehmerinnen selbst.

*Tabelle 1: Mann-Whitney-U-Test der rASRM-Subgruppen und ihrer wirtschaftlichen Situation*

	Wirtschaftliche Situation
Mann-Whitney-U	38,500
Wilcoxon-W	129,500
Z	-2,100
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,036
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,055

*Tabelle 2: Wirtschaftliche Situation in den rASRM-Subgruppen*

		rASRM-Subgruppen	
		I/II	III/IV
Wirtschaftliche Situation	schlecht	0	1
	weniger gut	0	1
	zufriedenstellend	1	4
	gut	7	6
	sehr gut	3	1

Zwischen den beiden Endometriose-Subgruppen waren in den Fragebögen EHP-Gesamt, den EHP-Subskalen, der HADS-Gesamt, den beiden HADS-Subskalen, in der DAS-12 sowie in der VAS keine signifikanten intergruppalen Unterschiede zu detektieren. Auch bei den soziodemographischen Parametern Alter, Partnerschaftsstatus, Bildungsstand, Erwerbstätigkeit und Parität war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

*Tabelle 3: Übersichtstabelle: Mediane und p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests in den rASRM-Subgruppen*

	rASRM I/II	rASRM III/IV	p-Wert
HADS-Gesamt	6	10	0,235
EHP-Gesamt	21,15	31,90	0,269
DAS-12	46	47	0,646
VAS	2,0	2,8	0,471
Wirtschaftliche Situation	gut oder sehr gut: 91%	gut oder sehr gut: 54%	0,036

### 2.9.3 Unterschiede zwischen Schmerz-Subgruppen: VAS 0-4,9 vs. 5-10

Zwischen den beiden Patientinnengruppen mit der höheren bzw. niedrigeren Schmerzausprägung in der VAS war ein signifikanter Unterschied in der HADS-Gesamt sowie in der Depressionssubskala erkennbar, mit einer höheren Ausprägung in der Gruppe mit stärkeren Schmerzen (siehe Tabelle 4, siehe Abbildung 21).

*Tabelle 4: Mann-Whitney-U-Test des HADS bei den VAS-Subgruppen*

	HADS Gesamt	HADS Depression	HADS Angst
Mann-Whitney-U	21,000	18,500	27,500
Wilcoxon-W	174,000	171,500	180,500
Z	-2,110	-2,362	-1,654
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	<b>,035</b>	<b>,018</b>	,098
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,036	,020	,101

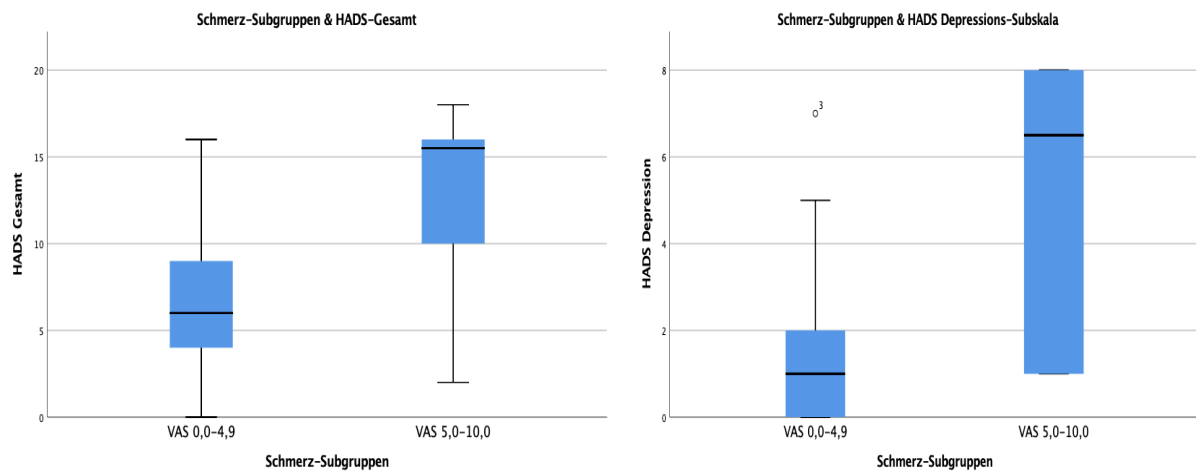


Abbildung 21: Boxplot der HADS-Gesamt und der -Depressionsskala in den beiden Schmerz-Subgruppen

Des Weiteren zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Fragebogen EHP-Gesamt sowie in den Subskalen ‚control and powerlessness‘, ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ (siehe Tabelle 5 und Abbildung 22). Niedrigere Werte traten in der Gruppe mit weniger Schmerzen auf, wobei niedrigere Werte einen besseren und höhere einen schlechteren Gesundheitszustand anzeigen. So gaben im EHP schmerzärmeren Patientinnen eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an (siehe Tabelle 6) als Probandinnen mit stärkeren Schmerzen.

Tabelle 5: Mann-Whitney-U-Test des EHP-Gesamt & der EHP-Subskalen in den VAS-Subgruppen

	EHP-30 Gesamt	Pain	Control & Powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self- image
Mann-Whitney-U	21,000	25,000	17,000	19,500	21,000	37,500
Wilcoxon-W	174,000	178,000	170,000	172,500	174,000	190,500
Z	-2,102	-1,861	-2,415	-2,218	-2,168	-,962
Asymptotische Sig- nifikanz (2-seitig)	,036	,063	,016	,027	,030	,336
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,036	,074	,016	,024	,036	,354

Tabelle 6: EHP-Mediane der Schmerz-Subgruppen

	VAS 0,0-4,9	VAS 5,0-10,0
EHP-30 Gesamt	19,80	37,30
Pain	13,60	29,55
Control & Powerlessness	4,20	35,42
Emotional well-being	16,7	43,8
Social support	12,50	43,75
Self-image	16,70	29,15

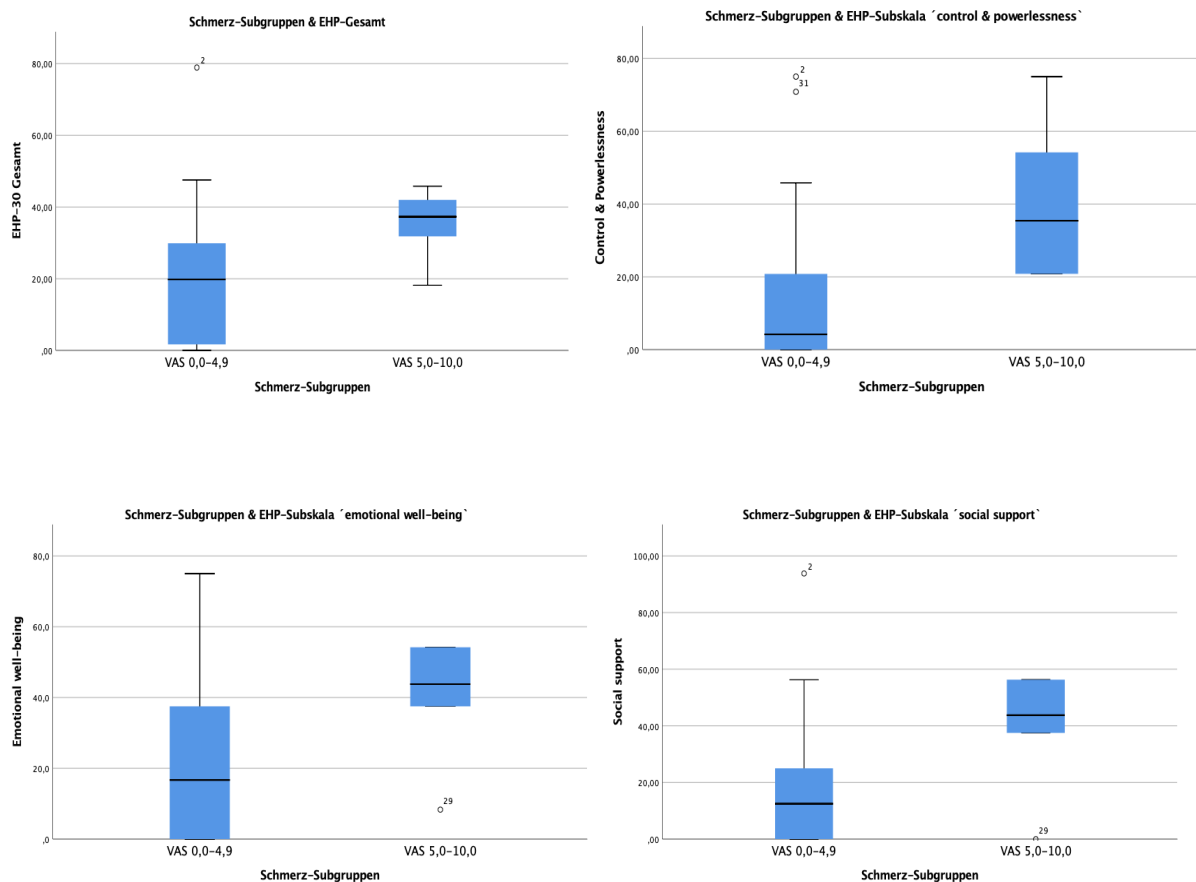


Abbildung 22: Boxplot der Schmerz-Subgruppen und der EHP-Skalen: EHP-30-Gesamt, EHP-Subskala 'control & powerlessness', EHP-Subskala 'emotional well-being', EHP-Subskala 'social support' beider Schmerzsubgruppen

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Schmerzsubgruppen war auch bezüglich des Bildungsstands nachweisbar (siehe Tabelle 7). Unter den Patientinnen mit weniger Schmerzen ( $n = 17$ ) hatten alle Teilnehmerinnen mindestens die Hochschulreife oder einen



akademischen Abschluss erlangt, wobei das in der Subgruppe mit mehr Schmerzen nur bei vier von sechs Probandinnen der Fall war.

Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test zum Bildungsstand in den VAS-Subgruppen

	Bildungsstand
Mann-Whitney-U	34,000
Wilcoxon-W	55,000
Z	-2,436
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,015
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,256

In den EHP-Subskalen ‚pain‘ und ‚self-image‘, der HADS-Subskala zur Beurteilung der Angst, in der DAS und bei der Endometrioseeinteilung der rASRM waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar (siehe Tabelle 5, siehe Tabelle 8). Auch bezüglich des Alters und der soziodemographischen Parameter Partnerschaft, Erwerbstätigkeit, Kinder, der wirtschaftlichen Situation und dem Einkommen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Übersichtstabelle: Mediane und p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests der Schmerzsubgruppen

	VAS 0-4,9	VAS 5,0-10	p-Wert
HADS-Gesamt	6	16	0,035
HADS-Depression	1	7	0,018
HADS-Angst	6	8	0,098
EHP-Gesamt	19,80	37,30	0,36
EHP-Subskala ,control & powerlessness‘	4,20	35,42	0,016
EHP-Subskala ,emotional well-being‘	16,70	43,80	0,027
EHP-Subskala ,social support‘	12,50	43,75	0,030
DAS-12	47	48	0,522
höherer Bildungsstand	100%	67%	0,015

## 2.9.4 Unterschiede zwischen Subgruppen der hormonellen Therapie: rein gestagenhaltige vs. kombinierte östrogenhaltige Medikation

Zwischen den beiden Subgruppen der hormonellen Therapie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Fragebögen EHP, HADS, DAS, VAS, bei der Endometrioseklassifikation rASRM oder bei den soziodemographischen Parametern.

## 2.9.5 Unterschiede zwischen Subgruppen des Partnerschaftsstatus, der Erwerbstätigkeit und des Bildungsstands

Statistisch signifikante Unterschiede der Ergebnisse des Fragebogensets zwischen Patientinnen mit und ohne Partner waren nicht erkennbar. Auch zwischen den beiden Subgruppen bezüglich der Erwerbstätigkeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Fragebogenergebnisse.

Zwischen den beiden Gruppen mit höherem vs. niedrigerem Bildungsstandard hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der EHP-Gesamtwerte und denen der Subskalen ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ (siehe Tabelle 9, siehe Abbildung 23, siehe Abbildung 24). Die Werte sind jeweils in der Gruppe mit höherem Bildungsstand niedriger, was eine bessere Endometriose-bezogene Lebensqualität in diesen Subskalen anzeigt (siehe Tabelle 10).

*Tabelle 9: Mann-Whitney-U-Test der EHP-Skalen, HADS-Skalen, in der DAS und der VAS in den Subgruppen bezüglich des Bildungsstands*

	EHP-30 Gesamt	Pain	Control & Powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self-image	HADS Gesamt	HADS Depression	HADS Angst	DAS-12	VAS
Mann-Whitney-U	9,000	11,000	15,000	7,000	7,500	24,000	22,000	13,500	27,500	15,500	4,000
Wilcoxon-W	262,000	264,000	268,000	260,000	260,500	277,000	275,000	266,500	280,500	18,500	235,000
Z	-2,008	-1,872	-1,523	-2,184	-2,186	-,763	-,924	-1,694	-,462	-,316	-1,888
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,045	,061	,128	,029	,029	,445	,356	,090	,644	,752	,059
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,046	,072	,151	,027	,027	,497	,398	,107	,663	,758	,071

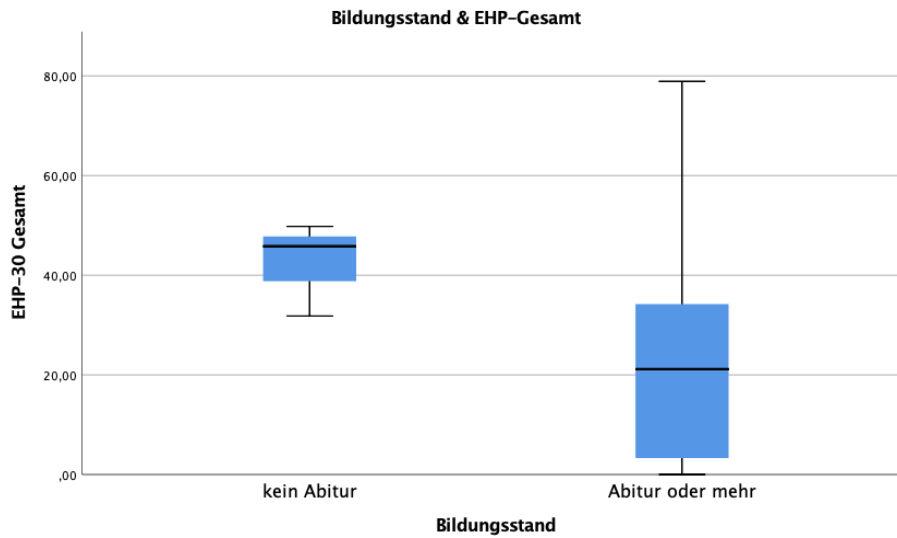


Abbildung 23: Werte der EHP-Gesamtskala in den Subgruppen nach Bildungsstand

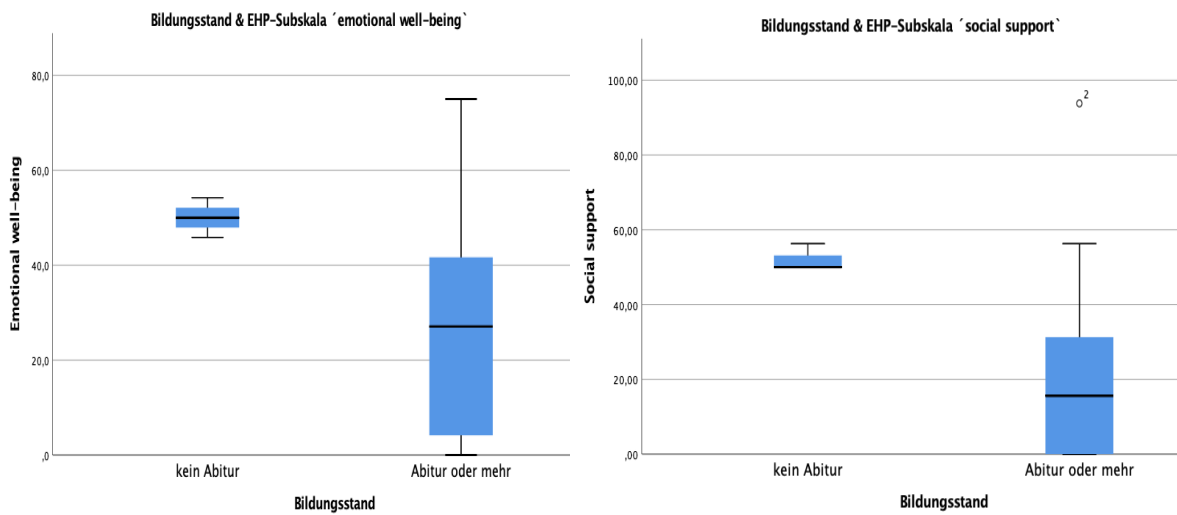


Abbildung 24: Werte der EHP-Subskalen ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ in den Subgruppen nach Bildungsstand

Tabelle 10: Übersichtstabelle: Mediane und p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests in den Subgruppen nach Bildungsstand

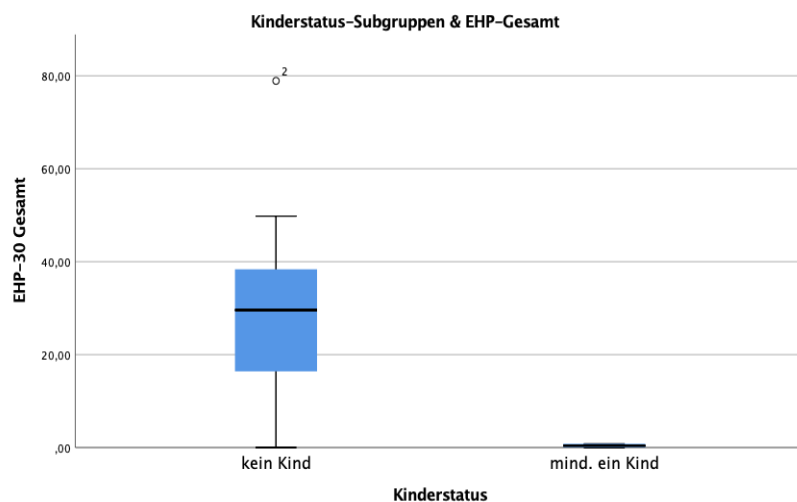
	kein Abitur	Abitur oder mehr	p-Wert
HADS-Gesamt	16	8	0,131
EHP-Gesamt	45,80	21,15	0,045
EHP-Subskala ‚emotional well-being‘	50,00	27,10	0,029
EHP-Subskala ‚social support‘	50,00	15,63	0,029
DAS-12	47	47	1,00
VAS	5,5	2,0	0,76

## 2.9.6 Unterschiede durch Parität: Patientinnen mit mindestens einem Kind vs. kein Kind

Bei den Subgruppen der Parität ist ein signifikanter Unterschied der Endometriose-bezogenen Lebensqualität zwischen den Patientinnen mit mindestens einem Kind und den Patientinnen ohne Kind feststellbar (siehe Tabelle 11, siehe Abbildung 25). Die Frauen mit mindestens einem Kind zeigten niedrigere EHP-Gesamtwerte, was eine höhere Endometriose-bezogene Lebensqualität widerspiegelt (siehe Tabelle 12).

*Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test der EHP-Skalen, HADS-Skalen, in der DAS und der VAS in den Subgruppen nach Elternstatus*

	EHP-30 Gesamt	Pain	Control & Powerlessness	Emotional well-being	Social support	Self-image	HADS Gesamt	HADS Depression	HADS Angst	DAS-12	VAS
Mann-Whitney-U	2,000	6,000	5,000	7,000	7,000	5,000	8,000	3,000	9,500	9,500	5,000
Wilcoxon-W	5,000	9,000	8,000	10,000	10,000	8,000	11,000	6,000	12,500	10,500	8,000
Z	-2,105	-1,733	-1,824	-1,610	-1,643	-1,829	-1,509	-2,081	-1,359	,000	-1,777
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,035	,083	,068	,107	,100	,067	,131	,037	,174	1,00	,076
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,027	,107	,080	,133	,133	,080	,167	,040	,200	1,000	,095



*Abbildung 25: Werte der EHP-Gesamtskala in den Subgruppen nach Parität: Endometriose-bezogene Lebensqualität der Patientinnen mit mindestens einem Kind (n=2) und den kinderlosen Patientinnen (n=23)*

Tabelle 12: Übersichtstabelle: Mediane und p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests in den Subgruppen nach Elternstatus

	kein Kind	mind. ein Kind	p-Wert
HADS-Gesamt	9	3	0,131
EHP-Gesamt	29,60	0,40	0,035
DAS-12	47	47	1,00
VAS	3,0	0	0,076

## 2.9.7 Korrelationen

Die in dieser Arbeit erhobenen Korrelationen messen in der postoperativen Kohorte die Stärke des Zusammenhangs der verschiedenen Parameter der Fragebögen. Nachfolgend sind die relevanten Ergebnisse zusammengefasst und nach Stärke der Korrelation geordnet.

*Starke Korrelationen (Korrelationskoeffizient  $r > 0,70$ )*

Zwischen dem EHP-Gesamtscore und seinen Subskalen waren starke positive Korrelationen in den Domänen ‚pain‘, ‚control and powerlessness‘, ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ nachweisbar (siehe Abbildung 26).

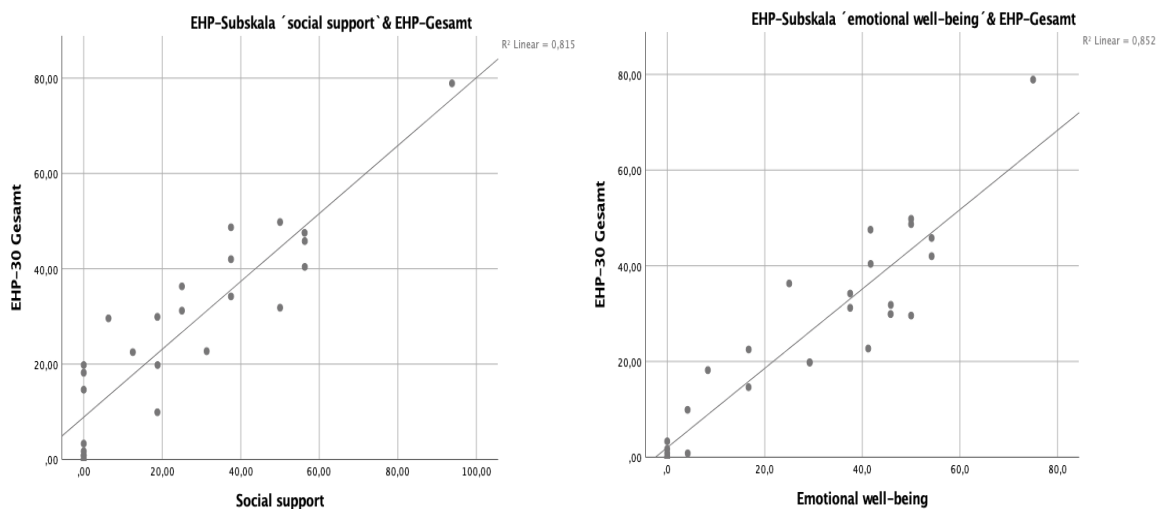


Abbildung 26: Korrelationen der EHP-Subskalen ‚social support‘ und ‚emotional well-being‘ mit dem EHP-Gesamt

Sowohl die EHP-Subskalen, als auch der HADS-Gesamtwert und seine beiden Subskalen korrelierten jeweils stark positiv untereinander. Des Weiteren zeigte sich eine stark positive Korrelation des EHP-Gesamtwerts und des HADS-Gesamtwerts sowie der Subskala Angst

(siehe Abbildung 27), was eine hohe psychische Belastung bei einer niedrigeren Endometriose-bezogenen Lebensqualität anzeigt.

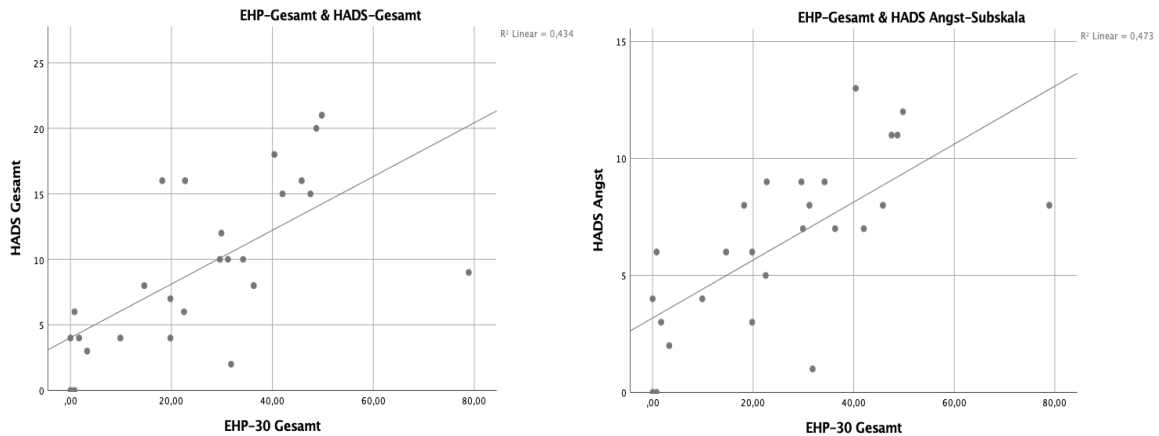


Abbildung 27: Korrelationen des EHP-Gesamt mit der HADS-Gesamt und der HADS Angst-Subskala

*Moderate Korrelationen (Korrelationskoeffizient  $r = 0,40 - 0,69$ )*

Eine moderat positive Korrelation des EHP-Gesamtwerts war mit der VAS-Schmerzskala und auch der HADS-Depressions-Subskala erkennbar (siehe Abbildung 28 und Abbildung 29). Daraus lässt sich schließen, dass Patientinnen mit einer schlechteren Endometriose-bezogenen Lebensqualität auch eine gedrücktere Stimmung und stärkere Schmerzen aufweisen. Die Subskalen des EHP zeigen moderat negative Zusammenhänge mit dem HADS-Gesamtwert sowie mit seinen beiden Subskalen. Der oben genannte Zusammenhang stellt sich somit auch in den Subskalen und nicht nur in den Gesamtskalen dar.

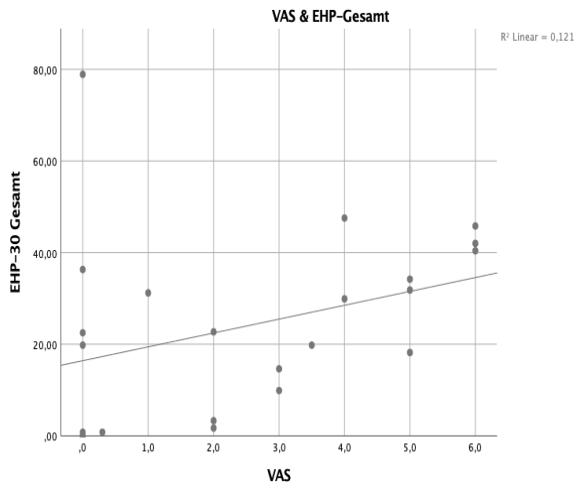


Abbildung 28: Korrelation der VAS mit dem EHP-Gesamt

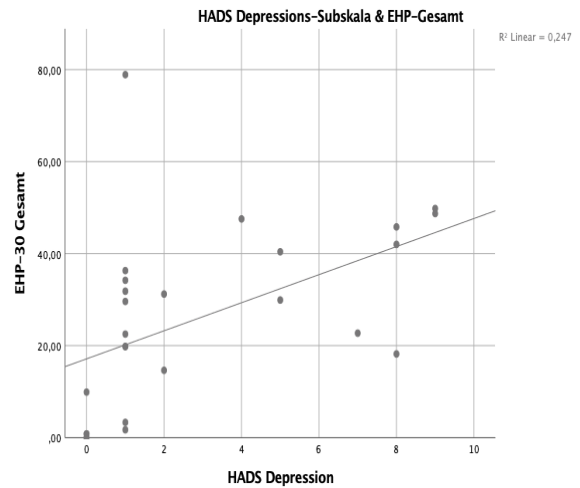


Abbildung 29: Korrelation der HADS Depressions-Subskala mit dem EHP-Gesamt

Zwischen der wirtschaftlichen Situation und dem Einkommen einerseits und dem EHP-Gesamtscore und z. T. seinen Subskalen andererseits ist jeweils ein moderat negativer Zusammenhang erkennbar (siehe Abbildung 30, Abbildung 31), d. h. je schlechter die finanzielle Situation, desto niedriger die Lebensqualität.

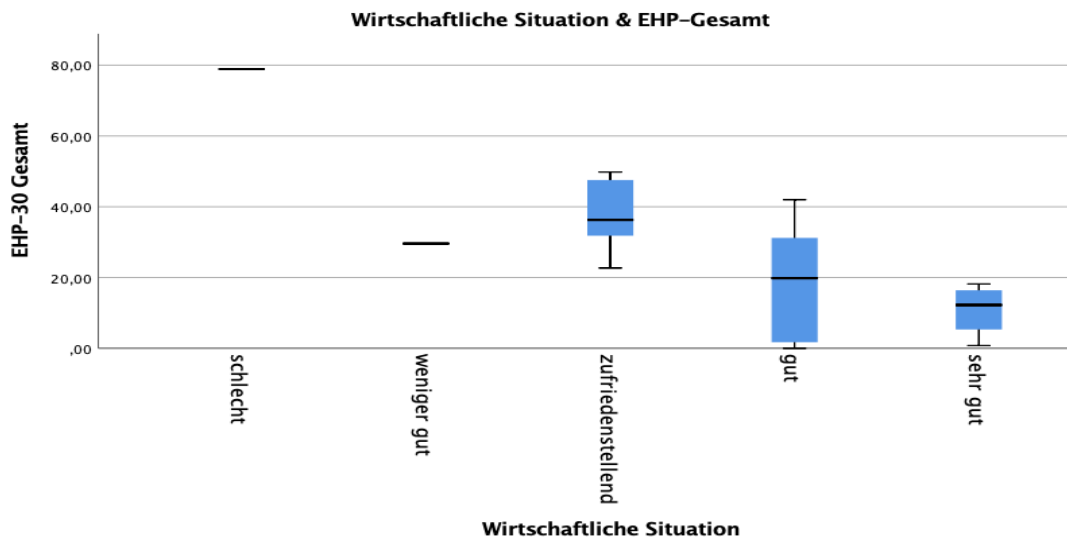


Abbildung 30: Werte des EHP-Gesamt abhängig von der wirtschaftlichen Situation

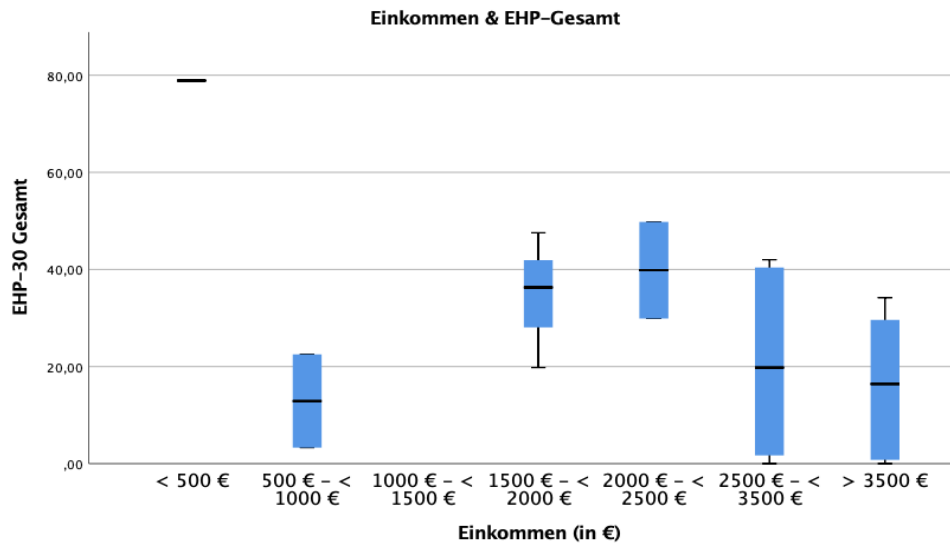


Abbildung 31: Werte des EHP-Gesamt abhängig vom Einkommen

Zwischen der HADS-Gesamtskala und seinen beiden Subskalen sowie den VAS-Werten zeigte sich ein moderater positiver Zusammenhang (siehe Abbildung 32).

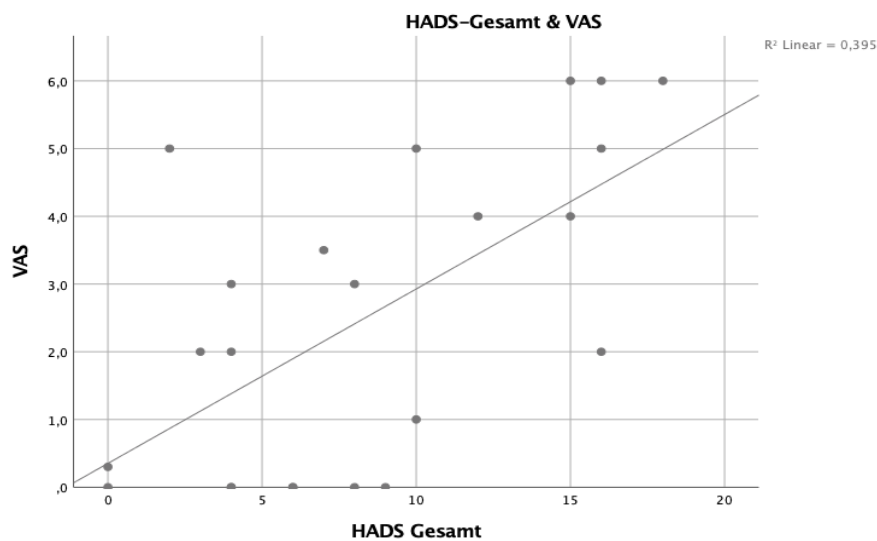


Abbildung 32: Korrelation des EHP-Gesamt mit der VAS

Die Endometriosestadien nach der rASRM-Klassifikation korrelierten moderat positiv mit der HADS-Angst-Subskala (siehe Abbildung 33). Weitere statistisch relevante Korrelationen zwischen der Ausprägung der Endometrioseerkrankung und den Fragebogenergebnissen oder den soziodemographischen Parametern zeigten sich nicht.



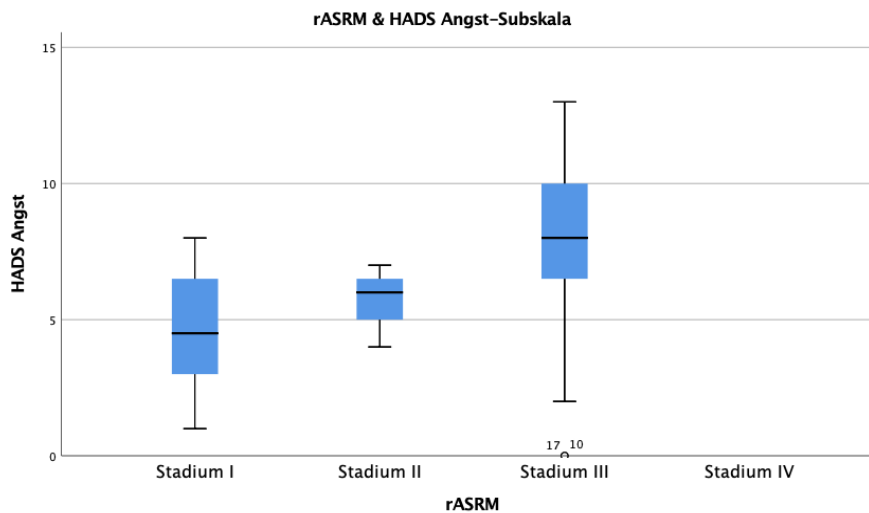


Abbildung 33: Werte der HADS Angst-Subskala abhängig von den rASRM-Stadien

Schwache bis sehr schwache Korrelation (Korrelationskoeffizient  $r = < 0,4$ )

Zwischen der DAS-12 sowie dem Alter zeigten sich schwache positive Korrelationen mit den anderen erhobenen Daten.

## 2.10 Perioperatives Patientinnenkollektiv

### 2.10.1 Charakteristika der Patientinnen

#### *Fälle vs. Kontrollen*

Im perioperativen Studienkollektiv wurden 13 Patientinnen, wenn möglich, ein- bis dreimal, präoperativ sowie im 1. und 2. Follow-up, befragt. 53,8 % ( $n= 7$ ) der Studienteilnehmerinnen hatten eine histologisch bestätigte Endometriose und zählten somit zur Fallgruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus 46,2 % ( $n= 6$ ) der Probandinnen, bei denen keine Endometriose festgestellt wurde.

#### *Alter*

Das Alter der Studienteilnehmerinnen lag zwischen 18 und 52 Jahren, wobei die Probandinnen durchschnittlich  $34,8 \pm 8,5$  Jahre alt waren. Die Endometriosepatientinnen waren mit durchschnittlich 35,3 Jahren etwas älter als die endometriosefreien Kontrollen mit im Durchschnitt 33,3 Jahren.

*Endometriosestadien nach rASRM*

14,3 % (n=1) der Fälle hatten eine Endometriose des Stadiums I, 42,9 % (n=3) des Stadiums II, 28,6 % (n= 2) des Stadiums III und 14,3 % (n= 1) des Stadiums IV. Eine Korrelation der Altersverteilung und der Endometrioseausprägung ließ sich nicht erkennen (rASRM I: 36 Jahre, rASRM II: 33,7 Jahre, rASRM III: 36 Jahre, rASRM IV: 38 Jahre).

## 2.10.2 Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen

*Mann-Whitney-U-Test – Prostaglandin-E2*

Insgesamt wurden 12 Proben auf ihre Prostaglandin-E2-Konzentration untersucht, wovon sechs Proben aus freier Flüssigkeit und sechs Proben aus Spülflüssigkeit aus dem Douglasraum gewonnen wurden. Freie Flüssigkeit im Douglasraum lag häufiger bei Endometriosepatientinnen als bei endometriosefreien Kontrollen vor (66 % versus 33 %).

Im Vergleich der Endometriosepatientinnen und der endometriosefreien Kontrollen zeigte sich im Prostaglandin-E2-ELISA ein statistisch signifikanter Unterschied der PG-E2-Konzentration (siehe Tabelle 13, siehe Abbildung 34) mit höheren PG-E2-Werten in der Fallgruppe (siehe Tabelle 14). Aufgrund unterschiedlicher Verdünnungen bei differierenden Mengen an Spülflüssigkeit bzw. freier Flüssigkeit aus dem Douglasraum lässt sich jedoch keine exakte Aussage bezüglich des Zusammenhangs treffen.

*Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test der PG-E2-Konzentration bei Fällen (n=6) und Kontrollen (n=6)*

	PG-E2-Konzentration
Mann-Whitney-U	5,000
Wilcoxon-W	26,000
Z	-2,082
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,037
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,041

Tabelle 14: Mediane der PG-E2-Konzentration bei Fällen (n=6) und Kontrollen (n=6)

		Fälle vs. Kontrollen	
		Endometriose	keine Endometriose
PG-E2 (pg/ml)	Median	94,07	57,50
	Mittelwert	101,90	63,73
	Perzentil 25	66,13	52,75
	Perzentil 75	112,25	71,50

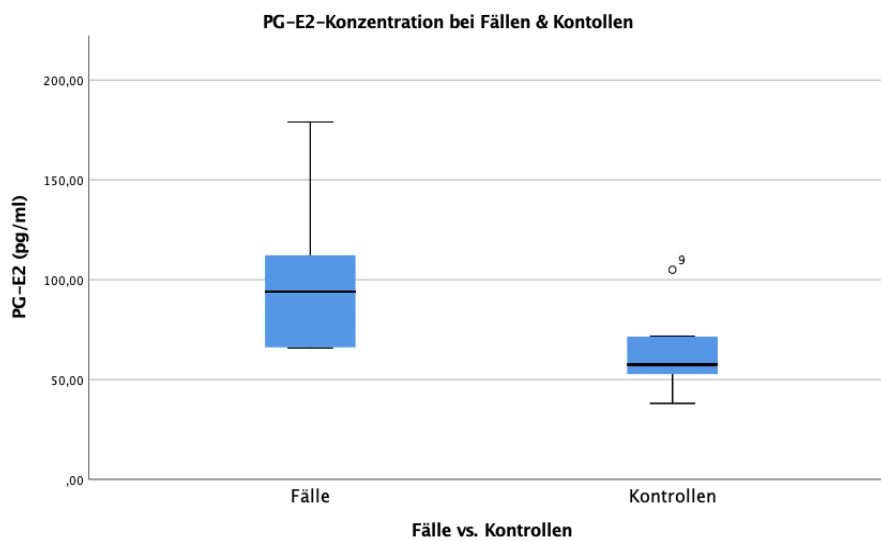


Abbildung 34: Boxplot der PG-E2-Konzentration bei Fällen (n=6) und Kontrollen (n=6)

#### *Mann-Whitney-U-Test – Erhebungen aus Fragebögen*

Bezüglich der Ergebnisse des EHP, der HADS, der DAS und der VAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Somit liegen hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Endometriose bezüglich der Lebensqualität, des psychischen Wohlbefindens, der Qualität einer partnerschaftlichen Beziehung und der Schmerzwahrnehmung vor.

#### *Mann-Whitney-U-Test – Soziodemographische Parameter*

Bei den soziodemographischen Parametern war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen bei der Erwerbstätigkeit feststellbar (siehe Tabelle 15), wobei mehr Endometriosepatientinnen als Kontrollpatientinnen erwerbstätig waren (siehe Tabelle 15). Bezüglich des Alters, des Partnerschafts-, Bildungs- oder Kinderstatus sowie bezüglich

der wirtschaftlichen Situation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Gruppen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test der soziodemographischen Parameter

	Alter (in Jahren)	in Partnerschaft	mind. Abitur	aktuell erwerbstätig	Kinder	Wirtsch. Situation	Einkommen (in €)
Mann-Whitney-U	18,500	20,500	17,000	10,500	20,000	13,000	9,500
Wilcoxon-W	39,500	41,500	38,000	31,500	48,000	34,000	30,500
Z	-,358	-,114	-,781	-2,049	-,178	-1,240	-1,786
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,720	,909	,435	,040	,859	,215	,074
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,731	,945	,628	,138	,945	,295	,101

Tabelle 16: Übersichtstabelle: Mediane und p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests der Fälle vs. Kontrollen

	Fälle	Kontrolle	p-Wert
PG-E2-Konzentration (in pg/ml)	94,07	57,50	0,037
HADS-Gesamt	11	13	0,873
EHP-Gesamt	39,83	54,09	0,808
DAS-12	46	46	0,705
VAS	3,0	7,5	0,381
Erwerbstätigkeit	100%	50%	0,040

### 2.10.3 Vergleich der prä- und postoperativ erhobenen Daten

#### Wilcoxon-Rang-Vorzeichen Test

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Daten in der Gesamtskala des HADS und in der HADS-Subskala für Angst (siehe Tabelle 17; siehe Abbildung 35, siehe Abbildung 36). Anhand der Mediane lässt sich erkennen, dass jeweils präoperativ die HADS Gesamt- sowie die Subskalenwerte höher waren als postoperativ (siehe Tabelle 18). Das bedeutet, dass die Patientinnen präoperativ depressiver waren als postoperativ. Die Effektstärke lag für die HADS Gesamtskala bei  $r = 0,813$  und für die HADS Angstsubskala bei  $r = 0,901$ . Dies entsprach in beiden Fällen einem sehr starken Effekt.

Tabelle 17: Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test der prä- und postoperativen Fragebogenergebnisse (n = 6)

	EHP Gesamt post - EHP-30 Gesamt prä	Pain post - Pain prä	Control & Powerlessness post - Control & Powerlessness prä	Emotional well-being post - Emotional well-being prä	Social support post - Social support prä	Self-image post - Self-image prä	HADS Gesamt post - HADS Gesamt prä	HADS Depression post - HADS Depression prä	HADS Angst post - HADS Angst prä	DAS-12 post - DAS-12 prä	VAS post - VAS prä
Z	-,405 <sup>b</sup>	-1,355 <sup>b</sup>	-,365 <sup>c</sup>	-,944 <sup>b</sup>	-,412 <sup>c</sup>	-,687 <sup>b</sup>	-1,992 <sup>b</sup>	-,378 <sup>b</sup>	-2,207 <sup>b</sup>	-1,841 <sup>c</sup>	-,365 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,686	,176	,715	,345	,680	,492	,046	,705	,027	,066	,715

a. Wilcoxon-Test, b. basiert auf positiven Rängen., c. basiert auf negativen Rängen

Datenverteilung – Mediane

Im EHP-30 können zwischen 0 und 100 Punkte erzielt werden, wobei ein höherer Wert eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Endometriose anzeigt. In der HADS können maximal 42 Punkte erreicht werden, wobei jeweils 21 Punkten auf die Subskala der Depressivität (HADS-D) und der Angst (HADS-A) entfallen. Ab einem Punktwert von 11 in einer der beiden Subskalen wird von einer klinischen Ausprägung von Angst oder Depressivität ausgegangen. In der DAS können insgesamt 0 bis 60 Punkte erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Beziehungsqualität angeben.

Tabelle 18: Mediane der prä- und postoperativen Fragebogenergebnisse

	EHP-30 Gesamt prä	EHP Gesamt post	Pain prä	Pain post	Control & Powerlessness prä	Control & Powerlessness post	Emotional well-being prä	Emotional well-being post	Social support prä	Social support post	Self-image prä	Self-image post
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Median	31,950	26,625	38,6	32,9	33,335	41,685	39,580	27,100	25,000	25,000	16,665	20,835

	HADS Gesamt prä	HADS Gesamt post	HADS Depression prä	HADS Depression post	HADS Angst prä	HADS Angst post	DAS-12 prä	DAS-12 post	VAS prä	VAS post
n	6	6	6	6	6	6	5	6	5	6
Median	11,50	4,00	3,00	1,50	8,00	2,50	47,00	50,50	2,5	2,5

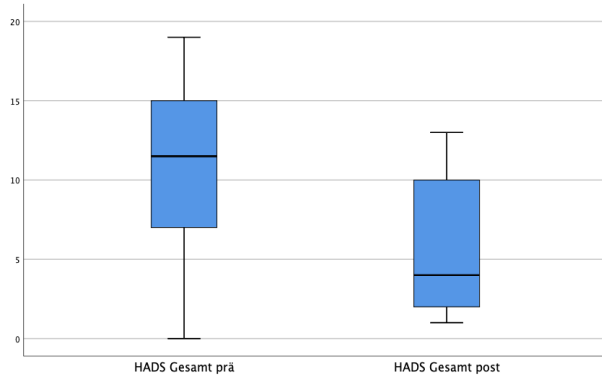


Abbildung 35: Werte der HADS-Gesamt prä- und postoperativ

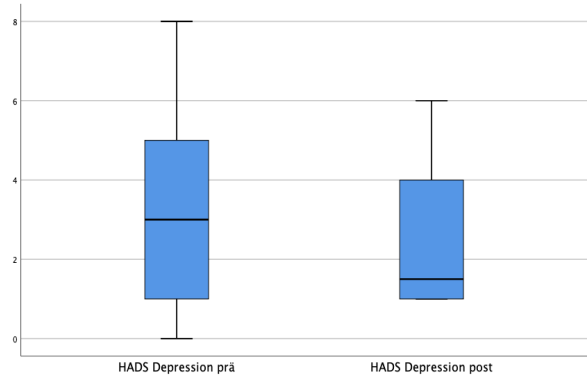


Abbildung 36: Werte der HADS-Depressions-Subskala prä- und postoperativ

## 3 Diskussion

### 3.1 Diskussion Studiendesign

In diese Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich vorab einer diagnostischen Laparoskopie bei chronischen Unterbauchschmerzen unterzogen hatten oder sich mit diesen Beschwerden zur weiteren (ggf. operativen) Abklärung in unserer Klinik vorgestellt hatten. Die Teilnahme an dem postoperativen bzw. perioperativen Studienteil wurde den Patientinnen freiwillig im Rahmen ihrer regulären Behandlung im Endometriosezentrum angeboten.

Die Patientinnen des postoperativen Studienteils wurden z.T. telefonisch kontaktiert, was korrekt hinterlegte und unveränderte persönliche Daten voraussetzte. Ein weiterer Teil der Patientinnen wurde persönlich in der Hormonsprechstunde unserer Klinik angesprochen und zur Studienteilnahme eingeladen. Das eigenständige Ausfüllen der Fragebögen in kontrolliertem Setting ausschließlich vor Ort im Klinikum rechts der Isar erschwerte zwar deutlich die Rekrutierung der Patientinnen, da mit einem persönlichen Erscheinen ein viel größerer Aufwand verbunden war, stellte aber sehr gut vergleichbare konstante Studienbedingungen her. Beim Ausfüllen der Fragebögen im häuslichen Umfeld beziehungsweise am Handy oder Computer wären Störfaktoren und Einflussnahmen nicht kalkulierbar gewesen.

Im perioperativen Studienteil betrug der Anteil der bestätigten Endometriosepatientinnen der Fallgruppe 58,2%, was einer überdurchschnittlich hohen Prävalenz der Endometriose in unserem Kollektiv entspricht. Bei Bungum et. al und Guo & Wang liegt der Anteil der Endometriosepatientinnen bei den Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen zwischen 29% und 50% (vgl. Bungum 2014, Guo & Wang 2006).

Die Follow-up-Erhebungen konnte im perioperativen Studienteil bei einigen Patientinnen nicht weiter in unserem Endometriosezentrum durchgeführt werden, da nach einer erfolgreichen operativen Therapie häufig die Kontrolluntersuchungen nicht mehr in unserer Spezialsprechstunde erfolgten. Bei unauffälligen klinischen Verläufen übernahmen in der Regel die behandelnden niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzte im ambulanten Setting die weitere Therapieführung.

## 3.2 Diskussion der Methoden

### *Fragebogen 30-Items Endometriosis Health Profile EHP-30*

Der EHP-30 gilt als zuverlässiges Fragebogen-Instrument, um die Gesundheit und das Wohlbefinden von Endometriosepatientinnen zu evaluieren, die Last dieser Erkrankung abzuschätzen, die Folgen und Auswirkungen zu untersuchen sowie die Therapiemaßnahmen beurteilen zu können (Goshtasebi 2011).

In einer Studie von Jones et al. wurde die Empfindlichkeit des EHP-30 an 66 Frauen mit Endometriose-assoziierten Schmerzen und operativ bestätigter Diagnose überprüft. Beim Vergleich mit den Antworten im 36-Items Short Form Health Survey zeigte der EHP-30 ein größeres Ansprechen auf Veränderungen. Die hohe Sensitivität des Fragebogens, Veränderungen im Gesundheitsstatus der Patientinnen zu detektieren, verdeutlicht seine gute Einsetzbarkeit im klinischen Umfeld. (Jones 2004b)

Khong et al. überprüften die Validität des EHP-30 als Selbstbeurteilungsinstrument an 195 Frauen mit Unterbauchschmerzen und entweder einer vermuteten oder bereits laparoskopisch gesicherten Endometriose (Khong 2010). Dabei bestätigte sich der EHP-30 als benutzerfreundliches und angemessenes Instrument für die Verwendung speziell in der Endometrioseforschung (Khong 2010). Auch die Validierung der niederländischen Version des EHP-30 bei Burgt et al. erzielte ähnlich positive Ergebnisse mit einer guten internen Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität sowie einer exzellenten Konstruktvalidität (Burgt 2011). Auch hier zeigte sich eine hohe Rate an ausgefüllten und zurückgegebenen Fragebögen, was die gute Verständlichkeit und hohe Akzeptanz bei den Probandinnen nochmals verdeutlicht (Burgt 2011). Bekräftigt wurden die positiven Ergebnisse bei der Testung der psychometrischen Kriterien der chinesischen (Jia 2011), der norwegischen (Verket 2018) und der portugiesischen (Mengarda 2008) Version des EHP-30. Somit kann der EHP-30 zuverlässig eingesetzt werden, um die Endometriose-spezifische Lebensqualität von Betroffenen abzuschätzen.

Auch in der vorliegenden Studie ließ sich eine starke Korrelation zwischen dem EHP-Gesamtwert und seinen Subskalen ‚pain‘, ‚control and powerlessness‘, ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ nachweisen, was eine gute interne Konsistenz des EHP-30 anzeigt (siehe Abbildung 26).

Zur effizienten und schnellen Erhebung der Endometriose-spezifischen Lebensqualität steht zusätzlich der aus nur fünf Items bestehende EHP-5 als zu verwendende Kurzform zur Verfügung. Dieser wurde in mehreren Studien als reliables, valides und gut im klinischen Alltag nutzbares Instrument bewertet (Aubry 2017, Goshtasebi 2011, Jones 2004a). Für den Einsatz



im Kontext einer wissenschaftlichen Studie ist der EHP-5 jedoch aufgrund der Erhebung nur weniger Parameter nicht geeignet.

#### *Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

Die HADS dient der Bestimmung von Angst und Depressivität. Der Fragebogen wurde speziell als Screening-Instrument für die Verwendung bei nicht-psychiatrischen Patientinnen und Patienten konzipiert und validiert. Er wird vielfach in klinischen Studien eingesetzt, weshalb er sich als Instrument der Selbsteinschätzung gut in unserem Patientinnenkollektiv verwenden ließ.

Watrowski und Rohde validierten die psychometrischen Eigenschaften des HADS an einem Kollektiv aus 252 gynäkologischen Patientinnen (Watrowski & Rohde 2014). Dabei konnte eine hohe interne Konsistenz der Subskalen als auch des gesamten HADS gezeigt werden (Watrowski & Rohde 2014). Der HADS hat sich als verlässliches und valides Instrument zur Detektierung emotionaler Störungen erwiesen und kann daher gut im klinischen Setting eingesetzt werden (Mihalca & Pilecka 2015, Watrowski & Rohde 2014, Zigmond & Snaith 1983).

Auch in der vorliegenden Studie korrelierten der HADS-Gesamtwert und seine beiden Subskalen jeweils stark positiv untereinander, was eine gute interne Qualität des Tests anzeigt.

#### *Fragebogen Dyadic Adjustment Scale Short Form (DAS-12)*

Die DAS erfasst zuverlässig die Qualität und Zufriedenheit mit einer Partnerschaft und wird als häufiges Instrument in klinischen Studien verwendet. Dinkel und Balck untersuchten die psychometrischen Eigenschaften der deutschen DAS an einer nicht-klinischen Stichprobe bestehend aus 219 Studienteilnehmern und entwickelten daraus die Kurzform DAS-12. Diese zeigt eine zufriedenstellende interne Konsistenz und stellt aufgrund der Kürze ein praktikables Messinstrument der Beziehungsqualität dar. (Dinkel & Balck 2006)

#### *Fragebogen Visual Analogue Scale (VAS)*

Die VAS dient der visuellen Einschätzung des subjektiven Schmerzempfindens und wird breit interdisziplinär im klinischen Alltag zur Validierung der Schmerzwahrnehmung eingesetzt. Bei Stach-Lempinen et al. erweist sich die VAS als valides und gut reproduzierbares Instrument, das auch auf Veränderungen im zeitlichen Verlauf anspricht (Stach-Lempinen 2001).

### *Prostaglandin-Konzentrationsmessung mittels PG-E2-ELISA*

Der ELISA-Test ist ein valides und in vielen Bereichen genutztes Verfahren zur Quantifizierung von Proteinen, Antikörpern, Hormonen etc. in verschiedensten Proben. Er ist unter anderem einsetzbar zur Konzentrationsbestimmung von PG-E2 in der Douglas-(Spül)-flüssigkeit. Hier wurden die Proben nach der intraoperativen Gewinnung schnellstmöglich bei -80 Grad Celsius eingefroren. So kann der Abbau des PG-E2, der sonst nach einigen Wochen bereits eintreten würde, um Monate verzögert werden. Die unterschiedlich lange Lagerungsdauer im Gefrierschrank sowie die aus organisatorischen und logistischen Gründen leicht variierende Zeit bis zum Abzentrifugieren der korpuskulären Bestandteile könnten eine Auswirkung auf die Messergebnisse gehabt haben, welche jedoch schwer zu quantifizieren ist. Es ist anzumerken, dass die Proben eventuell unterschiedlich stark kontaminiert waren, beispielsweise durch die Freisetzung von Prostaglandinen aus lysierten Erythrozyten, was gegebenenfalls eine Veränderung der PG-E2-Konzentrationen bewirkt haben könnte.

Die Instabilität des PG-E2 stellt eine bekannte experimentelle Herausforderung des Immunoassays dar (Granström 1980). PG-E2 wandelt sich spontan nach wenigen Sekunden mittels der PG-15-Dehydrogenase *in vivo* in 15-Keto-PG-E2 und dann in 15-Keto-13,14-Dihydro-PG-E2 um (Granström 1980, Hamberg & Samuelsson 1971). Dies findet v. a. bei hohen bzw. sehr niedrigen pH-Werten statt, da sich das 15-Keto-13,14-Dihydro-PG-E2 am stabilsten bei moderat niedrigen pH-Werten (pH = 3) zeigt (Granström 1980). Daraus ist abzuleiten, dass PG-E2 selbst nach kürzester Zeit nicht mehr detektierbar ist und die Messung seiner Metaboliten eventuell ein deutlich sinnvollerer Ansatz wäre. Das hier verwendete PG-E2-ELISA-Kit überführt jedoch alle PG-E2-Metabolite in ein stabiles Derivat, das Bicyclo-PG-E2, welches durch den PG-E2-Immunoassay einfach nachgewiesen werden kann (siehe Manual, Item No. 514010, Cayman Chemical). Deshalb kann von einem verlässlichen Messergebnis ausgegangen werden.

Alternativ zu ELISAs werden experimentell bereits Messungen mit Single Molecule Arrays (Simoa) durchgeführt, die eine 50-fach höhere Sensitivität als bisher übliche ELISAs aufweisen sollen (Wang 2018). Die bisher noch experimentellen Ansätze versprechen zukünftig eine noch schnellere, einfachere und höchst sensitive Detektionsmöglichkeit kleiner Moleküle, u. a. des PG-E2, ggf. auch im Serum (Wang 2018). Diese Messmethoden befinden sich jedoch noch in der Erprobungsphase und waren daher für den Einsatz in der vorliegenden Arbeit nicht geeignet.

## 3.3 Diskussion der Ergebnisse

### 3.3.1 Postoperative Daten

Da es sich bei der Endometriose um eine sehr heterogene Erkrankung mit vielfachen Präsentations- und Manifestationsmöglichkeiten handelt, sind dementsprechend auch unterschiedliche Ausprägungen der psychischen, partnerschaftlichen und gesundheitlichen Auswirkungen zu erwarten. Zudem bleiben einige Patientinnen trotz einer Endometrioseerkrankung symptomlos und erhalten die Diagnose gegebenenfalls nur aufgrund eines Zufallsbefunds (siehe 1.2 Endometriose). Diese Patientinnen sind nicht in ihrer Lebensführung beeinflusst und weisen keine Endometriose-bedingten negativen Folgen psychischer und/oder körperlicher Art auf. Die Heterogenität der Daten (siehe 1.3 Stand der Wissenschaft) ist u.a. begründet durch unterschiedliche Vergleichskollektive mit schmerz- bzw. endometriosefreien Kontrollgruppen, die Variation der erhobenen Daten, die verschiedenen Einschlusskriterien der Probandinnen einschließlich psychiatrischer Komorbiditäten und die Art der Rekrutierung. Ob die bei einem Großteil der Studien festgestellten Affektveränderungen bei Endometriosepatientinnen als Konsequenz der Endometriose-bedingten (Schmerz-)Symptomatik zu werten sind, oder ob umgekehrt eine verschlechterte Stimmung zu einer verstärkten Wahrnehmung Endometriose-assoziiierter Beschwerden führt, oder ob Endometriose-spezifische Mechanismen und Faktoren die Psyche beeinflussen, ist nach wie vor zu diskutieren.

#### *Endometriose-Subgruppen nach rASRM*

Bei den Endometriosepatientinnen des postoperativen Kollektivs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der wirtschaftlichen Situation zwischen Frauen mit milderer (rASRM I-II°) und stärkerer (rASRM III-IV°) Endometrioseausprägung, wobei mehr Frauen mit milder Endometriose einen guten oder sehr guten sozioökonomischen Zustand angaben. Eine reduzierte Arbeitsfähigkeit, schnellere Erschöpfung sowie Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitsstörungen (vgl. Eriksen 2008, Nasyrova 2011) führen bei Endometriosepatientinnen häufig zu einem geringeren Einkommen mit negativen finanziellen Folgen (vgl. Ameratunga 2017, Culley 2017, Fourquet 2011) und z. T. sogar zu einer verminderten Erwerbsfähigkeit und -tätigkeit (vgl. Harrop-Griffiths 1988).

Zwischen den beiden Endometriose-Subgruppen waren im EHP-Gesamt, den EHP-Subskalen, der HADS-Gesamt, den beiden HADS-Subskalen, in der DAS-12 sowie in der VAS keine signifikanten Unterschiede zu detektieren. Daraus ist abzuleiten, dass die Ausprägung

der Endometriose hier keine erkennbare Auswirkung auf die krankheitsbezogene Lebensqualität, die Stimmung, die Partnerschaftsqualität und die Schmerzmanifestation zu haben scheint. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch die kleine Fallzahl der eingeschlossenen Patientinnen.

Bisherige Studien zeigten, dass die Schmerzintensität kaum mit dem Stadium der Endometrioseerkrankung korreliert und die Symptomatik unabhängig von der tatsächlich vorliegenden intraoperativ bestätigten Ausprägung der Endometriosemanifestationen stark differieren kann (vgl. Ferrero 2019, Imesch & Fink 2016, Rakhila 2015, Stratton & Berkley 2011 u.v.m.). Auch bei den soziodemographischen Parametern Alter, Partnerschaftsstatus, Bildungsstand, Erwerbstätigkeit und Parität war keine Beeinflussung durch die Endometrioseausprägung feststellbar, was wiederum für einen geringen Einfluss des Erkrankungsgrades auf die Lebensführung sprechen könnte sowie vice versa für eine nur geringe Auswirkung der individuellen Lebensumstände auf den Verlauf einer Endometrioseerkrankung. In zahlreichen Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass sämtliche Lebensbereiche aufgrund einer Endometrioseerkrankung negativ beeinflusst werden (vgl. Bungum 2014, Friedl 2015, Fourquet 2011, Luisi 2015, Mira 2018 u.v.m.). Jones et al. beschrieben, dass Endometriosepatientinnen ihre verschiedenen Rollen als Frau, Partnerin, Mutter, Kollegin, Mitarbeiterin etc. oft nicht mehr in gleichem Maße ausüben können und durch die Erkrankung deutlich in ihrer Lebensführung eingeschränkt werden (vgl. Jones 2004c).

#### *Schmerz-Subgruppen nach VAS*

Von Schmerzen betroffene Frauen, mit oder ohne Endometriose, zeigen ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Angststörungen, verminderte partnerschaftliche bzw. eheliche Zufriedenheit, sexuelle Dysfunktionen, somatische Symptome, Feindseligkeit, geringere Lebensfreude und Lebenskraft, größere Unzufriedenheit sowie ein geringeres Selbstbewusstsein (Beutel 2005, Cavaggioni 2014, Fry 1993, Lorencatto 2006, Pope 2015, Walker 1988). Chronische Unterbauchschmerzen und Depression stellen unabhängige und signifikante Prädiktoren für die Lebensqualität der Patientinnen mit und ohne Endometriose dar (Graaff 2016).

Bezüglich der Stärke der wahrgenommenen Schmerzen zeigten sich bei den Endometriosepatientinnen mit höheren Schmerzwerten in dieser Studie signifikant höhere HADS Gesamt- und Depressionswerte, was mit dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens übereinstimmt, dass sich eine stärkere Schmerzwahrnehmung und das psychische Wohlbefinden gegenseitig negativ beeinflussen (vgl. Bryant 2016, Cavaggioni 2014, Culley 2013 & 2017, Graaff 2016, Luisi 2015, Pope 2015, Roth 2011, Silva 2015, Vercellini 2013). Die Empfindung von Schmerzen wird durch Depressionen und Angst verstärkt (vgl. Laganà 2015, Nasyrova 2011, Pope 2015), die Wahrnehmung nozizeptiver Reize durch Faktoren wie den Gemütszustand modifi-

ziert (vgl. Eriksen 2008, Luisi 2015), die Schmerztoleranz durch affektive Störungen herabgesetzt sowie die Schmerzsensitivität erhöht (vgl. Walker 1988). Persistierende Schmerzen gelten nach wie vor als prädisponierend für die Entwicklung mentaler Leiden (vgl. Lorencatto 2006, Nasyrova 2011).

Auch Jones et al. identifizierten den Schmerz als einen der Hauptfaktoren, der sich negativ auf alle Bereiche der Endometriose-bezogenen Lebensqualität auswirkt. Bei vielen Frauen zeigte sich ein allgemeines Unwohlsein, eine Beeinträchtigung ihres äußeren Erscheinungsbildes, eine Beeinflussung bisher ausgeübter Rollen sowie negative Konsequenzen auf körperliche Funktionen, z.B. auf Mobilität und Alltagsaktivität. Unverständnis, mangelhaftes Wissen über Endometriose, fehlender Respekt des medizinischen Personals sowie das Gefühl, nicht ernstgenommen zu werden, können bei Patientinnen zu Frustration, Skepsis und Misstrauen führen. (Jones 2004c)

Auch die Lebensqualität wird stark durch Schmerzempfindungen beeinflusst, was sich auch in den vorliegenden Daten durch signifikant niedrigere Werte der Lebensqualität bei Patientinnen mit höheren Schmerzwerten im EHP in der Gesamtskala und in den Subskalen ‚control and powerlessness‘, ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘ bestätigt. Die Intensität der Schmerzen steht in einem negativen Zusammenhang mit der Lebensqualität (vgl. Sepulcri & Amaral 2009), was bei Frauen mit Unterbauchschmerzen zu einer deutlich verringerten Lebensqualität führen kann (vgl. Beutel 2005). Alle Lebensbereiche können durch die Schmerzsymptomatik eingeschränkt sein (vgl. Culley 2013, Fourquet 2010, Fourquet 2011). Das Gefühl der Kontroll- und Kraftlosigkeit aufgrund der Symptomatik (vgl. Culley 2013) zeigte sich auch in der vorliegenden Studie (siehe EHP-Subskala ‚control and powerlessness‘). Eine hohe Symptombelastung führt laut Brünahl et al. zu ausgeprägten psychopathologischen Auffälligkeiten und einer niedrigeren Lebensqualität (vgl. Brünahl 2014). Nasyrova bewertet ein Angstgefühl als obligaten Teil von Stress und zeigt bei Endometriosepatientinnen die Überschreitung kritischer Werte der Stressresistenz sowie moderat erhöhte Angstwerte (Nasyrova 2011). Auf psychosoziale Probleme weisen ein Rückzug aus dem sozialen Leben, der Ausbildung oder dem Beruf, eine Hypervigilanz für Schmerzen, sowie Anzeichen für Angst, Depressionen oder ein gemindertem Selbstbewusstsein hin (Evans 2015). Die hier gewonnenen Daten bestätigen den vermuteten Krankheits-assoziierten Rückzug aus dem sozialen Leben (vgl. Evans 2015) (siehe EHP-Subskala ‚social support‘ Tabelle). Auch Einschränkungen des psychischen Wohlbefindens (siehe EHP-Subskala ‚emotional well-being‘) bei stärkerer Schmerzwahrnehmung konnten im EHP nachgewiesen werden. Die Auswirkungen sind komplex, multidimensional und allgegenwärtig (Culley 2013). Schmerz und emotionale Belastung gelten als „zentrale und destruiende“ (Culley 2013) Aspekte des Lebens mit Unterbauchschmerzen und Endometriose.

Patientinnen mit geringeren Schmerzen hatten in unserer Studie signifikant häufiger einen höheren Bildungsabschluss erreicht (mindestens das Abitur) als stärker schmerzgeplagte Probandinnen. Dies deutet auf den Zusammenhang der Schmerz-bezogenen Endometriose-bedingten Symptome mit der Arbeitsfähigkeit, der Qualität der Arbeit und der beruflichen und alltäglichen Produktivität hin (vgl. Culley 2013, Fourquet 2010, Fourquet 2011). Ein höheres Bildungsniveau könnte jedoch auch einen besseren Zugang zu Coping-Strategien und eine höhere Bereitschaft, diese anzuwenden, zur Folge haben. In den erhobenen Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied der partnerschaftlichen Qualität zwischen den Schmerz-Subgruppen, was daraufhin hindeutet, dass die Partnerschaft hier nicht wesentlich durch die Schmerzstärke der Endometrioseerkrankung beeinflusst wird.

#### *Subgruppen nach der hormonellen Therapie*

Bei der Durchführung einer hormonellen Therapie waren keine signifikanten Unterschiede der detektierten rASRM-Stadien, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des psychischen Wohlbefindens, der partnerschaftlichen Qualität, der Schmerzempfindung oder der soziodemographischen Parameter zwischen Endometriosepatientinnen mit rein gestagenhaltigen Präparaten und Probandinnen mit kombiniert östrogenhaltiger Therapie detektierbar. Dies legt eine eher geringe Beeinflussung der Symptomatik, zumindest in dieser Studie, durch die Wahl der konkreten hormonellen Medikation nahe. Der Abstand zur letzten Operation war jedoch bei den hier beobachteten Patientinnen mit durchschnittlich 16 Monaten noch relativ kurz, so dass der Effekt der operativen Therapie den langfristigen Effekt medikamentöser hormoneller Therapiemaßnahmen noch zu überwiegen scheint.

#### *Subgruppen nach Partnerschaftsstatus*

Der Partnerschaftsstatus bewirkte in dieser Studie keine Unterschiede bei der Endometriose-bedingten Lebensqualität, dem psychischen Wohlbefinden oder der Schmerzempfindung, wohingegen jedoch in der Literatur von einer relevanten Beeinflussung der Partnerschaft durch eine chronische Erkrankung wie Endometriose ausgegangen wird (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fernandez 2006, Leeners & Imthurn 2007, Low & Edelman 1991, Mira 2018). Laut Mira et al. bestehen bei ca. 67 % der Frauen mit Endometriose Krankheits-assoziierte bzw. -bedingte Beziehungsproblemen (vgl. Mira 2018), was sich in unserer Studie jedoch nicht bestätigt hat. In der WERF EndoCost-Studie gaben 50 % der Fälle an, dass die Endometrioseerkrankung wesentlich die Beziehung beeinflusst, bei 34% einhergehend mit erheblichen partnerschaftlichen Problemen (Graaf 2013). 10 % betrachteten die Endometriose sogar als Grund für ihre Scheidung (Graaf 2013). Die ENDOPART-Studie von Culley et al. zeigt eine deutlich

geringere Häufigkeit sexueller Kontakte bei Endometriosepatientinnen und eine unterschiedliche Akzeptanz dessen von Seiten des Partners, was teilweise zu einem Rückgang von Intimität, Nähe und Zuneigung führte (Culley 2017). Dies wird z.T. noch zusätzlich durch den nachdrücklichen Versuch, endlich schwanger zu werden oder den Partner sexuell zufrieden zu stellen, aggraviert (Leeners & Imthurn 2007, Luisi 2015). Zwischen den männlichen Partnern von Endometriosepatientinnen und von endometriosefreien Frauen konnte jedoch kein Unterschied der sexuellen Funktion in Bezug auf die Interaktionen mit der Partnerin, die eigene männliche Sexualität und die wechselseitige Beeinflussung der sexuellen Beziehung festgestellt werden. Dies kann als bedeutende und beruhigende Information für Endometriosepatientinnen gewertet werden (Graaf 2016).

Durch eine häufig beeinträchtigende Erkrankung wie Endometriose kann eine emotionale sowie physische Belastung für den Partner und die Paare entstehen (Fernandez 2006). Der Großteil der männlichen Partner wünscht sich mehr Unterstützung sowie ein stärkeres Bewusstsein und Verständnis für die Endometriose und ihre vielfältigen Auswirkungen (Culley 2017). Eine chronische Erkrankung, wie die Endometriose, kann jedoch auch die Beziehung stärken, sie dank der notwendigen praktischen und emotionalen Unterstützung des Partners festigen und so zu mehr Nähe und gegenseitigem Vertrauen führen (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fernandez 2006, Fry 1993, Graaff 2016). Die frühe Einbindung des Partners, eine multidisziplinäre Patientenedukation und -information, eine offenere Kommunikation und gegebenenfalls emotionaler Beistand können die durch die Erkrankung hervorgerufenen Belastungen mindern (Ameratunga 2017, Culley 2017, Fernandez 2006, Leeners & Imthurn 2007). So kann ein Partner, der die Patientin unterstützt und aufbaut, einen sehr positiven Einfluss auf die Krankheitswahrnehmung und -verarbeitung haben (vgl. Ameratunga 2017, Culley 2017, Fernandez 2006, Fry 1993, Graaff 2016). Hingegen können sich Beziehungsprobleme oder das Ende einer Partnerschaft negativ auf das Wohlbefinden der Betroffenen auswirken (Fernandez 2006). Die Qualität einer partnerschaftlichen Beziehung stellt einen wichtigen Faktor der Lebenszufriedenheit dar (vgl. Dinkel 2006).

#### *Subgruppen nach Bildungsstatus*

Probandinnen mit einem höheren Abschluss zeigten eine statistisch signifikant bessere Endometriose-bezogene Lebensqualität, insbesondere in den Subskalen ‚emotional well-being‘ und ‚social support‘. Dies könnte auf verschiedene, durch den Bildungsstand beeinflusste, Bewältigungs- und Verarbeitungsmechanismen der krankheitsbezogenen Beschwerden zurückzuführen sein, welche aufgrund unterschiedlich differenzierter Interpretationsweisen variieren können (vgl. Eriksen 2008).

### *Subgruppen nach Elternstatus*

Beim Elternstatus ließ sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des EHP-Gesamtwerts detektieren, wobei Frauen mit mindestens einem Kind eine höhere Endometriose-bezogene Lebensqualität aufwiesen. Dies deutet an, dass ein gegebenenfalls Endometriose-bedingter unerfüllter Kinderwunsch (vgl. Fourquet 2010, Giudice 2010, Nasyrova 2011, Oral 1996) die Lebensqualität der Patientinnen stark beeinflussen kann. Dabei können zahlreiche Faktoren eine Rolle spielen, z. B. ein verringertes Selbstwertgefühl, sekundäre affektive Störungen sowie eine veränderte Realisierung der erhofften Lebensplanung (vgl. Luisi 2015, Sbaragli 2008, Sepulcri & Amaral 2009). Umgekehrt ist auch denkbar, dass eine die Lebensqualität weniger beeinträchtigende Endometriose auch die Fertilität weniger einschränkt.

### *Korrelationen der Fragebogenergebnisse*

Eine stark positive Korrelation ließ sich zwischen dem EHP-Gesamt sowohl mit dem HADS-Gesamt als auch mit der Angstsubskala nachweisen. Eine schlechtere Lebensqualität bei einem schlechteren allgemeinen psychischen Wohlbefinden zeigte sich bereits in zahlreichen anderen Studien, die das gleichzeitige Auftreten von affektiven Störungen, v. a. Depressionen, und einer verminderten Lebensqualität bei Endometriosepatientinnen nachgewiesen haben (vgl. Beutel 2005, Fourquet 2011, Jones 2004, Sepulcri & Amaral 2009, Vercellini 2013).

Ein moderater Zusammenhang war auch zwischen der Lebensqualität im EHP und der HADS Depressions-Subskala sowie der VAS-Schmerzskala erkennbar. Dies deckt sich mit der Annahme einer höheren Depressivität und verstärkter Schmerzen bei Endometriosepatientinnen, was mit einer niedrigeren Lebensqualität einhergeht (vgl. Brandes 2007, Chen 2016, Culley 2017, Fry 1993, Graaff 2016, Jones 2004, Lorencatto 2006, Luisi 2015, Nasyrova 2011, Pope 2015, Sepulcri & Amaral 2009, Thomas 2006, Vercellini 2013, Walker 1988). Graaf et al. zeigten, dass chronische Unterbauchschmerzen und Depressivität unabhängige und signifikante Prädiktoren für die Lebensqualität bei Frauen mit und ohne Endometriose darstellen (vgl. Graaf 2016).

Ein moderat negativer Zusammenhang war zudem in dieser Studie zwischen dem EHP und einer schlechteren finanziellen Situation nachweisbar, was auf eine niedrigere Lebensqualität bei einem schlechteren sozioökonomischen Status hinweist. Jedoch könnte aber auch eine insgesamt negativere Gesamtstimmung zu einer nur subjektiv schlechteren Einschätzung der finanziellen Lage führen. Auch gesamtwirtschaftliche Aspekte der Endometriose müssen berücksichtigt werden. Die Lebensqualität stellt dabei den wichtigsten Prädiktor für die insgesamt auftretenden Kosten für das Gesundheitswesen dar. Die WERF Endo-Cost-Studie errechnete 2009 jährliche durchschnittliche Gesamtkosten pro Frau von 9579 €. Für Deutschland konnte



in einem theoretischen Modell eine jährliche finanzielle Bürde aufgrund Endometriose-bezogener Symptome von etwa 12,5 Billionen € geschätzt werden. Die dadurch entstehende ökonomische Belastung ist enorm und vergleichbar mit den Kosten anderer chronischer Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis). Die Endometriose-assoziierten Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft sind nicht unerheblich, aufgrund mangelnder Daten jedoch schwer abzuschätzen. (Simoens 2012)

In den Studienergebnissen ließ sich außerdem eine moderat positive Korrelation der VAS-Schmerzwerte mit den HADS-Werten feststellen. Ein schmerzbedingt schlechteres psychisches Wohlbefinden mit vermehrter Ängstlichkeit und höherer Depressivität konnte bereits in vielen Untersuchungen aufgezeigt werden, weshalb allgemein anerkannt ist, dass das Schmerzempfinden durch Angst und Depressionen verstärkt wird (vgl. Laganà 2015, Nasyrova 2011, Pope 2015) und Depressivität u. a. als Folge chronifizierter Schmerzen interpretiert werden kann (vgl. Beutel 2005).

Nach der rASRM-Klassifikation höher eingestufte laparoskopische Befunde der Endometriosepatientinnen korrelierten moderat positiv mit den HADS-Angstwerten. Da Frauen mit einer bestätigten Endometriose bereits erhöhte Angstwerte und vermehrte Ängstlichkeit zeigen (vgl. Brünahl 2014, Bryant 2016, Friedl 2015, Fry 1993, Garalejic 2010, Laganà 2015, Nasyrova 2011, Sepulcri & Amaral 2009), wirkt sich die Diagnose einer stärkeren Krankheitsausprägung in diesem Patientinnenkollektiv vermutlich zusätzlich intensivierend aus.

Die partnerschaftliche Qualität und das Alter zeigten nur schwache Korrelationen zur Endometriose-bezogenen Lebensqualität, dem psychischen Wohlbefinden und der Schmerzwahrnehmung, was eine nur geringe Beeinflussung durch diese beiden Parameter vermuten lässt. Der negative Einfluss der Endometrioseerkrankung auf die Lebensqualität scheint umso stärker zu sein, je jünger die Patientinnen sind. Khong et al. zeigten, dass die Betroffenen durch die Schmerzen im Alltags- und Berufsleben stärker belastet sind, je früher die Endometrioseerkrankung diagnostiziert wurde (Khong 2010). Simoens et al. errechneten für Patientinnen mit Endometriose ein qualitätskorrigiertes Lebensalter (quality-adjusted life years) von durchschnittlich 0,809, was einer Reduktion der Lebensqualität um 19 % im Vergleich zu einer Person mit einem bestmöglichen Gesundheitsstatus entspricht (Simoens 2012). Brandes et al. hingegen deuteten jedoch v. a. ein höheres Alter der Endometriosepatientinnen als prädisponierend für eine schlechtere Lebensqualität (vgl. Brandes 2007).

### 3.3.2 Perioperative Daten

#### *Fallgruppe vs. Kontrollgruppe*

Die PG-E2-Konzentration der Douglas-Flüssigkeit zeigte statistisch signifikant höhere Werte in der Fallgruppe verglichen mit der endometriosefreien Kontrollgruppe, was den Ergebnissen von Sharma et al. (vgl. Sharma 1994) entspricht. Die erhobenen Daten unterstützen die viel diskutierte Annahme, dass PG-E2 eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Endometriose spielt (vgl. Attar & Bulun 2006, Banu 2008, Bulun 2000, Bulun 2002, Gazvani & Templeton 2002, Lee 2010, Noble 1997, Ozawa 2006, Rakhila 2015, Yamanaka 2012, Zhu 2018). Aufgrund unterschiedlicher Verdünnungen sind die in den Proben enthaltenen PG-E2-Konzentrationen jedoch nur eingeschränkt vergleichbar und somit bedingt aussagekräftig (s. unten).

Bezüglich der Erwerbsfähigkeit ließ sich in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erwerbstätigkeit bei Fällen vs. Kontrollen feststellen, wobei mehr Endometriosepatientinnen erwerbstätig waren als Kontrollen. Dies widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, die eine verminderte Erwerbstätigkeit (vgl. Harrop-Griffiths 1988) und eine reduzierte Arbeitsfähigkeit bei Endometriosepatientinnen festgestellt haben (vgl. Eriksen 2008, Nasyrova 2011). Andere soziodemographische Parameter wie das Alter, der Partnerschafts-, Bildungs- oder Kinderstatus sowie die wirtschaftliche Situation und das Einkommen differierten nicht signifikant zwischen Fällen und Kontrollen, was auf eine fehlende Beeinflussung dieser Parameter durch die Endometrioseerkrankung hindeutet.

Zwischen der Fallgruppe mit Endometriose und der endometriosefreien Kontrollgruppe waren keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endometriose-bezogenen Lebensqualität, des psychischen Wohlbefindens, der Partnerschaftsqualität und der Schmerzen erkennbar, was auf eine fehlende Endometriose-spezifische Beeinflussung der genannten Parameter hindeutet. Auch Souza et al. haben beim Vergleich von Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen aufgrund von Endometriose versus aufgrund anderer Ursachen zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Schmerzen, der depressiven Symptome und der Lebensqualität keine Unterschiede festgestellt (vgl. Souza 2011).

Beim Vergleich von Endometriosepatientinnen und endometriosefreien Kontrollen ergab sich jedoch bei Friedl et al. in der Kontrollgruppe eine signifikant bessere allgemeine Gesundheit und größeres psychisches Wohlbefinden, eine höhere emotionale Rollenfunktion sowie mehr Vitalität und signifikant weniger Probleme in Bezug auf berufliche und alltägliche Aktivitäten (vgl. Friedl 2015).

Auch Cavaggioni et al. verglichen Frauen mit Endometriose mit endometriosefreien Kontrollen. Sie stellten bei den an Endometriose erkrankten Fällen eine Prävalenz psychiatrischer Störungen von 54,0 % fest, verglichen mit nur 18,6 % bei den endometriosefreien Kontrollen. In der Fallgruppe zeigte sich v. a. ein signifikant höherer Anteil an Angst- und affektiven Störungen. Probandinnen mit sowohl Endometriose als auch einer komorbiden psychiatrischen Störung erzielten zudem signifikant höhere Schmerzmittelwerte. (Cavaggioni 2014)

Auch bei Laganà et al. wies die Endometriosegruppe eine signifikant höhere Häufigkeit von Depressionen und Somatisierung im Vergleich zu endometriosefreien Kontrollpatientinnen auf. Die Fälle wiesen nicht nur höhere Depressionswerte auf, sondern auch eine fast doppelt so hohe Häufigkeit schwerer Depressionen (22,9 % vs. 12,5 %). (Laganà 2015)

Erhöhte Neurotizismuswerte und eine erhöhte psychiatrische Morbidität zeigten sich beim Vergleich von Endometriosepatientinnen mit Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen aufgrund anderer Ursachen in beiden Gruppen, wobei jedoch die Neurotizismuswerte in der Endometriosegruppe deutlich höher ausfielen (Low 1993). Auch Graaff et al. zeigten bei Endometriosepatientinnen im Vergleich zu endometriosefreien Kontrollen signifikant höhere Depressions- und Angstwerte (Graaff 2016).

Anhand von Daten aus der Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) untersuchten Chen et al. die Assoziationen zwischen Endometriose und Stimmungsschwankungen bzw. affektiven Störungen bei 10.439 Endometriosepatientinnen und gleich vielen gepaarten Frauen ohne Endometriose. Die Frauen mit Endometriose zeigten auch hier eine signifikant höhere Inzidenz schwerer Depressionen sowie Angst- und depressiver Störungen. (Chen 2016)

Die EndoCost-Studie der World Endometriosis Research Foundation (WERF) verglich die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität von 931 Patientinnen mit laparoskopisch und/oder histologisch gesicherter Endometriose mit der amerikanischen Allgemeinbevölkerung. Eine signifikante Reduktion der Lebensqualität in allen Bereichen und Alterskategorien, am deutlichsten bei der allgemeinen Gesundheit, sozialen Funktionsfähigkeit und mentalen Rollenlimitation konnte bei den Endometriosepatientinnen festgestellt werden. Eine positive Beeinflussung der Lebensqualität wurde durch das Einkommen und durch einen Partner festgestellt, wobei sich chronische Schmerzen, Komorbiditäten, die Anzahl herangezogener Ärzte, das Auftreten von Dyspareunie, Auswirkungen auf den Beruf, die Zahl an Laparotomien und die Höhe des BMI negativ auswirkten. (Graaf 2013)

Aus den beschriebenen Daten der Literatur und der vorliegenden Studie lässt sich schließen, dass chronische Unterbauchschmerzen, v.a. Endometriose-bedingte Unterbauchschmerzen, deutlich mit depressiven Erkrankungen, Stimmungsveränderungen und psychopathologischen Beschwerden assoziiert werden können.

### *Prä- vs. postoperative Fragebogenergebnisse*

Bei Betrachtung der prä- und postoperativen Fragebogenergebnisse der Probandinnen zeigten sich postoperativ statistisch niedrigere HADS-Werte und höhere DAS-Werte. Dies deutet auf ein nach der Operation und dem Krankenhausaufenthalt besseres psychisches Wohlbefinden mit verminderter Depressivität und Ängstlichkeit sowie auf eine bessere partnerschaftliche Beziehungsqualität hin (vgl. Graaf 2013, Kössi 2013). Mögliche beeinflussende Faktoren sind hierbei der Wegfall der psychischen Belastung durch den bevorstehenden operativen Eingriff sowie die bei günstigem Verlauf postoperativ milderen Beschwerden. Dafür sprechen zudem auch die postoperativ bessere Lebensqualität und die niedrigeren Schmerzwerte, die jedoch jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den präoperativen Werten zeigten.

Denkbar ist jedoch auch ein höherer präoperativer HADS-Gesamtwert, bedingt durch eine möglicherweise bestehende Angst vor der anstehenden Operation, der postoperativen Diagnose und dem weiteren postoperativen Krankheitsverlauf oder die psychische Belastung durch die Ausnahmesituation eines bevorstehenden Krankenhausaufenthalts.

## 3.4 Limitationen der Studie

In kritischer Reflexion der durchgeführten Studie sind potenzielle Limitationen zu berücksichtigen. Es ist anzunehmen, dass die soziodemographischen Parameter, wie das Alter, der höchste erreichte Schulabschluss, das Einkommen, der Beziehungsstatus, die Kinderlosigkeit sowie die Zahl der Geburten, die in den Fragebögen erhobenen Parameter beeinflussen. Des Weiteren ist die Einnahme einer hormonellen Medikation, vor allem die Unterscheidung zwischen östrogenhaltigen und nicht-östrogenhaltigen Präparaten, zu beachten, da davon auszugehen ist, dass sich dies pathophysiologisch v.a. langfristig auf die Symptomatik und den Verlauf der Endometriose auswirkt.

Bei der Betrachtung der Studie ist die geringe Zahl der Probandinnen dieses Pilotprojekts, v. a. im perioperativen Studienteil, anzumerken. Die geringe Teilnehmerzahl beeinflusste die statistische Auswertbarkeit und verringert die klinische Aussagekraft, auch wenn eine Reihe von Zusammenhängen statistisch signifikant war.

Die konservative Therapie der Endometriose rückt immer mehr in den Vordergrund und eine Operation wird oftmals auch von den Patientinnen erst als ‚ultima ratio‘ gewünscht, v. a. auch um wiederholte Eingriffe zu vermeiden. Deshalb konnte im geplanten Einschlusszeitraum keine größere Zahl an Studienpatientinnen einbezogen werden. Die Daten und Erkenntnisse aus dieser Pilotstudie dienen jedoch als solider Ausgangspunkt für die Planung nachfolgender größerer, eventuell multizentrischer, Studien.

Es ist anzunehmen, dass bei dem untersuchten Studienkollektiv ein ‚selection bias‘ vorliegt, da in einer Universitätsklinik eher Patientinnen mit komplexeren Diagnosen und langwierigeren oder schwerwiegenderen Verläufen behandelt werden. Die erhaltenen Ergebnisse könnten daher von einem durchschnittlichen Patientinnenkollektiv abweichen. Andererseits ist anzuführen, dass in der Endometriosesprechstunde, aus der die Probandinnen vornehmlich rekrutiert wurden, Patientinnen mit unterschiedlichster Krankheitsausprägung und mit einem großen Spektrum an Beschwerden und begleitenden Symptomen vorstellig werden, was vermutlich gut die Bandbreite klinischer Erscheinungsformen und Verläufe repräsentiert und daher treffend die von Endometriose betroffene Bevölkerung abbilden kann.

Außerdem weisen Patientinnen, die sich initiativ in einer Universitätsklinik vorstellen oder sich von den behandelnden niedergelassenen Frauenärzten/-innen dorthin überweisen lassen, tendenziell ein größeres Sicherheitsbedürfnis und einen höheren Abklärungsbedarf auf. Möglicherweise sind diese Frauen auch generell ängstlicher und zeigen somit bei krankheitsbedingten Belastungen höhere Angstwerte und eine höhere Disposition für psychische Leiden.

Da die Teilnahme an der Studie den Probandinnen selbstverständlich freigestellt war und keinerlei Einfluss auf die weitere Behandlung oder die Arzt-Patienten-Beziehung hatte, ist unklar, inwieweit die jeweilige Krankheitsintensität und die Stärke der Beschwerden bei der Entscheidung für oder gegen den Studieneinschluss eine Rolle gespielt haben. Einerseits ist denkbar, dass Patientinnen mit starken psychischen Komorbiditäten nicht teilgenommen haben, da ihre mentale Verfassung dies nicht zugelassen hat. Zudem sind möglicherweise Patientinnen mit sehr schwerwiegenden Verläufen und Beschwerden so eingenommen von ihrer Erkrankung, dass sie keine weiteren zusätzlichen Aufgaben und Befragungen in der Klinik dulden können bzw. möchten. Andererseits sind eventuell gerade diese Patientinnen an der Forschung interessiert, um folgenden zukünftigen Patientinnengenerationen zu helfen und so aus ihrer eigenen Erkrankung zumindest eine gewisse Sinnhaftigkeit ableiten zu können. Vorstellbar ist auch, dass Patientinnen mit besonders milder oder fehlender klinischer Manifestation bereitwilliger teilgenommen haben, da für sie keine starken negativen Emotionen damit verbunden sind oder sie der Erkrankung gegenüber generell eher neutral eingestellt sind. Diese Faktoren können sich natürlich sowohl auf die Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs als auch auf die Beantwortung der Fragebögen ausgewirkt haben.

Die Patientinnen wurden nicht nach der Dauer ihrer Symptome oder der Zeit bis zur Diagnosestellung als mögliche Confounder unterteilt. Dies sind Parameter, die sich jedoch sowohl auf die Lebensqualität und die Stimmung als auch auf die berufliche, partnerschaftliche und familiäre Situation auswirken können. Längere Phasen mit Schmerzen und beeinträchtigenden Beschwerden können zu vermehrten und stärkeren affektiven sowie psychiatrischen Komor-

biditäten führen. Auch das Alter als möglicher Störfaktor wurde in die Auswertungen nur teilweise einbezogen. Der maximale Altersunterschied der Patientinnen liegt sowohl im retro- als auch im perioperativen Studienteil bei 34 Jahren (zwischen 22 und 56 Jahren bzw. 18 und 52 Jahren). Inwieweit das Alter eine Rolle im Hinblick auf den Umgang mit und die Toleranz von Beschwerden, das mentale Wohlbefinden und die Bewertung einer Partnerschaft spielt, ist schwer zu evaluieren.

Aufgrund des Studiendesigns als Querschnittstudie bleibt unklar, ob sich eine depressive oder ängstliche Symptomatik bereits vor der Endometrioseerkrankung oder vor dem Auftreten von chronischen Unterbauchschmerzen manifestiert hat, oder ob sie vielmehr eine Folgeerscheinung der auftretenden Beschwerden ist. Zum Verständnis des Krankheitsverlaufs und der Symptomatik sind größer angelegte longitudinale Studien nötig.

Durch das ‚self-reporting‘ sind zahlreiche Beeinflussungsmöglichkeiten durch äußere Faktoren, wie z.B. Fehlattritionen und Suggestibilität, nicht vermeidbar oder messbar. Wie ehrlich die Antworten der Probandinnen ausfallen, wie hoch der Grad an Selbstreflexion und wie gut die eigene Evaluierung ist, lässt sich nicht prüfen. Denkbar ist auch eine intentionale Verzerrung der eigenen Wahrnehmungen, Emotionen und (Selbst-)Interpretation, um mehr dem eigenen erwünschten Selbstbild und der angestrebten Identifikation zu entsprechen.

Da die Patientinnen des postoperativen Verlaufskollektivs erst nach Abschluss ihrer operativen Behandlung eingeschlossen wurden, ist ein „recollection“ oder „recall bias“ nicht auszuschließen, da im Rückblick psychologische Abwehrmechanismen wie Verdrängung, Projektion, Rationalisierung oder Idealisierung eine Rolle spielen können. Zufriedene Patientinnen mit einem besseren postoperativen Ergebnis sind vermutlich auch eher an einer Studienteilnahme interessiert als unzufriedene Patientinnen, da sie die Klinik gerne und bereitwilliger in ihren (Forschungs-)Projekten unterstützen wollen.

Betrachtet man im Rahmen der Studie die Partnerschaftsqualität der Patientinnen, ist anzumerken, dass es sich bei den ausgefüllten Fragebögen der DAS per se nur um Antworten von Patientinnen handelt, die sich aktuell in einer festen Beziehung befinden. Daher muss kritisch angeführt werden, dass es sich hierbei um ‚surviving couples‘ handelt, also Paare, die ein CPP-Syndrom bzw. eine Endometrioseerkrankung überstanden haben und sich nicht aufgrund gegebenenfalls auftretender Probleme und krankheitsbedingter Folgen bereits getrennt haben. Dies impliziert, dass bei diesen Paaren eine engere Bindung und mehr Unterstützung besteht und in der Studie die Partnerschaftsqualität daher eventuell positiver eingeschätzt wird.

Das Ausmaß der Schmerzen wurde anhand der visuellen Analogskala eingeschätzt, was zwar die Intensität einfach messbar widerspiegelt, aber keine Auskunft über deren Dauer, Qualität

und Dynamik gibt. Diese Faktoren beeinflussen sicherlich den Gemütszustand und das Wohlbefinden und sind daher in weitergehenden Studien zu beachten.

Ferner konnte im perioperativen Studienteil nicht immer der Zyklustag dokumentiert und berücksichtigt werden. Die Durchführung des operativen Eingriffs bestenfalls in der ersten Zyklushälfte, war aufgrund persönlicher Wünsche und organisatorischer Umstände nicht immer möglich. Inwieweit sich die unterschiedlichen Zyklusphasen auf die Prostaglandinlevel oder die Stimmung auswirken, ist noch unklar und sollte in weiterführenden Projekten bei der Studiendurchführung verstärkt mit einbezogen werden.

Im perioperativen Studienteil konnte bei der intraoperativen Probenentnahme während der diagnostischen Laparoskopie keine einheitliche Verdünnung gewährleistet werden. Entweder wurde nur freie Flüssigkeit ohne Spülung aus dem Douglasraum abgezogen oder unterschiedlich viel im Bauchraum gespült. Da keine standardisierte Flüssigkeitsmenge zur Spülung verwendet wurde, lassen sich weder die verschiedenen gewonnenen Proben nach Spülung miteinander noch die ungespülten mit den gespülten Proben valide vergleichen. Ein einheitlicher Verdünnungsfaktor, der für alle Proben zutrifft, liegt dementsprechend nicht vor. Aufgrund der nicht standardisierten Probenentnahme sind unterschiedliche und nicht statistisch valide auswertbare PG-E2-Konzentrationen in den Proben anzunehmen. Anlässlich wechselnder OP-Teams, gegebenenfalls der Notwendigkeit der Flüssigkeitsgewinnung für andere medizinische Fragestellungen, der Dringlichkeit schnellen operativen Handelns bei auffälligen intraoperativen Befunden, der z.T. ungenügenden Information der operierenden Ärzte bezüglich der Fragestellung des Projektes etc. ließ sich eine einheitliche Probengewinnung nicht durchgehend umsetzen. Deshalb sind die erhobenen Daten als Ausblick bzw. orientierender Hinweis zu sehen und sollen weitere klinische Studien nach sich ziehen.

## 4 Zusammenfassung

In der durchgeführten Studie wurden zwei Kollektive untersucht: Ein postoperatives Verlaufskollektiv bestehend aus 28 Patientinnen mit histologisch bestätigter Endometriose nach einer laparoskopischen Behandlung sowie ein perioperatives Kollektiv bestehend aus 13 Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen vor einem diagnostischen Eingriff. Beide Gruppen füllten ein Set bestehend aus vier Fragebögen aus: Der „Endometriosis Health Profile“ (EHP-30) evaluiert die Endometriose-assoziierte Lebensqualität, die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D) beurteilt die psychische Verfassung, die „Adjustment Scale“ (DAS-12) schätzt die Qualität einer Partnerschaft ein und die „Visual Analogue Scale“ (VAS) misst das aktuell wahrgenommene Schmerzniveau. Darüber hinaus wurde bei allen Endometriosepatientinnen das jeweilige rASRM-Stadium dokumentiert und soziodemographische Daten erhoben. Im operativen Patientinnenkollektiv wurde zudem ein PG-E2-ELISA mit (Spül-)Flüssigkeit aus dem Douglasraum durchgeführt.

Die erhobenen Daten bestätigten die allgemein anerkannte Annahme, dass sich die Endometrioseerkrankung auf zahlreiche Lebensbereiche der betroffenen Frauen auswirkt. Die Ergebnisse zeigten in Übereinstimmung mit dem wissenschaftlichen Konsens, dass das vorliegende Endometriosestadium jedoch nicht mit der Schmerzwahrnehmung korreliert und die histologische Ausprägung der Endometriose keine erkennbare Auswirkung auf die Lebensqualität, die Stimmung und die Partnerschaftsqualität hat. Auch zwischen Frauen mit Endometriose und Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen anderer Ursachen zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Dies weist auf andere, z.T. noch unklare Faktoren, hin, welche die genannten Parameter beeinflussen und modulieren können. Hierbei scheint die Intensität der Schmerzen eine bedeutende Rolle zu spielen, da sich auch in dieser Studie bei Frauen mit höheren Schmerzwerten sowohl die mentale Situation als auch die Lebensqualität signifikant erniedrigt darstellten. Eine empfundene höhere Lebensqualität ließ sich bei Frauen mit mindestens einem Kind im Vergleich zu kinderlosen Patientinnen nachweisen. In den vorliegenden Daten ließ sich keine wesentliche Auswirkung der Wahl der hormonellen Therapie (Mono-Gestagene vs. kombinierte auch östrogenhaltige Medikation) auf die erhobenen Parameter und die Symptomatik erkennen. Diese Studie zeigte entsprechend dem Konsens der Literatur einen stark gegenläufigen Zusammenhang zwischen der Endometriose-bezogenen Lebensqualität und dem psychischen Wohlbefinden der Patientinnen. Zudem ließ sich eine moderat entgegengesetzte Korrelation zwischen der Stärke der wahrgenommenen Schmerzen sowohl mit der Lebensqualität als auch mit der mentalen Befindlichkeit feststellen.

Bei der Untersuchung des Entzündungsmarkers Prostaglandin-E2 wurde bei den Endometriosepatientinnen, verglichen mit den endometriosefreien Frauen, eine höhere Konzentration



des Entzündungsmarkers PG-E2 gemessen, was zu der in der Literatur beschriebenen Rolle der Prostaglandine bei der Pathophysiologie der Endometriose passt. Bezüglich der oben genannten soziodemographischen Parameter zeigte sich nur bei der Erwerbstätigkeit ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit Endometriose und den Kontrollen mit chronischen Unterbauchschmerzen aufgrund anderer Ursachen. Durch eine operative Therapie ließ sich in der durchgeführten Studie im Follow-up ein positiver Einfluss auf das mentale Wohlbefinden und die partnerschaftliche Beziehung nachweisen.

## 5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die in dieser Studie gewonnen Erkenntnisse zu den Zusammenhängen zwischen Endometriose, chronischen Unterbauchschmerzen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem psychischen Wohlbefinden, der Partnerschaftsqualität und den Schmerzen sollten weiterführend an einem größeren Patientinnenkollektiv überprüft werden. Bei einer größeren Teilnehmerzahl könnten somit auch zusätzliche Einflussfaktoren berücksichtigt, die Zusammenhänge vertieft und die in dieser Studie erhobenen hypothesengenerierenden Ergebnisse weiter untersucht werden.

Außerdem wäre die Durchführung größer angelegter weiterführender Studien zur Erforschung der Rolle des PG-E2 in der Pathophysiologie der Endometriose überaus sinnvoll. Langzeit-Follow-up-Untersuchungen des perioperativen Patientinnenkollektivs mit regelmäßigen Datenerhebungen könnten Wissen über langfristige Outcomes und Verläufe der Endometrioseerkrankung generieren.

Um Endometriose-spezifische von allgemeinen Schmerzauswirkungen und -folgen zu unterscheiden, wären Studien mit Vergleichskollektiven anderer chronischer Schmerzgruppen, beispielsweise Kopfschmerz- oder Rückenschmerzpatientinnen, interessant und wünschenswert.

## 6 Literaturverzeichnis

### **ALAPPATTU & BISHOP 2011**

Alappattu, M. et Bishop, M.: *Psychological factors in chronic pelvic pain in women: relevance and application of the fear-avoidance model of pain*. Physical Therapy. 91(10): 1542-1550. 2011.

### **ALBERT 1999**

Albert, H.: *Psychosomatic group treatment helps women with chronic pelvic pain*. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 20(4): 216-225. 1999.

### **AMERATUNGA 2017**

Ameratunga, D. et al.: *Exploring the impact of endometriosis on partners*. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 43(6): 1048-1053. 2017.

### **AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 1997**

American Society for Reproductive Medicine: *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. Fertility and Sterility. 67(5): 817-821. 1997.

### **ATTAR & BULUN 2006**

Attar, E. et Bulun, S.: *Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects*. Human Reproduction Update. 12(1): 49-56. 2006.

### **AUBRY 2017**

Aubry, G. et al.: *Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQoL-5D (EQ-5D)*. Human Reproduction. 32(6): 1258-1269. 2017.

### **BANU 2008**

Banu, S. et al.: *Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms*. Endocrinology. 149(3): 1180-1189. 2008.

### **BEUTEL 2005**

Beutel, M. et al.: *Der chronische Unterbauchschmerz der Frau und seine Komorbidität*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 65(1): 61-67. 2005.

### **BRANDES 2007**

Brandes, I.: *Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Endometriose-Patientinnen*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 67(9). 2007.

### **BRÜNAHL 2014**

Brünahl, C. et al.: *Psychosomatische Aspekte des chronischen Unterbauchschmerzsyndroms - psychometrische Ergebnisse der Pilotphase einer interdisziplinären Sprechstunde*. Schmerz. 28(3): 311-318. 2014.

### **BRYANT 2016**

Bryant, C. et al.: *The psychological profile of women presenting to a multidisciplinary clinic for chronic pelvic pain: high levels of psychological dysfunction and implications for practice*. Journal of Pain Research. 9: 1049-1056. 2016.

### **BULUN 2000**

Bulun, S. et al.: *Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors*. Human Reproduction Update. 6(5): 413-418. 2000.

**BULUN 2002**

Bulun, S. et al.: *Estrogen Production and Metabolism in Endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences. 955: 75-85. 2002.

**BUNGUM 2014**

Bungum, H. et al.: *Endometriosis and type 1 allergies / immediate type hypersensitivity: a systematic review*. European Journal of Obstetrics and Gynecology. 179: 209-215. 2014.

**BURGT 2011**

Burgt, T. et al.: *Quality of life in endometriosis: evaluation of the Dutch-version Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)*. Fertility and Sterility. 95(5): 1863-1865. 2011.

**BURNS 2018**

Burns, K. et al.: *Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor  $\alpha$  and IL-6 cross talks*. Endocrinology. 159(1):103-118. 2018.

**BUSTER 2013**

Buster, J.: *Managing female sexual dysfunction*. Fertility and Sterility. 100(4): 905-915. 2013.

**CAVAGGIONI 2014**

Cavaggioni, G. et al.: *Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study*. Biomed Research International. 2014: 786830. 2014.

**CAYMAN CHEMICAL 2016**

Cayman Chemical: *Prostaglandin-E2 ELISA Kit – Monoclonal*. Ann Arbor, Michigan, USA. Download am 28.06.2018. 2016.

**CHEN 2016**

Chen, L. et al.: *Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study*. Journal of Affective Disorders. 190: 282-285. 2016.

**COZZOLINO 2019**

Cozzolino, M. et al.: *Variables associated with Endometriosis-related pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 41(3): 170-175. 2019.

**CRITCHLEY 2003**

Critchley, H.: *Antiprogestin as a model for progesterone withdrawal*. Steroids. 68: 1061-1068. 2003.

**CULLEY 2013**

Culley, L. et al.: *The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review*. Human Reproduction Update. 19(6): 625-639. 2013.

**CULLEY 2017**

Culley, L. et al.: *A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners*. Human Reproduction. 32(8): 1667-1673. 2017.

**DAWOOD 1984**

Dawood, M. et al.: *Peritoneal fluid prostaglandins and prostanoids in women with endometriosis, chronic pelvic inflammatory disease, and pelvic pain*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 148(4): 391-395. 1984.

**DINKEL & BALCK 2006**

Dinkel, A. et. Balck, F.: *Psychometrische Analyse der deutschen Dyadic Adjustment Scale*. Zeitschrift für Psychologie. 214(1): 1-9. 2006.

**DOAN & WADDEN 1989**

Doan, B. et Wadden, N.: *Relationships between depressive symptoms and descriptions of chronic pain*. Pain. 36(1): 75-84. 1989.

**ERIKSEN 2008**

Eriksen, H. et al.: *Psychological aspects of endometriosis: Differences between patients with or without pain on four psychological variables*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 139(1): 100-105. 2008.

**EVANS 2015**

Evans, S.: *Management of persistent pelvic pain in girls and women*. Australian Family Physician. 44(7): 454-459. 2015.

**FERNANDEZ 2006**

Fernandez, I. et al.: *Living with endometriosis: The perspective of male partners*. Journal of Psychosomatic Research. 61(4): 433-438. 2006.

**FERRERO 2019**

Ferrero, S. et al.: *Pathophysiology of pain in patients with peritoneal endometriosis*. Annals of Translational Medicine. 7(1): 8-12. 2019.

**FINAS 2005**

Finas, D. et al.: *Chronischer Unterbauchschmerz am Beispiel der Endometriose – Problempatientin in der Gynäkologie?*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 65(2): 156-163. 2005.

**FOURQUET 2010**

Fourquet, J. et al.: *Patient's report on how endometriosis affects health, work, and daily life*. Fertility and Sterility. 93(7): 2424-2428. 2010.

**FOURQUET 2011**

Fourquet, J. et al.: *Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity*. Fertility and Sterility. 96(1): 107-112. 2011.

**FRIEDL 2015**

Friedl, F. et al.: *Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective*. Archives of Gynecology and Obstetrics. 292(6): 1393-1399. 2015.

**FRY 1993**

Fry, R. et al.: *Psychosocial aspects of chronic pelvic pain, with special reference to sexual abuse. A study of 164 women*. Postgraduate Medical Journal. 69(813): 566-574. 1993.

**GARALEJIC 2010**

Garalejic, D. et al.: *Hamilton Anxiety Scale (Hama) in infertile women with endometriosis and its correlation with Magnesium levels in peritoneal fluid*. Psychiatria Danubia. 22(1): 64-67. 2010.

**GAZVANI & TEMPLETON 2002**

Gazvani, R. et Templeton, A.: *Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis*. Reproduction. 123(2): 217-226. 2002.

**GIUDICE 2010**

Giudice, L.: *Clinical practice. Endometriosis*. New England Journal of Medicine. 364: 2389-2398. 2010.

**GOSHTASEBI 2011**

Goshtasebi, A. et al.: *The short form endometriosis health profile (EHP-5): translation and validation study of the Iranian version*. Journal of Ovarian Research. 4:11. 2011.

**GRAAFF 2013**

Graaff, A. et al.: *The significant effect of endometriosis on physical, mental and social well-being: results from an international cross-sectional survey*. Human Reproduction. 28(10): 2677-2685. 2013.

**GRAAFF 2016**

Graaff, A. et al.: *Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected*. Human Reproduction. 31(11): 2577-2586. 2016.

**GRANSTRÖM 1980**

Granström, E. et al.: *Chemical instability of 15-Keto-13,14-Dihydro-PG-E2: The reason for low assay reliability*. Prostaglandins. 19(6): 917-931. 1980.

**GUO & WANG 2006**

Guo, S. et Wang, Y.: *The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain*. Gynecologic and Obstetric Investigation. 62(3): 121-130. 2006.

**HALLER 2017**

Haller, B. et al.: *Basiskurs Statistik und SPSS für Mediziner*. Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE). TU München. Download am 22.05.2017. 2017.

**HAMBERG & SAMUELSSON 1971**

Hamberg M. et Samuelsson B.: *On the metabolism of Prostaglandins E1 and E2 in man*. The Journal of Biological Chemistry. 246(22): 6713-6721. 1971.

**HARROP-GRIFFITHS 1988**

Harrop-Griffiths, J. et al.: *The association between chronic pelvic pain, psychiatric diagnoses, and childhood sexual abuse*. Obstetrics and Gynecology. 71(4): 589-594. 1988.

**HERINGTON 2011**

Herington, J. et al.: *Immune interactions in endometriosis*. Expert Review of Clinical Immunology. 7(5): 611-626. 2011.

**HOU 2009**

Hou, Z.: *Cytokine array analysis of peritoneal fluid between women with endometriosis of different stages and those without endometriosis*. Biomarkers. 14(8): 604-618. 2009.

**IMESCH & FINK 2016**

Imesch, P. et Fink, D.: *Endometriose-Update 2016*. Praxis. 105(5): 253-257. 2016.

**IRUNGU 2019**

Irungu, S. et al.: *Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis*. Clinical Proteomics. 16: 14. 2019.

**JIA 2011**

Jia, S. et al.: *Translation and psychometric evaluation of the simplified Chinese-version Endometriosis Health Profile-30*. Human Reproduction. 28(3): 691-697. 2013.

**JONES 2004a**

Jones, G. et al.: *Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: The EHP-5*. Quality of Life Research. 13(3): 695-704. 2004.

**JONES 2004b**

Jones, G. et al.: *Evaluating the responsiveness of the endometriosis health profile questionnaire: The EHP-30*. Quality of Life Research. 13(3): 705-713. 2004.

**JONES 2004c**

Jones, G. et al.: *The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis*. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 25(2): 123-133. 2004.

**KAISER & KORELL 2010**

Kaiser, B. et Korell, M.: *Endometriose und Ernährung*. Müller & Steinicke. München. 2010.

**KHONG 2010**

Khong, S. et al.: *Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials?*. Fertility and Sterility. 94(5): 1928-1932. 2010.

**KHUN 2018**

Khun, A.: *Chronischer Beckenschmerz*. Therapeutische Umschau. 75(9): 573-575. 2018.

**KIECHLE 2008**

Kiechle, M.: *Endometriose*. In: *Repetitorium Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1. Auflage: 200-201. Elsevier/Urban & Fischer. München. 2008.

**KÖSSI 2013**

Kössi, J. et al.: *Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis*. Colorectal Disease. 15(1): 102-108. 2013.

**LAGANÀ 2015**

Laganà, A. et al.: *Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 194: 30-33. 2015.

**LATTHE 2006**

Latthe, P. et al.: *WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity*. BMC Public Health. 6:177. 2006.

**LAZZERI 2015**

Lazzeri, L. et al.: *Surgical treatment affects perceived stress differently in women with endometriosis: correlation with severity of pain*. Fertility and Sterility. 103(2): 433-438. 2015.

**LEE 2010**

Lee, J. et al.: *Selective blockade of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 signaling inhibits proliferation of human endometriotic epithelial cells and stromal cells through distinct cell cycle arrest*. Fertility and Sterility. 93(8): 2498-2506. 2010.

**LEENERS & IMTHURN 2007**

Leeners, B. et Imthurn, B.: *Psychosomatische Aspekte der Endometriose – aktueller Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse und der klinischen Erfahrungen*. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau. 47(3): 132-139. 2007.

**LETHEM 1983**

Lethem, J. et al.: *Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception – I.* Behaviour Research and Therapy. 21(4): 401-408. 1983.

**LIANG 2018**

Liang, Y. et al.: *Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain.* Journal of Pain Research. 11: 1999-2009. 2018.

**LORENCATTO 2006**

Lorencatto, C. et al.: *Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain.* Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 85(1): 88-92. 2006.

**LOW & EDELMANN 1991**

Low, W. et Edelmann, R.: *Psychosocial aspects of endometriosis: a review.* Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 12(1): 3-12. 1991.

**LOW 1993**

Low, W. et al.: *A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins.* Journal of Psychosomatic Research. 37(2): 111-116. 1993.

**LUISI 2015**

Luisi, S.: *Neuroendocrine and stress-related aspects of endometriosis.* Neuroendocrinology Letters. 36(1): 15-23. 2015.

**MAGGIORE 2013**

Maggiore, U. et al.: *Impact of depression on changes in pain symptoms after laparoscopic excision of moderate/severe endometriosis.* Fertility and Sterility / ASRM Abstracts. 100(3): 368. 2013.

**MENGARDA 2008**

Mengarda, C. et al.: *Validation of Brazilian Portuguese version of quality of life questionnaire for women with endometriosis (Endometriosis Health Profile – EHP-30).* Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 30(8): 384-392. 2008.

**MIHALCA & PILECKA 2015**

Mihalca, A. et Pilecka W.: *The factorial structure and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Polish adolescents.* Psychiatria polska. 49(5): 1071-1088. 2015.

**MIRA 2018**

Mira, T. et al.: *Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis.* Gynecology and Obstetrics. 143(1): 2-9. 2018.

**NASYROVA 2011**

Nasyrova, S. et al.: *Psychoimmune interactions in women of reproductive age with endometriosis.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 152(1): 93-97. 2011

**NOBLE 1997**

Noble, L. et al.: *Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 82(2): 600-606. 1997.

**ORAL 1996**

Oral, E. et al.: *The peritoneal environment in endometriosis.* Human Reproduction Update. 2(5): 385-398. 1996.



**OZAWA 2006**

Ozawa, Y. et al.: *A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice*. Fertility and Sterility. 86(4): 1146-1151. 2006.

**PETRELLUZZI 2012**

Petrelluzzi, K. et al.: *Physical therapy and psychological intervention normalize cortisol levels and improve vitality in women with endometriosis*. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. 33(4): 191-198. 2012.

**PINOT-MONANGE 2019**

Pinot-Monange, A. et al.: *Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy (rTMS) for endometriosis patients with refractory pelvic chronic pain: a pilot study*. Journal of Clinical Medicine. 8(4). 2019.

**PLUCHINO 2016**

Pluchino, N. et al.: *Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment*. Human Reproduction Update. 22(6): 762-774. 2016.

**POLESHUCK 2005**

Poleshuck, E. et al.: *Contributions of physical and sexual abuse to women's experiences with chronic pelvic pain*. Journal of Reproductive Medicine. 50(2): 91-100- 2005.

**POPE 2015**

Pope, C. et al.: *A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 37(11): 1006-1015. 2015.

**RAKHILA 2015**

Rakhila, H.: *Abnormal expression of Prostaglandins E2 and F2 $\alpha$  receptors and transporters in patients with endometriosis*. Biomed Research International. 2015(808146). 2015.

**ROTH 2011**

Roth, R. et al.: *Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study*. Gynecologic and Obstetric Investigation. 72(1): 15-19. 2011.

**ROWLANDS 2016**

Rowlands, I. et al.: *Young women's psychological distress after a diagnosis of polycystic ovary syndrome or endometriosis*. Human Reproduction. 31(9): 2072-2081. 2016

**SAMPSON 1927**

Sampson, J.: *"Metastatic or embolic endometriosis - due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation"*. American Journal of Pathology. 3(2): 92-110. 1927.

**SBARAGLI 2008**

Sbaragli, C. et al.: *Infertility and psychiatric morbidity*. Fertility and Sterility. 90(6): 2107-2111. 2008.

**SEEBER 2008**

Seeber, B. et al.: *Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients*. Fertility and Sterility. 89(5): 1073-1081. 2008.

**SEPULCRI & AMARAL 2009**

Sepulcri, R. et Amaral, V.: *Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 142(1): 53-56. 2009.

**SHARMA 1994**

Sharma, S.: *A mid-luteal phase comparison of peritoneal fluid volume and its content of PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> in women with minimal stage endometriosis and a normal pelvis*. Prostaglandins. 47(1): 9-16. 1994.

**SIEDENTOPF & SILLEM 2014**

Siedentopf, F. et Sillem M.: *Chronischer Unterbauchschmerz der Frau*. Schmerz. 28(3): 300-304. 2014.

**SILVA 2015**

Silva, A. et al.: *Endometriosis and depression: a psychoimmune vicious cycle*. Journal of Minimally Invasive Gynecology / Abstracts. 22(6): 165-166. 2015.

**SIMOENS 2012**

Simoens, S.: *The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres*. Human Reproduction. 27(5): 1292-1299. 2012.

**SOUZA 2011**

Souza, C. et al.: *Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis - a cross-sectional survey*. Health and Quality of Life Outcomes. 9: 41. 2011.

**SPEER 2016**

Speer, L. et al.: *Chronic pelvic pain in women*. American Family Physician. 93(5): 380-387. 2016.

**STACH-LEMPINEN 2001**

Stach-Lempinen, B. et al.: *Visual Analogue Scale, Urinary Incontinence Severity Score and 15D – Psychometric testing of three different health-related quality-of-life instruments for urinary incontinent women*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 35(6): 476-483. 2001.

**STRATTON & BERKLEY 2011**

Stratton, P. et Berkley K.: *Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications*. Human Reproduction Update. 17(3): 327-346. 2011.

**THOMAS 2006**

Thomas, E. et al.: *Coping with emotions and abuse history in women with chronic pelvic pain*. Journal of Psychosomatic Research. 60(1): 109-112. 2006.

**TOKUSHIGE 2007**

Tokushige, N. et al.: *Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis*. Fertility and Sterility. 88(4): 795-803. 2007.

**VERCELLINI 2009**

Vercellini, P. et al.: *Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach*. Gynecological Endocrinology. 25(3): 149-158. 2009.

**VERKET 2018**

Verket, N. et al.: *Lack of cross-cultural validity of the Endometriosis HealthProfile-30*. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 10(2): 107-115. 2018.

**WALKER 1988**

Walker, E. et al.: *Relationship of chronic pelvic pain to psychiatric diagnoses and childhood sexual abuse*. American Journal of Psychiatry. 145(1): 75-80. 1988.

**WALKER 1989**

Walker, E. et al.: *Relationship between endometriosis and affective disorder*. American Journal of Psychiatry. 146(3): 380-381. 1989.

**WANG 2018**

Wang, X. et al: *Competitive Immunoassays for the detection of small molecules using Single Molecule Arrays*. Journal of the American Chemical Society. 140: 18132-18139. 2018.

**WATROWSKI & ROHDE 2014**

Watrowski, R. et Rohde, A.: *Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in three populations of gynecologic patients*. Archives of Medical Science. 10(3): 517-524. 2014.

**WEIJENBORG 2009**

Weijenborg, P. et al.: *A cognitive behavioural based assessment of women with chronic pelvic pain*. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 30(4): 262-268. 2009.

**WIENHARD & TINNEBERG 2003**

Wienhard, J. et Tinneberg, H.: *Alternative Behandlungsmöglichkeiten der endometriosebedingten Beschwerden*. Zentralblatt Gynäkologie. 125(7): 286-289.2003.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION'S QUALITY OF LIFE GROUP 1992**

World Health Organization's Quality of Life group: *Measuring Quality of Life. Development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL)*. 1992.

**WU 2010**

Wu, M. et al.: *Prostaglandin E2: the master of endometriosis?*. Experimental Biology and Medicine. 235(6): 668-677. 2010.

**YAMANAKA 2012**

Yamanaka, K. et al.: *Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture*. Fertility and Sterility. 97(2): 477-482. 2012.

**ZIGMOND & SNAITH 1983**

Zigmond, A. et Snaith R.: *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. Acta Psychiatrica Scandinavica. 67(6): 361-370. 1983.

**ZHU 2018**

Zhu, J.: *Prostaglandin E2 receptor EP1 in healthy and diseased human endometrium*. Histochemistry and Cell Biology. 149: 153-160. 2018.