

Haben osteopathische Behandlungen einen positiven Einfluss auf das Symptombild von Frauen, die an Endometriose erkrankt sind?

Randomisierte kontrollierte Studie

Autoren: Susanne F. Dick, Jan P. Koop

Osteopathischer Tutor:

Peter Wührl D.O.

Methodologische Betreuung:

Statistik:

David Rummel

Michaela Rütz D.O.

**Haben osteopathische Behandlungen einen
positiven Einfluss
auf das Symptombild von Frauen,
die an Endometriose erkrankt sind?**

I/ Vorwort	S. 7
II/ Zusammenfassung/Abstract	S. 9
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	
1. Einleitung	S. 13
2. Fragestellung/Hypothese	S. 14
3. Hintergrund	S. 15
3.1. Definition/Klassifikationen	S. 15
3.1.1. Klassifikationen	S. 16
3.1.2. Ortsabhängigkeit	S. 17
3.1.3. Phänotypen	S. 19
3.2. Epidemiologie	S. 21
3.3. Ätiologie	S. 22
3.3.1 Was ist Endometriose?	S. 22
3.3.2. Symptome	S. 31
3.3.3. Endokrinologie	S. 33
3.4 Diagnostik	S. 34
3.4.1. Diagnosestellung	S. 34
3.4.2. Schmerzen	S. 35
3.5 Therapie	S. 37
3.5.1. Behandlungsansätze	S. 38
3.5.2. Hormontherapie	S. 38
3.5.3. OP Methoden	S. 39
4. Material und Methoden	S. 41
4.1. Studiendesign	S. 41
4.1.1. Studienmodell	S. 41
4.1.2. Interventionsgruppe/Kontrollgruppe	S. 41
4.1.3. Gruppengrößen	S. 41
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien	S. 41

4.2.1. Einschlusskriterien:	S. 41
4.2.2. Ausschlusskriterien:	S. 42
4.3. Primäre Zielparameter	S. 42
4.4. sekundäre Zielparameter	S. 42
4.5. Messinstrumente	S. 42
4.5.1. Die Schmerzempfindungsskala (SES ³⁵)	S. 42
4.5.2. SF-36 ³⁶ : Fragebogen zum Gesundheitszustand	S. 48
4.5.3. Osteopathischer Befundbogen	S. 49
4.5.4. Anamnesebogen	S. 50
4.5.5. Schmerztagebuch	S. 50
4.6. Studiendurchführung	S. 50
4.6.1. Rekrutierung	S. 50
4.6.2. Information/Einverständnis/ Sicherheit der Teilnehmer	S. 51
4.6.3. Randomisierung	S. 51
4.6.4. Interventionsbeschreibung	S. 52
4.6.5. Studiendurchführung	S. 52
4.7. Statistik	S. 55
5. Ergebnisse	S. 56
5.1. Patientenstichprobe zu Studienbeginn	S. 56
5.1.1. Randomisierung	S. 56
5.1.2. Drop-outs	S. 56
5.1.3. Flow-Chart	S. 57
5.1.4. Eingangsdaten	S. 58
5.1.5. Anamnesedaten	S. 61
5.2. konformatorische Analyse	S. 62
5.2.1. Intergruppenvergleich	S. 62
5.2.2. Intragruppenvergleich	S. 62
5.3. Sekundärer Parameter „Lebensqualität“	S. 66
5.3.1. Intergruppenvergleich	S. 66
5.3.2. Intragruppenvergleich	S. 66
5.4 Langzeitergebnisse in der Interventionsgruppe	S. 68
5.4.1 Schmerzempfindung (SES)	S. 68
5.5. Osteopathische Dysfunktionen	S. 70

6. Diskussion	S. 72
6.1. Literatur	S. 72
6.2. Material Methoden	S. 75
6.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	S. 75
6.2.2. Rekrutierung	S. 76
6.2.3. Zielparameter/Messinstrumente	S. 77
6.2.4. Osteopathische Untersuchung und Behandlung	S. 78
6.3. Ergebnisse	S. 79
6.3.1. Eingangsdaten	S. 79
6.3.2. Inter- und Intragruppenvergleich	S. 81
6.3.3. Osteopathische Dysfunktionen	S. 82
6.3.4. Medikamenten- und Schmerztagebuch	S. 84
6.4. Schlussbetrachtung und Ausblick	S. 84
7. Liste der Abbildungen	S. 86
8. Literaturverzeichnis	S. 87
<u>Anhang</u>	S. 90
A1 Theorien der Endometriose	S. 90
A2 Differentialdiagnosen	S. 94
A2-1 Allen-Masters-Syndrom	S. 94
A2-2 Adenomyosis	S. 94
A2-3 funktionelle Zyste	S. 94
A3 Therapie	S. 95
A3-1 Hormontherapie	S. 96
A3-1.1 Östrogene und Androgene	S. 96
A3-1.2 Gestagene	S. 96
A3-1.3 Danazol	S. 98
A3-1.4 GnRH-Analoga	S. 99
A3-1.5 Add-back-Schemata	S. 101
A3-1.6 experimentelle Medikamente	S. 104
A3-2. Zusatzbehandlungen	S. 106
A3-2.1 LUNA	S. 105
A3-2.2 PSN	S. 106
A3-2.3 Uterussuspension	S. 106

A3-2.4 Hysterektomie bzw. Total-OP	S. 107
A4 Infertilität	S. 108
A5 Innervation	S. 113
A5-1 Orthosympathikus	S. 113
A5-2 Parasympathikus	S. 113
A5-3 Innervation des Uterus	S. 113
A5-4 Innervation Ovar	S. 114
A5-5 Innervation Tuben	S. 114
A5-6 Innervation Vagina	S. 114
A5-7 Nozizeption	S. 114
A5-7.1 Beeinflussung nozizeptiver Impulse	S. 115
A5-7.2 Lokalisation viszeraler und somatischer Schmerzen	S. 116
A5-7.3 Afferente und sensorische viszerale Innervation	S. 116
A5-7.4 Leitung viszeraler Schmerzen	S. 117
A5-7.5 Mechanismus der Beckenschmerzen bei Endometriose	S. 117
A6 Endokrinologie⁹	S. 119
A6-1 Hormonrezeptoren	S. 119
A6-2 Integrine	S. 119
A6-3 Proliferationsphase	S. 120
A6-4 Sulfotransferase	S. 121
A6-5 Östrogenbalance	S. 122
A6-6 Östrogensulfatase	S. 123
A6-7 Androgene	S. 123
A7 Peritonealflüssigkeit	S. 124
A7-1 Zusammensetzung	S. 124
A8 Statistische Auswertungen	S. 127
A8-1 Statistische Auswertung	S. 127
A8-2 Konfirmatorische Analyse	S. 135
A8-03 Intergruppenvergleich	S. 141
A8-04 Intragruppenvergleich 1	S. 142
A8-05 Subskalen des SES	S. 145
A8-06 Sekundärer Parameter Lebensqualität	S. 150
A8-07 Testung auf Normalverteilung	S. 154
A8-08 Intragruppenvergleich 2	S. 160

A8-09 Langzeitergebnisse	S. 164
A8-10 Lebensqualität (SF-36)	S. 167
A8-11 Osteopathische Dysfunktion	S. 170
A9 Anschreiben	S. 172
A9-01 Arztanschreiben	S. 172
A9-02 Informationsschreiben Gynäkologiesymposium Februar 2006	S. 173
A9-03 Aushang	S. 176
A9-04 Patientenanschreiben	S. 177
A9-05 Informationsblatt für die Patientin in der Arztpraxis	S. 179
A10 Befundbögen	S. 180
A10-01 Anamnesebogen	S. 180
A10-02 Schmerz- und Medikamententagebuch	S. 181
A10-03 Osteopathischer Befund	S. 183
A10-04 Einverständniserklärung interne Behandlung	S. 185
A10-05 SES	S. 186
A10-06 SF36	S. 189
A11 Liste der Abbildungen im Anhang	S. 192
A12 Liste der Tabellen im Anhang	S. 193

I/ Vorwort

Die Endometriose ist ein sehr spannendes, jedoch nicht ganz einfaches Thema für eine osteopathische Studienarbeit.

Bereits lange vor Studienbeginn behandelten wir beide häufig Frauen, die unter Endometriose litten. Viele von ihnen kamen wegen unerfülltem Kinderwunsch zu uns. Unser Lehrer für Viszerale Osteopathie, Jérôme Helmoortel, stellte die These auf, dass der weibliche Körper bei Ptosen zwei Möglichkeiten zum Aufbau eines Stützes im Abdomen zur Verfügung hat, nämlich das Myom oder die Endometriose.

Dies verstärkte unsere Neugier, sich mit diesem Thema ausführlicher zu beschäftigen. Zudem hatten wir über lange Zeit gute Ergebnisse bei den Patientinnen beobachten können – inklusive Schwangerschaften nach jahrelanger Kinderlosigkeit- und waren Feuer und Flamme, dies nun auch wissenschaftlich zu validieren.

Obwohl wir zuvor über Jahre keinen Mangel an zu behandelnden Endometriose-Patientinnen hatten, gestaltete sich die Patientenrekrutierung überraschenderweise äußerst schwierig. Sei es, dass Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt wurden, sei es, dass neue Patientinnen schlicht unsicher waren, eine Verpflichtung einzugehen. Phasenweise glaubten wir mangels Teilnehmerinnen selbst nicht mehr an einen erfolgreichen Abschluss dieser Studie. Doch auch hier gilt wieder einmal: was lange währt, wird endlich gut.

Wir wollen daher vor allem unseren Freunden und Familienangehörigen danken, die uns über volle sieben Jahre immer wieder den Rücken stärkten und daran glaubten, dass wir diese Studie vollenden können. Ganz besonders gilt unser Dank unseren Ehepartnern Claudia Koop und Doug Wallace.

Des Weiteren stellten wir immer wieder fest, dass wir eine sehr gute, fundierte und umfassende Ausbildung an der SKOM erhielten, die uns die Arbeit beträchtlich erleichterte, und sind hierfür natürlich dem gesamten damaligen Lehrkörper der SKOM dankbar.

Eine gute Einführung in das statistische Arbeiten erhielten wir dank Dr. Resch und Herrn Schwerla. Als wir in den letzten Zügen lagen, griff uns Michaela Rütz D.O. hilfreich und rettend unter die Arme und dann sind da noch alle Patientinnen, Praxis- und Berufskollegen, und all die fachlich Interessierten, die uns an ihrem Wissen teilhaben ließen. Dazu gehören unter anderem Frau Dr. Annick Horn, Gynäkologikum Hamburg, die auch Patientinnen an uns weiterempfahl, sowie die Gynäkologinnen

Frau Hansen und Dr. Claudia Mann, beide in Hamburg. Ihnen allen ein herzliches Dankeschön.

Zu besonderem Dank sind wir Frau Dr. Sylvia Mechsner vom Klinikum Charité in Berlin verpflichtet. Sie wies uns viele Patientinnen zu, welche überwiegend die Einschlusskriterien erfüllten. Weiterhin gilt unser besonderer Dank Claudia Straube aus Berlin, in deren Praxis wir zur Behandlung der Berliner Patientinnen immer willkommen waren.

Christina Recknagel verhalf uns zu weiteren drei Patientinnen aus Kassel. Auch ihr sei hiermit herzlich gedankt.

II/ Zusammenfassung/Abstract

Hintergrund

Schätzungsweise 10% der weiblichen Bevölkerung, fast ausschließlich Frauen im Menstruationsalter, sind von dem Krankheitsbild der Endometriose betroffen. Das Kardinalsymptom ist der Schmerz, mit z.T. erheblicher Reduzierung der Lebensqualität.

Studienziel

Evaluation der Hypothese, die osteopathische Behandlung von Frauen, die an Endometriose leiden, kann zu Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Studiendesign

Randomisierte kontrollierte klinische Studie

Setting

Die Studie wurde von zwei an der Schule für klassische Osteopathische Medizin (SKOM) ausgebildeten Osteopathen in privaten Praxisräumen in Hamburg, Berlin, Kassel und Osnabrück durchgeführt.

Material und Methoden

An der Studie nahmen insgesamt 27 Patientinnen mit histologisch gesicherter Endometriose und regelmäßigen Beschwerden (im Mittel $35 \pm 4,8$ Jahre alt) teil. Über eine externe Randomisierung wurden 14 Frauen der Interventionsgruppe zugeteilt, die 4 osteopathische Behandlungen im Abstand von je 3 Wochen erhielten. Die 13 Patientinnen der Kontrollgruppe blieben für einen 10-wöchigen Zeitraum unbehandelt. Primärer Zielparameter war die Schmerzempfindung, erfasst über die Schmerzempfindungsskala SES. Als sekundäre Zielparameter fungierten Lebensqualität (SF-36), Schmerzfrequenz und Schmerzmittelkonsum (Tagebuch) sowie die Erfassung der osteopathischen Dysfunktionen. Ein Follow-up nach 5 Monaten wurde in die Studiendurchführung eingeplant.

Ergebnisse:

Der Inter- und Intragruppenvergleich bezüglich des primären Zielparameters Schmerzempfindung zeigt für die beiden Globalskalen der SES (affektiver und sensorischer Schmerz) keine statistisch signifikante Verbesserung. Die SES Globalskala „affektiver Schmerz“ verbessert sich am deutlichsten, mit einer Verringerung von 35,9 auf 31,6 (-4,3; 95% CI: -9,4 bis 0,8; $p=0,09$). Dieser Wert fiel bis zum Follow-up, die Differenz zum Endwert der Studienzeit erreichte die statistische Signifikanzgrenze (-2,7; 95% CI: -4,7 bis -0,7; $p=0,01$). Die körperliche Summenskala (KSK) des SF-36 verbesserte sich nur geringfügig, die psychische Summenskala (PSK) hingegen um 10,1 (95% CI: 1,6 bis 18,5; $p=0,02$). Bezogen auf die KSK zeigt sich zum Follow-up eine weitere leichte Verbesserung, die PSK bleibt weitgehend konstant.

Schlussfolgerung:

Innerhalb der Studienphase bestätigte sich die von uns aufgestellte Hypothese, dass die osteopathische Behandlung das Schmerzempfinden und die Lebensqualität von Frauen mit Endometriose positiv beeinflusst, nur teilweise. Das Follow-up Ergebnis deutet unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienergebnisse auf positive Resultate hinsichtlich weiterer Studien.

ABSTRACT

Background

Approximately 10% of all women, mainly menstruating women, suffer from endometriosis. Pain is the leading symptom and it often has a significant impact on life quality.

Objective

Evaluating the hypothesis, that osteopathic treatments of women suffering from endometriosis lead to pain reduction and improvement of quality of life.

Design

Randomised controlled clinical study.

Setting

The study was carried out by two osteopaths, both trained at the Schule für Klassische Osteopathische Medizin (SKOM). The treatments took place at private osteopathic clinics in Hamburg, Berlin, Kassel and Osnabrück.

Methods

The study was conducted with 27 female patients, randomly assigned to an osteopathic intervention group(14), receiving 4 osteopathic treatments, each approximately 3 weeks apart, and a control group (13), which did not receive treatments for 10 weeks.

A histologically confirmed endometrioses was crucial. Furthermore they had to experience discomfort on a regular basis.

Primary parameter was pain reduction, validated via the SES. Secondary parameter were health-related quality of life, validated via the SF36; frequency of pain and intake of pain killers (diary) and osteopathic dysfunctions.

A follow-up after five months was planned.

Results

For both global scales of the SES (affective and sensorial experience of pain) the primary parameter pain reduction does not show statistically significant improvements in the between-group-difference and the intra-group longitudinal changes. The most obvious improvement was found for the affective experience of pain, diminishing from 35.9 to 31.6 (-4.3; 95% CI: -9.4 to 0.8; p=0.09). This figure dropped further up to the time of the follow-up. At the end of the study period the difference reached the significance limit (-2.7; 95% CI: -4.7 to -0.7; p=0.01). The SF36 physical score (KSK) in the follow-up period improved only slightly, the mental score (PSK), on the other hand, improved 10.1 (95% CI: 1.6 to 18.5; p=0.02).

In the follow-up the KSK showed further improvement, the PSK was basically constant.

Conclusion

The proposed hypothesis, that osteopathic treatments have a positive impact on pain experience and quality of life of women suffering from endometriosis could be confirmed only partially during the study period. Taking into account the available outcomes of this study the results of the follow-up imply positive results for further studies.

1. Einleitung

Da wir beide seit einigen Jahren häufig mit an Endometriose erkrankten Patientinnen gearbeitet haben und die Erfahrungen gemacht haben, dass sich osteopathische Behandlungen sehr positiv auf die Symptomatik der Patientinnen auswirken, wollten wir die Symptomverbesserung gerne unter validen Voraussetzungen in einer Studie überprüfen.

Die Endometriose ist eine Erkrankung, deren Ätiologie noch weitgehend ungeklärt ist, obwohl man sie bereits vor mehr als hundert Jahren (1860 von Rokitansky, 1883 von Diesterweg, 1899 von W.W. Russel, dann auch von Casler, 1920 v. Sampson) beschrieben hat^{3,9,10, 11,14,16}.

Der Begriff „Endometriose“ stammt von Sampson, 1921¹⁴. 1927 beschrieb er die retrograde Blutung¹⁶. Das pathologisch-anatomische Bild von einer organartigen ektopen Einheit von endometrialen Drüsen und typischem Stroma ist seit weit über 100 Jahren bekannt^{15,16}. Bereits im späten 17. Jahrhundert hat man diese Konditionen erkannt¹⁵. Die Pathogenese ist allerdings bis heute nicht ganz geklärt¹⁵.

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige, chronische Erkrankung. Es kommt bei allen gängigen Therapieformen häufig zu Rezidiven^{15,16}. Neben Myomen ist sie eine der häufigsten proliferativen Erkrankungen bei gebärfähigen Frauen. Vorsichtig geschätzt sind allein in Deutschland über eine Million Frauen daran erkrankt¹⁶. Sie wird begleitet von Schmerzen, die massive Beeinträchtigungen des Alltags mit sich bringen können. Die Intensität der Schmerzen steht in keinem Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung¹⁶.

2. Fragestellung/Hypothese

Die osteopathische Behandlung an Endometriose erkrankter Frauen führt zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik und wirkt sich positiv auf die allgemeine Lebensqualität aus.

3. Hintergrund

Die Endometriose ist nach den uterinen Fibromen die 2.-häufigste OP-Ursache bei prämenopausalen Frauen¹¹.

3.1. Definitionen/Klassifikationen

Die Endometriose ist durch die Anwesenheit von endometrialem Gewebe (Drüsen und Stroma), bzw. Gewebe, das embryologisch und morphologisch dem eutopen Endometrium ähnlich ist, sich aber an anderen Stellen als der Uterushöhle und dem Myometrium (= ektop) befindet, definiert^{10,11,14,15,31}. Dieses Drüsengewebe stammt von Zervix-, Isthmus- und Tubenmukosa³².

Bei der Endometriose werden Zellen des Endometriums (Müller-Zellen¹⁰), deren Vorkommen normalerweise auf den Innenraum des Uterus beschränkt ist, an untypischen Lokalisationen aufgefunden^{3,6,7,11}. Die Ansiedlung der Zellen findet vor allem intraperitoneal im Bereich des kleinen Beckens statt. Schleimhautzellen des Endometriums platzieren sich an serösen Häuten, z.B. extragenital von Colon, Cul-de-sac/ Douglasraum, Sigmoid, Appendix, Ileum, Diaphragma, Ureter, Retrovaginalgseptum, Bauchwand oder auch extraperitoneal in Leistenkanal/inguinal^{11,13}, Umbilikus, Bronchien, Lungen, Nieren, Gehirn, und am Peritoneum an. Weitere Lokalisationen sind im Genitalbereich intern an den Tuben, an den uterosakralen Ligamenten, an der Rückseite des Uterus, und in der Uterusmuskulatur (Myometrium) = Endometriosis genitalis interna¹³, extern an Vagina, Vulva, Ovarien (Schokoladenzysten), Lig. rotundum und Blase (prämenstruelle Hämaturie) = Endometriosis genitalis externa¹³.

3.1.1. Klassifikationen^{10,11,14,15}

- Seit 1978 gibt es die Punkteskala AFS Classification der American Fertility Society. Seit 1985 das RAFS Endometriosis Classification System. Schwerpunkt ist die Bewertung der Fertilitätsbeeinträchtigung. So wird die rein peritoneale EM weniger stark bewertet und tief infiltrierende EM, die oft Beckenschmerzen macht, gilt nicht als Entität bei der RAFS!¹⁶ Die unterschiedlichen Schweregrade der Endometriose (Grad I-IV nach der RAFS-Klassifikation: Grad I sehr leicht, Grad IV sehr schwer) korrelieren nicht mit den Beschwerden^{10,14,16}. Eine neuere Fassung berücksichtigt die unterschiedlichen Phänotypen der Endometriose, was Therapiemanagement und Prognose erleichtert³².
- Einteilung nach Acosta et al. 1973, Grad I-IV
- Endoskopische Endometriosestadien (EES) nach Semm (Mettler 1992), die weitgehend mit Acosta übereinstimmen.
- Nach WHO Stadieneinteilung von I bis IV, die auf die Lokalisationen bezogen ist. Stadium I ist Vorkommen im kleinen Becken und Portio bei freien Tuben, Stadium IV ist extragenitales Vorkommen der Endometriose¹³.

Die Stadieneinteilung der AFS, revidiert 1997 durch die American Society of Reproductive Medicine¹⁵ (ASRM) ist bezüglich der Aussagekraft der verschiedenen Stadien nie validiert worden. Der Einteilung liegt keine bekannte therapeutische Konsequenz zugrunde¹². Zudem bietet sie nur wenig Aussagekraft bezüglich des individuellen Beschwerdebildes. Demzufolge wird die Notwendigkeit diskutiert, durch eine differenziertere Beschreibung der Herde bessere individuelle Behandlungsmöglichkeiten zu haben³⁰.

Veränderungen der RAFS zur AFS Classification: Beim RAFS werden jetzt Frauen mit minimaler oder leichter Endometriose, die ähnliche Fertilitätsprognosen haben, getrennt von Frauen mit schwerer und ausgeprägter Krankheit. Schwere uni- oder bilaterale Betroffenheit der Adnexen sind jetzt in der gleichen Gruppe. Tubäre EM wird extra beschrieben. Peritoneale Implantate werden 3-dimensional beschrieben¹⁰. Posteriore Cul-da-sac Obliteration gelten als schwer.

3.1.2. Ortsabhängigkeit¹⁰

3.1.2.1. Ortsabhängigkeit in Bezug auf Organbefall

- Typ 1: großes Gebiet im Becken mit typischen, z. T. sehr feinen Endometrioseläsionen, umgeben von weißem, sklerotischem Gewebe. Typischerweise wird die Regio kleiner, je tiefer sie wächst (Kegelform), weshalb von einer Infiltration ausgegangen wird. Infiltration tiefer als 5 mm.
- Typ 2: V.a. Retraktion des Darms um eine kleine typische Läsion. In 2-5% der Fälle ist mikroskopisch keine Endometrioseläsion sichtbar.
- Typ 3: Im rektovaginalen Septum, z. T. blauschwarz in der posterioren Fornix. Schmerzhaftes Knötchen. Schwere Läsionen, obwohl laparoskopisch nur klein, aber typisch. Meist laterale Ausbreitung um A. uterina und Ureter.

3.1.2.2. Ortsabhängigkeit in Bezug auf Aktivitätszustand

Grundsätzlich gibt es eine aktive, deutlich stärker vaskularisierte und eine inaktive Form der EM^{16,32}.

In diesem Zusammenhang spricht man auch von folgenden Lokalisationen:

3.1.2.2.1 Oberflächliche Endometriose

Morphologisch ist die oberflächliche EM, z.B. unpigmentiert oder fein, sehr aktiv. Läsionen, welche nur wenige Millimeter infiltrieren, sind meist inaktiv. Tiefe Formen um 5 mm sind sehr aktiv¹⁴.

3.1.2.2.2. Tief infiltrierende Endometriose^{10,11,16,32}:

Die tief infiltrierende EM ist häufig Ursache für Schmerzen im Becken und wahrscheinlich auch für Infertilität. Hierzu zählt alles, was tiefer als 5mm unter die peritoneale Oberfläche infiltriert. Diese Auswahl wurde aufgrund von morphologischen oder epidemiologischen Beobachtungen getroffen. Häufig infiltriert die EM retroperitoneal. Bei Frauen mit tiefer EM wird aufgrund der unklaren Beckenschmerzen schließlich oftmals eine Hysterektomie durchgeführt. Die Patientinnen leiden häufig auch danach noch unter Schmerzen, da einige Noduli übersehen werden. Auch Resektionen befallener Darmabschnitte können notwendig sein³³.

3.1.2.2.3. ovarielle Endometriose^{11,16,32}

Es gibt 3 Formen der ovariellen Endometriose:

- oberflächige hämorrhagische Läsionen, nur am ovariellen Cortex, meist lateral. Oft Verhaftung zum Lig. latum (broad ligament)
- hämorrhagische Zysten (Endometriomas): Schokoladenzysten
- tief infiltrierende ovarielle Endometriomas: Schokoladenzysten

Die deckzellen werden vom Mesothel, ein einschichtiges niedrigprismatisches Plattenepithel in Bauch- und Brusthöhle, gebildet. Ein freies, oberflächliches Implantat kommt in Kontakt mit der ovariellen Oberfläche. Manchmal handelt es sich jedoch auch um Epithel des Zöloms, also Überreste des Müllergangs.

Histopathologisch ist dieses Gewebe u. a. auch fibroreaktiv mit Hämosiderin-beladenen Makrophagen. Dies führt zu Unfruchtbarkeit und Pelvisschmerz.

Das Mesothel ist potentiell metaplastisch. D. h. am Ovar können endometriale Zellen entstehen, die sezernieren und dadurch über Einstülpungen die Endometriosezysten bilden¹⁰. Ovarielle Endometriose folgt häufig auf die peritoneale Form¹⁰.

Mesothelinvasionen mit Metaplasie sind am Ovar generell bekannt. Das Vorkommen der ovariellen Endometriose bei den Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom-Patientinnen (kongenitale Anomalie der weiblichen Geschlechtsorgane) zeigt deutlich, dass keine Endometriumzellen zum Ovar hingewandert sein können. Die Primärfollikel findet man hier an der inneren Zystenwand. Sie können durch eine Zystektomie entfernt werden. Auch im Bereich der Adnexen wurden Fälle von Endometriose beschrieben³⁴.

Die ovarielle Endometriose reagiert schlecht auf Hormontherapie, da sie weniger Östrogenrezeptoren besitzt. Terminologie/Klassifikation nach AFS¹⁰.

3.1.2.2.4. Schokoladenzysten¹¹

Verschiedene histologische Zellen in den Schokoladenzysten wurden erstmals 1921 von Sampson beschrieben. Seiner Meinung nach kann es neben lokaler retrograder Ausbreitung auch zur Streuung durch Platzen der Zysten kommen.

Schokoladenzysten (Teerzysten) erfahren keine so starken zyklischen Veränderungen wie freie Läsionen. Eine Mobilisierung kann sie zum Platzen bringen, was zur Streuung des Inhalts führt. Die innere Oberfläche der Schokoladenzyste entspricht dem Äußeren des Ovars.

Dunkle fibrotische Areale mit Hämosiderin-Pigmentation finden sich im Wechsel mit sehr gut vaskularisierten Regionen mit fokalen Blutungen. Auch 3 Monate nach Drainage und GnRH-a Therapie ist noch immer Schokoladenfarbenflüssigkeit vorhanden, d.h. sie ist nicht endometrial bedingt. Es besteht die Möglichkeit, dass sie von Exsudationen der Zystenwand, Entzündungen um Foci o. ä stammt.

3.1.2.2.5. Retrovaginale Herde

Retrovaginale Herde sind oft sehr schmerzhaft.

Histologisch gibt es adenomyotische noduliförmige Verhärtungen im Spatium rectovaginale mit endometrialen Zellen. Diese sind immer umschlossen von hypoplastischen glatten Muskelzellen.

Die Noduli stammen vom Müller-Gang ab. Für eine embryologische Entwicklungsanomalie sprechen auch die glatten Muskelzellen, die endometrialen Drüsen und das endometriale Stroma.

Rektale Serosaveränderungen finden sich im Rahmen von Entzündungen in der Umgebung der Herde.

3.1.3. Phänotypen (Aktivitätsstadien)^{10,11,32}

Phänotypen hängen von der Reaktion des umliegenden Gewebes ab.

3.1.3.1. Rote Endometriose

Hierbei handelt es sich um die wahrscheinlich aktivste Form der EM. Sie ist abhängig von ovarieller Fluktuation und bietet histologisch endometriale Zellen. Die angiogenetische Herdaktivität führt zu starker Durchblutung. Die Umgebung reagiert auf die Endometriose-Läsionen mit vermehrtem Aufkommen von Makrophagen und immunkompetenten Zellen. Diese setzen einer Reihe von katabolen Zytokinen frei, die den chronischen Inflammationsherd eingrenzen und fibrosieren. Man findet bei dieser nichtpigmentierten Peritonealläsion¹⁰ eine doppelt so hohe Konzentration von Prostaglandin F wie bei braunen Herden.

Die rote EM kommt v. a. in den Ligg. uterosacralia und Lig. latum vor und hat viele sehr aktive endometriale Zellen, meist synchron mit dem Endometrium.

Petechien im Peritoneum mit Hypervaskularisation betreffen v. a. die Basalregio und das Lig. latum, in welcher sich viele rote Blutzellen, aber wenig endometriale Drüsen finden¹⁰.

3.1.3.2. Schwarze Endometriose

Die schwarze EM scheint keine Invitro- Kapazität PGF zu produzieren.

Diese molekular-biologische Reaktion geht einher mit der Umwandlung der roten Herde in schwarze und dann in weiße Herde. Durch die Eingrenzung und Stilllegung des Entzündungsprozesses durch lokale immunkompetente Zellen (s. u.) geht die schwarze in eine weiße EM über.

Braune Verfärbungen resultieren von Gewebeblutungen und Retention von Blutpigmenten. Die schwarzen Läsionen sind eine Kombination von Drüsen, Stroma und intraluminalem Abfall¹⁰. Menstruelle Blutungen führen zu Entzündungsreaktionen, die einen Vernarbungsprozess zur Folge haben. Die Vernarbung umschließt die Implantate und führt zur Schwarzfärbung¹⁰.

3.1.3.3. Weiße Endometriose

Die weiße Endometriose kann über viele Jahre ruhen.

1987 fand David Redwine einen Bezug zwischen Alter der Patientin und Farbe der Endometriose^{10,32,33}: ca. 21,5 Jahre mit reinen nichtpigmentierten Papules¹⁰ (invasive Aktivität in die extrazelluläre Gastmatrix), 26,3 Jahre mit roten Läsionen (sehr gut vaskularisiert mit Hyperämie), 29,5 Jahre mit weißen Läsionen (fibrotisch) und 31,9 Jahre mit schwarzen Läsionen (peritoneale Abwehr führt zu verminderter Vaskularisation). Niemand über 31 Jahre Erkrankungsgeschichte hatte noch klare Läsionen. Es scheint, als ob die EM sich selbst limitiert.

Die weiße Opakifikation des Peritoneums¹⁰ rührt wohl von Narben, die oft verdickt und erhöht sind, her. Hierbei handelt es sich um vereinzelt Drüsen und Stroma, umgeben von fibrotischem und Bindegewebe.

Außerdem finden sich Adhäsionen rund um das Ovarium, die sich unterscheiden von einer vorhergegangenen Salpingitis oder Peritonitis. Das Bindegewebe hat wenige endometriale Zellen.

Gelbbraune peritoneale Flecken (Cafe-au-lait) sind bedingt durch zwischen den Stromazellen eingelagertes Hämosiderin¹⁰.

Auch selbst bei minimaler oberflächlicher, nicht pigmentierter EM, wie weiße opakische Läsionen, rote flammenartige Läsionen und glanduläre Läsionen, welche mehr PGF (Prostaglandin F) produzieren als die klassische pigmentierte powderburn Läsion, kommt es zu Schmerzen. PGF wird mit Schmerzauslösung in Verbindung gebracht. Nichtpigmentierte Läsionen findet man vermehrt bei jüngeren Frauen, klassische Pulverläsionen und Vernarbungen vermehrt bei älteren Frauen¹⁰. D.h. in den frühen Stadien wird die EM weniger erkannt, macht aber mehr Schmerzen.

Zwischen typischen schwarzen Läsionen und feinen roten und weißen Läsionen bestehen große Unterschiede in der Vaskularisation¹⁰.

Im Vergleich zu den schwarzen Läsionen ist die Vaskularisation in den roten Läsionen signifikant erhöht, in den weißen Läsionen signifikant vermindert. Dies wird bedingt durch eine Volumenveränderung der Gefäßversorgung durch vergrößerte bzw. verkleinerte Gefäße.

Außerdem gibt es eine erhöhte Mitoseaktivität in den roten Herden und Absenz in den weißen Herden. Die inaktiven Herde sprechen auch nicht auf eine 6-monatige Gabe von Medikamenten an³².

Dies führt alles zu der Überlegung, dass im Rahmen einer Endometriose verschiedene Läsionen auftreten und die rote Läsion wahrscheinlich dem 1. Stadium einer frühen Implantation von endometrialen Zellen und Stroma entspricht. Die signifikant erhöhte Stromavaskularisation und Epithelmitoseindex sind u.U. verantwortlich für die Invasion von Stroma und Drüsen in ektopische Lokalisationen.

3.2. Epidemiologie

An Endometriose erkranken Frauen im reproduktionsfähigen Alter^{10,15}.

Die genaue Ausdehnung in der weiblichen Bevölkerung ist, trotz aller wissenschaftlichen Studien, spekulativ, da eine sichere Diagnose nach wie vor nur mittels Operation gestellt werden kann. Da die EM oft asymptomatisch ist¹⁵, handelt es sich häufig um einen Zufallsbefund im Rahmen anderer Becken-Operationen¹¹.

Im Gegensatz zu 1%-5% der fruchtbaren Frauen einer Kontrollgruppe leiden 21% bis 47% (40-50%¹⁵) aller unfruchtbaren Frauen an Endometriose¹¹. Ca. 24,5% aller Frauen mit chronischen Pelvisschmerzen leiden an EM¹⁵. Mädchen mit chronischen

Unterbauchschmerzen sind nach Erkenntnissen des American College of Obstetricians and Gynecologists zu 47% an EM erkrankt¹⁶.

Ca. 10 % (2-5%⁵) aller gebärfähigen Frauen sind von der EM betroffen^{3,8,11,14,31,33}.

Davon sind aber nur rund die Hälfte behandlungsbedürftig^{32,33}. Das mittlere Alter beträgt 37 Jahre, obwohl auch 15% aller Patientinnen unter 30 Jahren¹⁵, knapp 10% unter 20 Jahren sind³³. Man findet in seltenen Fällen auch eine postmenopausale EM^{15,31}.

In Deutschland schätzt man die Zahl der an EM erkrankten Frauen auf über 100.000¹⁴. Andere Schätzungen gehen von bis zu 1,5 Mio Betroffener allein in Deutschland aus^{32,33}.

Audebert et al. setzen andere Kriterien für die Definition der Erkrankung an. Nach diesen Kriterien sind nur noch ca. 1-3% der gebärfähigen Frauen betroffen. D.h. die Prävalenz ist auch eine Frage der Definition und der Nachweismethoden¹⁴.

Zudem verändert sich nach Leyendecker et al., 1992, die Prävalenz im Verhältnis zum Abstand einer Geburt: unter 5 Jahren nach einer Geburt findet sich bei 7,5% der Frauen ektopes Endometrium, bei mehr als 10 Jahren Abstand zu einer Geburt sind es 27%¹⁴.

Balash et.al. fanden eine erhöhte Prävalenz nach ehemaliger Einnahme von Kontrazeptiva^{32,33}.

3.3. Ätiologie

3.3.1. Was ist Endometriose?¹¹

Die Art der Erkrankung ist ungeklärt. Voraussetzung für EM sind Menstruation und Exposition zu Östrogenen¹⁴.

Versagt die Immunabwehr wegen zu viel oder zu aggressivem Gewebe, nisten sich Endometriumzellen ein und entwickeln eine EM. Die EM führt zu einer sterilen, lokalen Entzündung in der Bauchhöhle. Hierbei unterscheiden sich laut Kauppila et al. die Endometriosezellen geweblich jedoch von Endometriumzellen³³.

Laut Studien von Loyd, 1964, gibt es keine ethnischen Zusammenhänge. Laut Simpson et al., 1980, gibt es eine familiäre Häufung¹⁴. Es häufen sich inzwischen Hinweise auf eine genetische Komponente, z.B. vererbare allelische (gegenseitig, zueinander gehörig) Unterschiede bei xenobiotikaabbauenden (Substanzen, die den

Körper zu Abwehrreaktionen veranlassen) Enzymen, ohne dass hierfür bisher potenzielle Gene bekannt wären¹⁴.

Im Rahmen der EM kommt es zu ovulatorischen Störungen. Sie reichen von Anovulation und Lutealphasendefekten bis zu Anomalien der LH- oder FSH Phase¹¹. Das Wachstum der Endometriose ist östrogenabhängig⁶. Der Peak ist zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr^{10,32}. Vor der Menarche und postmenopausal werden keine Fälle von Endometriose beschrieben¹¹. Allerdings kann sie bei postmenopausalen Patientinnen im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie wieder zum Problem werden¹⁴. Auch während der Gravidität, die erhöhte Progesteronwerte mit sich bringt, macht die Endometriose keine Probleme¹⁰. Die Studienergebnisse bzgl. einer erhöhten Abortrate bei der Reproduktionsmedizin im Rahmen von EM bei mittlerer bis schwerer EM sind sehr unterschiedlich von: „ja, deutlich erhöht“ bis zu „Nein, alles gleich“¹⁰.

Die EM wird heute als poligene, multifaktorielle Erkrankung bezeichnet. Gene, Milieu und Östrogenrezeptor- α -Genpolymorphismus korrelieren signifikant mit dem Risiko einer EM- Erkrankung¹⁶.

Zunehmend scheinen immunologische Faktoren einen wesentlichen Einfluss zu haben¹⁴.

Bei EM-Patientinnen findet sich auch häufig eine verminderte Immunabwehr, was z. B. zu Problemen mit *Candida albicans* führt. In der Familienanamnese tauchen immer wieder Allergien, Asthma, geringe Widerstandskraft und Probleme mit *Candida albicans* auf¹¹. Auch ein Zusammenhang zwischen Rauchen und ersten Symptomen wurde beschrieben²⁶.

Es gibt bei EM-Frauen immer wieder Verbindungen zum SLE (systemischer Lupus erythematoses); atopischen Erkrankungen; Schilddrüsenerkrankungen, v a. Hashimoto (Autoimmunerkrankung); Mitralklappenprolaps und CFIDS (= chronic fatigue and immune dysfunction syndrom)¹¹.

Vor den 1920ern dachte man an eine Art neoplastische Erkrankung.

1925 argumentierte John Sampson, dass eine große Zahl von Läsionen von fehlplaziertem Endometrium oder Müllergewebe produziert wird und dass es schwierig sei, alle als echte Tumoren zu klassifizieren. Er stellte die Redewendung „Endometriose“ vor.

Eine maligne Entartung ist extremst selten¹⁰. Die EM wird heute als gutartige Erkrankung angesehen, doch es gibt möglicherweise Ähnlichkeiten zu invasiven Erkrankungen, da es zu Gefäßneubildungen und Nervenneueinsprossungen kommt¹⁶. Bis vor kurzem hielt man die Endometriose für eine lokale, nichtneoplastische, gynäkologische Erkrankung, die sich als Antwort auf eine abnormale Streuung von Endometriumzellen außerhalb ihrer physiologischen Lokalisation ausbildet. Durch die Hyperperistaltik des Uterus, bedingt durch einen unphysiologisch hohen Estradiolspiegel durch die Archimetra, kommt es zur Autotraumatisierung des Uterus, zur pathologischen Desquamation von basalen Endometriumfragmenten und zum Aufklaffen des Myometriums, das in das basale Endometrium infiltrieren und eine Adenomyose bilden kann. Die erhöhte Peristaltik führt zu einer ektopen Verlagerung der Fragmente des Endometriums, die Stammzellcharakter haben¹⁶. Das ektopye endometriale Gewebe reagiert ähnlich auf Steroide wie eutopes Endometrium¹⁰. Möglicherweise rufen vitale Basalzellen mit einer hohen Mitoserate, Östrogen- und Progesteronrezeptoren und einer Expression von P450-Aromatase die Endometriose hervor¹⁶.

P450-Aromatase wandelt ovarielle und adrenale Androgene in Östrogene um.

Tiefe Läsionen sind dem inhibitorischen Einfluss der Peritonealflüssigkeit entronnen, während oberflächliche Läsionen durch peritoneale Entzündung gehemmt werden. Daher wachsen die „geflüchteten“ Läsionen aktiver, schneller und tiefer. Auch zystische ovarielle EM ist außerhalb der Kontrolle der Peritonealflüssigkeit und kann daher als „tief“ bezeichnet werden. Beide Formen haben erhöhtes CA- 125 (Tumormarker) und PP- 14, verminderte NK- Zellen- Aktivität, Beckenschmerzen und nachfolgend Infertilität. Zystische EM zeigt fast immer Beckenadhäsionen, die tief infiltrierende EM nicht. Zystische ovarielle EM und tief infiltrierende EM erscheinen nicht beide in derselben Frau und scheinen 2 verschiedene Erscheinungsformen derselben „Krankheit“ zu sein.

Die Entwicklung der Endometriose hängt von Sexualsteroidhormonen und Wachstumsfaktoren wie den IGFs ab^{10,15}. Sie befällt vorwiegend die Region des kleinen Beckens und ist einer der häufigsten Gründe für Schmerzen im kleinen Becken und Unfruchtbarkeit^{11,14,15}.

Neben dem kleinen Becken findet man Endometriose aber auch im Rückenmark, im Gehirn und in seltenen Fällen auch bei Männern³.

Neuere Daten legen nahe, dass es sich bei der Endometriose um eine Systemerkrankung handeln könnte, bei der das Immunsystem verändert ist und die sich meist, aber nicht ausschließlich, im weiblichen Becken manifestiert¹⁵. Nach diesem Konzept werden einige der Endometriumzellen während der Menses durch die Tuben und durch lymphatische und vaskuläre Kanäle zu ektopischen Lokalisationen verstreut. Allerdings ist die Infektabwehr im Endometrium und den Herden durch die erhöhte Produktion von Östrogenen in den Endometrioseherden erhöht¹⁶.

Dieses Phänomen scheint bei allen menstruierenden Frauen normal zu sein. In den meisten Fällen werden diese Zellen vom Immunsystem durch natürliche Killerzellen (NK), zytotoxische T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit erkannt und zerstört¹⁰.

Bei EM-Patientinnen fand man eine Reduzierung der NK, wobei diese umso deutlicher war, je schwerer die Erkrankung war¹⁰. Die NK bauen autologes Endometriumgewebe im Peritonealraum ab¹⁰.

Alle Zellen können Zytokine produzieren. Diese aktivieren T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen. Sie spielen aber auch in der normalen Gewebephysiologie eine Rolle, indem sie über kurze Distanzen dem Gewebe auto- und parakrine Signale geben können¹⁰.

Trotz Aktivierung der Makrophagen fand man aber bei der EM eine verminderte Fähigkeit der Phagozytose von zurückgeflossenen menstrualen Trümmern¹⁰.

Steele et al. fanden verminderte zellvermittelte Zytotoxizität gegen autologe Endometriumzellen und Oosterlynck et al. fanden eine defekte NK-Zellaktivität bei EM-Patientinnen, was auch zu einer verminderten zellulären Immunität führt¹⁰.

Bei ca. 10% (4-12%³²) aller Frauen können sich deplazierte Endometriumzellen aufgrund einer Veränderung der Immunfunktion implantieren, vermehren und weiter streuen und somit die EM begründen¹⁰.

Die Autoantikörper gegen die endometrialen Zellen oder von Zellen abgeleitete Faktoren und funktionelle Veränderungen von Monozyten/Makrophagen, NK-Zellen und CTL sind an diesem Prozess beteiligt¹⁰. EM-Zellen können hormonab- und unabhängig wuchern und sich an anderen Organen festsetzen oder in sie hineinwuchern¹⁶.

Interessanterweise kann eine Endometriose auf eine Immunsuppression, z.B. durch Umweltgifte wie Dioxin und PCBs folgen (zumindest bei Rhesusaffen)¹⁰. Dmowski et

al., 1981, fanden bei Rhesusaffen eine verminderte lymphozytär vermittelte Immunantwort gegen intradermal injiziertes autologes Endometrium¹⁴.

Experimentell gelingt es nicht konstant, Endometrium an ektopen Orten zur Implantation zu bringen.

Da sich bei gesunden Frauen ähnlich häufig Endometriumzellen im Peritoneum befinden, vermutet man, dass es bei der Endometriose Veränderungen im Immunsystem gibt wie z.B. Defekte in der zellvermittelnden Immunität^{10,14,29}.

Osterlynck et al., 1994, fanden eine Reduktion der Natural-Killer-Zellaktivität gegen autologe Endometriumzellen¹⁴. Doch es wurden auch andere Ergebnisse veröffentlicht²⁶.

Garzetti et al., 1993, fanden eine spezifische Verminderung der NK-Aktivität gegen die Tumorzelllinie K562, obwohl es keine klinischen Hinweise gibt, dass EM-Frauen häufiger an Tumoren oder Infektionen erkranken als andere¹⁴.

Steele et al., 1984, wiesen eine verminderte durch T-Lymphozyten vermittelte Zytotoxizität gegen autologes Endometrium nach. Dies war allerdings im Vergleich zu Frauen mit ungeklärter Infertilität¹⁴.

So kam man zu der (umstrittenen) Hypothese, dass eine EM in Folge eines defekten oder überlasteten Eliminationsmechanismus im Peritoneum entsteht. Es gibt aber auch eine erhöhte Anzahl und Aktivität der Peritonealmakrophagen bei EM-Patientinnen. Die Reduktion der spezifischen NK-Aktivität kann auch die Folge eines chronischen Antigenstimulus durch ektopes Endometrium, das zu Störungen des immunologischen Gleichgewichts führt, sein¹⁴.

Obwohl bisher bei EM-Patienten keine erhöhte Immunanfälligkeit nachgewiesen wurde, stellt sich doch die Frage, ob eine inadäquate Antwort der Immunabwehr die EM fazilitiert¹⁰.

Es wurden wiederholt antiendometriale Antikörper¹⁴ im Serum nachgewiesen.

Vermutlich handelt es sich hier aber nicht um eine immunologische Störung, sondern um eine Reaktion auf die chronische Auseinandersetzung des Immunsystems mit ektopem Endometrium.

Gleicher et al., 1987, fanden eine Prävalenz anderer Autoantikörper bei EM-Frauen.

Grimes et al., 1985, und Smith et al., 1993, haben eine Assoziation zum systemischen Lupus erythematoses beschrieben. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine immunologische Störung.

Bei der EM findet man¹⁰:

- Autoendothel- Antikörper, bekannt auch z. B. bei SLE, systemischer Sklerose, rheumatoider Vaskulitis, mikroskopischer Polyarthritits und insulinabhängigem Diabetes mellitus mit prominenter Gefäßschädigung.
- Eine deutlich erhöhte Zahl von Autoantikörpern gegen Ovarialgewebe
- Autoantikörper gegen Endometriumgewebe. Wahrscheinlich werden diese erst produziert, wenn es zu retrograder Menses kommt. Der Level ist höher bei Frauen mit EM, wahrscheinlich als Antwort auf die Implantation und die verstärkte Proliferation von Endometrium in der Peritonealhöhle. Sie scheinen aber funktionell keine große Rolle zu spielen.

Die diagnostischen Methoden zum Nachweis von endometrialen Antikörpern sind noch unzureichend und daher nicht wirklich einsetzbar. So kommt man auch bei Messungen zu extrem unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. des Nachweises von erhöhten Autoantikörpern bei EM. Daher könnte der Nachweis von Autoantikörpern auf Endometrium auch nur ein Epiphänomen sein¹⁰.

Ein entscheidender Faktor bei der Invasion von Zellen bei der Endometriose scheint die koordinierte pathologische Abfolge von Aktivitäten der Metalloproteinasen und Expression von Adhäsionsmolekülen zu sein. Nicht klar ist bisher, ob die Zellen retrograd oder durch Metaplasie aus dem Peritoneum selbst entstanden sind¹⁰. Nahe liegend ist ein Vergleich mit der auch integrin vermittelt medierte Frühgravidität.

3.3.1.1. Theorien zum Auftreten endometrialer Zellen an untypischen Lokalisationen

Es werden verschiedene Theorien diskutiert, wie das ektopische endometriale Gewebe zu untypischen Lokalisationen gelangt^{1,3,5,16}:

- Veränderte Autoimmunität^{1,2,3,11,16}
- Streuung hämatogen/lymphatisch^{10,11}
- Retrograde Menstruation (Transplantationstheorie) nach J.A. Sampson^{1,2,3,5,10,11,14,15,16}.
- Gehäuftes Auftreten von Endometriose bei verkürztem Zyklus, verlängerter Menstruation und „low parity“^{1,11}
- zyklische ovarielle Steroidproduktion

- Iatrogen verschleppte Zellen nach chirurgischem Eingriff/Wunden, auch Sectio^{1,3,5,14,22}
- Implantationstheorie
- Embryologisch bedingte Metaplasie^A
- Metaplasietheorie nach R.Meyer^{10,14,16}
- Archimeta-Konzept (Leyendecker et al.)
- Natürliche Killerzellen-Theorie¹⁰
- Autoantikörper¹⁰
- Endometriosis-Disease-Theorie (P.H.Konnickx)¹⁶
- Aromatasekonzept^{16,29}
- Syndrom des dislozierten, basalen Endometriums (SDBE)¹⁶
- Erbllichkeit
- Risikofaktoren beinhalten späte Heirat, verringerte Fruchtbarkeit, hoher sozioökonomischer Status¹¹
- Bei jungen Mädchen scheint ein Zusammenhang zwischen obstruktiven und kongenitalen Anomalitäten und Auftreten von Endometriose zu bestehen¹¹

Es wurden auch Kombinationstheorien vorgeschlagen¹⁶:

- Primäre Entwicklung im Uterus-Tubenwinkel. Sekundäre Ausdehnung durch Progression (Philipp und Huber, 1939)
- Kombination von Homöoplasie, Extension, Exfoliation und Implantation (Javert, 1949)
- Brückentheorie: Embryonales Mesenchym, hormonelle Konstitution und hämatogene Implantation (Heim, 1933)
- Komplextheorie: durch hormonale und immunologische Faktoren bedingte primäre Entwicklung in situ. Sekundär kontinuierliche und diskontinuierliche Ausbreitung durch lymphogene und hämatogene Streuung (Schweppe, 1984)

Es gibt Fälle von Endometriose bei Männern^{9,10}, die während einer Östrogentherapie im Rahmen eines Prostata-CAs Endometrioseherde entwickelt haben, sowie bei Frauen mit dem Rotikansky-Küster-Syndrom^{9,10,34}.

Die Endometriose hat sich zu einem gesamtgesellschaftlichen Problem entwickelt und liegt an der Schnittstelle zwischen gutartiger und bösartiger Erkrankung. Unter dem

neu entwickelten Sammelbegriff „Translationale Forschung“ werden unterschiedlichste Forschungsprojekte, die sich alle mit der EM befassen, zusammengefasst. Sie beinhalten z.B. auch Untersuchungen zur Lebensqualität, Psychosomatik, Rehabilitation und Wiedereingliederung^{16,29}.

Die pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzentstehung sind bisher nicht geklärt. Prostaglandine scheinen eine Rolle zu spielen (Zahradnik et al. 1995)^{14,19}. Die Nähe der Herde zu sensiblen Nervenstrukturen könnte eine weitere Erklärung sein (Anal et al. 2000)¹⁴.

Die Dysmenorrhoe ist ein häufiges Symptom, wobei nicht klar ist, wie häufig die EM der Grund dafür ist. Die Symptome sind oft schon jahrelang anwesend, bevor die Diagnose gestellt wird. D.h. wahrscheinlich nehmen sehr viele Frauen Analgetika wegen einer nicht erkannten EM¹⁰. Durch die späte Diagnosestellung kommt es auch zu einer Stadienerhöhung¹⁶.

Dysmenorrhoe tritt typischerweise 1-3 Tage vor Einsetzen der Blutung^{15,19} auf. Hierbei zeigen sich erhöhte Vasopressinwerte im Plasmaspiegel, was für eine mögliche ätiologische Rolle bei der Prostaglandinsynthese des Uterus sprechen könnte¹⁹. Die Schmerzen können aber auch während des gesamten Zyklus auftreten². Der Bezug zwischen Dysmenorrhoe und Prostaglandinen ist lange bekannt, obwohl die Zusammenhänge nicht klar sind. EM-Patientinnen haben erhöhte Werte von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) und PGE_2 im Endometrium. Endometriales ovarielles Gewebe produziert auch mehr PGF als gesundes ovarielles Gewebe. Es besteht also die Möglichkeit, dass sich Prostaglandinsynthesehemmer ($PGSI_s$) günstig auf die EM auswirken¹⁰.

$PGSI_s$ sind eine heterogene Gruppe von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Wirkstoffen, die vor allem die Prostaglandinproduktion hemmen. Einige wirken aber auch als Antagonisten¹⁰.

Bei der EM kann es zu menstruellen Abnormitäten kommen wie Hypermenorrhoe, Metrorrhagia, Menorrhagie und Schmierblutungen^{10,11,13}.

Man vermutet inzwischen, dass die leichte EM eine völlig andere Krankheitsentität hat als die schwere EM. Histologische Studien belegen, dass die Anwesenheit von ektopem Endometriumgewebe im Peritoneum ein physiologisches Phänomen bei normal menstruierenden Frauen sein könnte.

Es scheint, dass nicht nur die Anwesenheit, sondern die Aktivität von endometriotischem Gewebe wichtig ist. Im Normalfall werden Endometriumzellen im Peritoneum von der zellvermittelten Immunreaktion eliminiert¹⁰.

Die EM könnte sich auch aufgrund einer durch zu starke retrograde Menses überlasteten Reinigungsfunktion oder einem Defekt im Peritonealsystem entwickeln, welcher Implantation und Wachstum von endometrialen Zellen oder Fragmenten zulässt¹⁰.

Die Veränderung der peritonealen Makrophagen könnte nicht eine Folge, sondern die Vorstufe der EM sein¹⁰.

Die frühe peritoneale EM ist vermutlich eine invasive Erkrankung, da die Konzentration von aminoterminalen Propeptid Typ III Kollagen in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit leichten Implantaten signifikant erhöht ist. Bei Frauen ohne frühe Implantate gibt es keine Erhöhung¹⁰.

Die EM geht einher mit einer Volumenveränderung der Peritonealflüssigkeit¹⁰:

Bei schwerer EM kommt es zur Verminderung des Volumens in der Lutealphase.

Andere Autoren fanden in jeder Phase des Zyklus ein erhöhtes Volumen. Dies scheint aber nur im Zusammenhang mit Infertilität so zu sein. Höchstwahrscheinlich ist der Stimulus die retrograde Menses¹⁰.

An Stellen, wo das Peritoneum Läsionen aufweist, findet man eine erhöhte Aktivität von Metalloproteinasen. Physiologisch und pathologisch (Implantation und Metastasen) findet man eine erhöhte Aktivität sonst bei Prozessen, welche die Invasion von Zellen beinhaltet. Dies passt also zur Endometriose als Zellinvasion. Möglich ist, dass die retrograd gewanderten Zellen nur einen Reiz auf das Peritoneum darstellen und damit in der Folge eine Metaplasie und ein Einwachsen von Endometriumzellen ermöglichen¹⁰.

Implantiertes Gewebe erreicht bald ein Volumen, das eine Vaskularisierung zum Überleben braucht. Bei EM-Patientinnen fand man eine erhöhte Angiogeneseaktivität in der Peritonealflüssigkeit im Vergleich zu gesunden Frauen. Die dazu nötigen Faktoren können von aktivierten Makrophagen produziert werden. Z. B. EGF, einer der angiogenetischen Wachstumsfaktoren, kann jedoch auch von eutopen und ektopen Endometriosezellen sezerniert werden^{10,29,32}.

3.3.2. Symptome^{10,11,13,14,16,32}

Die prinzipiellen Beweggründe für die Behandlung der EM sind Schmerz und/oder Infertilität (3:1), bedingt durch die Hyperperistaltik des Uterus und die Vernarbungen. Beide sind schwer messbar, da Schmerzreduktion subjektiv ist und nur vorübergehend sein kann und Schwangerschaftsraten vielen Faktoren unterliegen. In der Literatur finden sich viele Studien, die über die Effektivität der Behandlungen berichten, meist mit positiven Ergebnissen. Die meisten Studien sind jedoch retrospektiv, oftmals unkontrolliert und nicht randomisiert¹¹.

Ein Teil der ektopen Endometrioseherde verändern sich zyklisch genau wie das Endometrium im Uterus^{2,3}. Bei der eintretenden Menstruationsblutung kann das Blut hierbei aber aus dem kleinen Becken nicht nach außen abfließen. Das Blut wird dann langsam absorbiert, macht aber Narben.

Insgesamt proliferiert das Endometrium, das Stratum vesicale verdickt sich, die Uterusperistaltik erhöht sich und der Druck intrauterin steigt¹⁶.

Es kommt zur Vergrößerung der Herde, Neuansiedlung, Zystenbildung (v. a. Schokoladenzysten), Verwachsungen und Vernarbungen (v.a. im Douglas'schen Raum).

Die Narben bewirken Bauchschmerzen und führen oft zum Bewegungsverlust der Tuben und der Organe im kleinen Becken. Die Bewegungseinschränkungen der Tuben verringern die Möglichkeit schwanger zu werden. Verklebungen beeinträchtigen die Eiwanderung. Durch Überwachsungen am Ovar kann aber auch der Eisprung gänzlich verhindert werden².

Nur bei ca. der Hälfte aller Betroffenen durchläuft das ektopy endometriale Gewebe die Proliferationsphase vollständig. Einige Betroffene weisen unterschiedliche Grade von Proliferation der Drüsen auf und andere zeigen keinerlei Proliferation¹⁰.

Die oben genannten Mechanismen führen zu den Leitsymptomen zyklische oder chronische Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie, Darmsymptome/Dyschezie (gestörte Defäkation), Sterilität/Infertilität, Blutungsstörungen und, je nach Lokalisation, zu einer Häufung von unterschiedlichen anderen, sogenannten „unspezifischen“ Störungen.

Auch eine zunehmende Blasenschwäche kann endometriosebedingt sein, obwohl die Blasenwand eine der am geringsten von EM befallenen Bereiche ist. In schweren

Fällen von EM kann es in seltenen Fällen jedoch auch zu Invasion in Blase, Ureter und Darm kommen^{11,22}.

Bei invasiver Erkrankung ist das Auftreten von Müdigkeit, Erschöpfung, Energiemangel, leichtem Fieber und Unwohlsein keine Seltenheit¹¹.

Psychisch können alle oben genannten Beschwerden zu einem verringerten Selbstwertgefühl, einem Problem mit dem Verständnis des Frauseins aufgrund der begleitenden Unfruchtbarkeit und zu Schuldgefühlen führen³.

3.3.2.1. Schmerzen

Pelvic pain¹⁰ könnte das Kardinalsymptom der EM sein. Nach der Dysmenorrhoe handelt es sich um das 2.-häufigste Symptom und tritt bei 30-50% aller EM-Patientinnen, auch unabhängig von Regel, auf. Diese chronischen, ziehenden Schmerzen beeinflussen langfristig Persönlichkeit, Arbeit, Sozial- und Eheleben. Die Beschwerden der an Endometriose erkrankten Frauen reichen von unbemerkt bis Krämpfen und Dysmenorrhoe; Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, v. a. bei Douglasendometriose oder Befall der uterosakralen Liggamente, besonders bei tiefer Penetration); Verdauungsstörungen/Obstipation und Blut im Stuhl; v.a bei Befall der Cul-de-sac-Region Schmerzen bedingt durch Darmperistaltik (v.a. bei Menses, rektal, Flatus, LWS); Blasenprobleme; Schmerzen bei Defäkation und beim Urinieren¹⁰; Hämaturie; Bauchschmerzen; Rückenschmerzen bis hin zu unklaren Beckenbeschwerden und Sterilität/Infertilität^{2,3,10,11,13,15}. Sind die uterosakralen Ligamente betroffen, so ist die Schmerzintensität meist erhöht¹¹.

Es wurde lange vermutet, dass Schmerz und Adhäsionen durch intraperitoneale Blutungen begründet sind. Aber im Gegensatz zu normalem Endometrium blutet Endometriosegewebe unvorhersehbar, nichtzyklisch oder gar nicht, abhängig von der in ihm befindlichen Anzahl an Progesteron- und Östrogenrezeptoren. Diese können merklich von der Anzahl im intrauterinen Endometrium abweichen¹¹.

Die Schmerzen rühren bei der aktiven Form der EM vom proliferativen Entzündungsgeschehen, bei der inaktiven, fortgeschrittenen Form von Adhäsionen und Narben her³².

Andere Schmerzauslöser können sein:

- parakrine Substanzen, die von den Herden sezerniert werden, z.B. Prostaglandine und Interleukine

- peritoneale Akkumulation von Entzündungszellen und Debris (= Trümmerstücke, Schutt)
- Lokalisation, Invasion und Fibrose von Implantaten
- Psychosoziale Beschaffenheit der Patientin

Die Beachtung dieser Faktoren ist für ein besseres Verständnis von Pathophysiologie und endometriosebezogenen Schmerzen wichtig¹¹.

3.3.3. Endokrinologie^{9,16,32}

Die Schleimhautveränderungen des Endometriums werden beeinflusst durch:

- Wachstumsfaktoren
- Zytokine
- Metalloproteinasen
- Freie Radikale
- Adhäsionsmoleküle

Die zentrale Steuerung erfolgt durch Sexualsteroiden, v. a. das 17β - Östradiol. Diese Enzyme regulieren die intrauterine Hormonkonzentration und sind für normale Menstruationszyklen sehr wichtig. Die Steroide induzieren im Endometrium die Produktion von Zytokinen, Kollagenasen, Adhäsionsproteinen, freie Radikale und Prostaglandinen. D. h. auf all diesen Ebenen ist entsprechend auch eine Störung durch falsche Produktion möglich.

Bei Endometriose und ungeklärter Sterilität wird das $\alpha V\text{-}\beta^3$ -Integrin, das normalerweise vom Endometrium und dem Stroma exprimiert wird, *nicht* exprimiert. Falsche Integrinexpression scheint nicht nur für ungeklärte Sterilität, sondern auch für das Auftreten von Endometriose mit verantwortlich zu sein. Bei Endometriose-Patientinnen findet man im Gegensatz zu Frauen ohne Endometriose große Mengen von $\alpha^1\text{-}\beta^1$ - Integrinen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Infertilität von Endometriosepatientinnen durch diese unphysiologische Produktion von Adhäsionsmolekülen bedingt ist. Adhäsionsproteine führen bei Endometriose zu ektopen Kontakten. Zuvor kommt es durch Metalloproteinasen zur Invasion endometrialer Zellen.

Das endometriale Stroma kann sich über eigene Enzymsysteme die für seine Funktion notwendigen Sexualsteroiden apatiell selbst synthetisieren. Diese

Hormonveränderungen sind rein lokal und können durch eine periphere Blutentnahme nicht festgestellt werden⁹.

In durch Endometriose verändertem Gewebe finden sich wesentlich mehr Östrogenrezeptoren als in gesundem Endometrium¹⁰.

Auch bei Myomen und Endometriumhyperplasie ist wie beim Endometrium-CA die Sulfataseaktivität erhöht.

In diesen Fällen hat Progesteron aber einen reduzierenden Effekt auf die Aktivität dieses Enzyms, obwohl es im normalen Zyklus keinen Einfluss von Progesteron auf die Östronsulfatase gibt.

Die Störung des Hormonmilieus im Endometrium führt auch zu endometrialer Hyperplasie und dadurch zu Blutungsstörungen. Diese können nur z.T. durch Progesteron reguliert werden. DHEAS ist hier ein biologischer Regulator der Sulfatase. Auch Danazol führt zu einer Suppression der Sulfatase⁹.

3.4. Diagnostik

3.4.1. Diagnosestellung^{2,3,7,10,11,32}

Die Diagnosestellung kann sich schwierig gestalten, da eine gesicherte Diagnose nur mittels histologischen Befundes zu erstellen ist¹⁵. Oft erfolgt sie erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome. Durch die auch vorkommende Beschwerdelosigkeit handelt es sich häufig um Zufallsbefunde z.B. im Rahmen einer Klärung von Infertilität o.ä. Je früher die Diagnose gestellt wird, desto erfolgreicher ist die Therapie³³.

Durch eine ausführliche Anamnese mit typischen Symptomen bzgl. Art, Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens während des Zyklus ergeben sich Verdachtsmomente. Außerdem sind Blutungen an untypischen Stellen zum Zeitpunkt der Menses verdächtig^{10,11}. Des Weiteren ist eine ausführliche physische Untersuchung des kleinen Beckens inklusive Tastbefund, v.a. bzgl. palpabler Knötchen oder Druckempfindlichkeit im Douglasraum¹⁴, und Immobilität von Uterus (Retroposition) oder Tuben/Ovarien¹⁰ durchzuführen. Verdickungen des parametranen Bindegewebes oder Adnexentumore können ertastet werden. Eine fixierte Retroposition des Uterus kann ein Hinweis auf eine EM sein¹⁴.

Andere Krankheiten wie Infektionen, Nierenprobleme oder Tumore müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Ultraschall zeigt die Endometriose meist nicht. Man kann jedoch eine transvaginal tief infiltrierende Endometriose mittels Ultraschall diagnostizieren²⁶. Sonographie kann kleine bzw. oberflächliche Herde nicht darstellen. Sie kann nur Endometriosezysten am Ovar gut nachweisen¹⁴. MRI hat inzwischen eine 96%ige Genauigkeit¹⁰.

Eine sichere Diagnosestellung kann nur per Laparoskopie und Biopsie (Ausschluss Krebs) gewährleistet werden^{10,14,15,27,32,33}. Sie erfordert aber große Aufmerksamkeit, da die Herde von blauschwarz über weißopakem oder gelbbraun geflecktem Peritoneum mit Bläschen bis zu hellrot flammenartigen Flecken erscheinen können^{10,14}. Hierbei wird der Spot teilweise oder ganz entfernt.

Reines Vorkommen ektopen Endometriums ohne jegliche Symptome wird nach einem Diskussionspapier von Audebert et al., 1993, noch nicht als Krankheit bezeichnet. Erst zusätzliche Aktivitätszeichen wie typische Symptome und lokale Gewebedestruktionen werten sie als Krankheit¹⁴.

CA-125-Serumspiegel:^{14,26}

Noch immer gibt es keine sicheren Laborparameter bei der EM. Am ausführlichsten hat man den CA-125-Serumspiegel überprüft. CA-125 ist ein Antigen, das primär auf der Oberfläche von epithelialen Ovarialtumoren beschrieben wurde und als Marker hierfür gilt. Der Serumspiegel ist aber auch häufig bei peritonealen Reizungen und bei vielen EM-Patientinnen erhöht. Sensitivität und Spezifität reichen bei EM-Patientinnen aber nicht aus für Nachweis und Verlaufskontrolle. Das gleiche gilt für das Protein PP14, das von menschlichem Endometrium freigesetzt wird.

CA-125 kann nicht zur Früherkennung genutzt werden¹⁶.

3.4.2. Schmerzen

Schmerzen sind ein Leitsymptom der EM. Sie sind eine persönliche psychologische Erfahrung. Ein Beobachter kann keinen legitimen Anteil an der direkten Schmerzmessung haben. Daher muss sich die Schmerzmessung auf den Bericht des Betroffenen beziehen, nicht auf die Interpretation des schmerzbezogenen Verhaltens durch den Beobachter¹⁰.

Ausführlichere, fundiertere Schmerzfragebögen beziehen Psyche und Depression durch Schmerz mit ein, sind aber kompliziert und daher für eine große Anzahl von Patientinnen schlecht nutzbar. Die einfacheren Methoden, wie VRS (Verbal Rating Scale), numerische Rating Skala oder visuelle Analogskala, sind nur auf Schmerzintensität ausgerichtet¹⁰.

3.4.2.1. Reine Schmerzmessung¹⁶

- Verbale Rating Skala

3-Punkte Schmerzskala, z.B. leichter, mittlerer oder schwerer Schmerz.

Leicht zu erklären und zu verstehen, aber sehr geringe Sensitivität.

- Numerische Rating Skala

Kompromiss zwischen VRS und visueller Analogskala. Normal von 1-10.

Aber, auch hier: 2 ist nicht unbedingt das Doppelte von 1!

- Visuelle Analogskala

Meist 10 cm lang, ist exakter als VRS und NRS.

Statistisch einfacher zu erfassen.

3.4.2.2. Mc Gill Schmerzfragebogen¹⁰

Von Melzack und Torgerson. Besteht aus Gruppen von Schmerzbeschreibungen, welche die quantitative oder sensorische Natur des Schmerzes und ihren Einfluss auf die Gefühle der betroffenen Person beschreiben.

Eine modifizierte Form von Leavitt und Garron versucht zwischen organischem und funktionellem Schmerz zu unterscheiden. Diese hat eine 87%ige Genauigkeit in der Unterscheidung von z.B. Schmerzen bedingt durch CA oder durch Menstruation.

Hiervon gibt es auch eine Kurzversion.

Kritikpunkt ist eine zu emotionale Wortwahl.

3.4.2.3. Weitere multidimensionale Methoden¹⁰

von Andersch und Milsom, besonders bzgl. Dysmenorrhoe und Beckenschmerzen.

3.4.2.4. Spezifisches Assessment bei Endometriose¹⁰

Verschiedene Scores wurden zum Pelvic Pain Score zusammengefasst.

3.4.2.5. RAFS Pain Assessment Methode^{10,16,29}

Hierbei handelt es sich um die jüngste Version von 1993. Gegebenenfalls mit follow-up Laparoskopie.

Das Gefühl chronischer Schmerzen kann auch nach Beendigung der Gewebeprobleme weiter bestehen. Schmerz ist immer eine Mischung aus organischen und psychischen Komponenten.

Der emotionale Zustand beeinflusst bekanntermaßen das Schmerzempfinden. Chronischer Schmerz kann Depressionen und Ängstlichkeit hervorrufen.

3.5. Therapie

Bis heute ist nur eine symptomatische Behandlung möglich³¹.

Da die Hormonbehandlung zwar hochwirksam ist, aber auch einen ungünstigen Eingriff in die Feineinstellungen des Körpers bedeutet, solange man die Ursache der Erkrankung nicht genau weiß, ist der Goldstandard in der Behandlung nach wie vor die OP/Laparoskopie¹⁶.

Es gibt aber keine Aussage, ob die Laparoskopie oder die Laparatomie bessere Ergebnisse bringt^{10,12}, doch selbst geschulte Operateure erzielen endoskopisch nur Teilerfolge¹⁶. Es gelten die Prinzipien der Onkochirurgie²⁹.

Des Weiteren erfolgt eine medikamentöse Behandlung (Danazol oder GnRH-a)¹². In den letzten Jahren kam es durch neue Medikamente zu erheblichen Verbesserungen in diesem Bereich^{2,15}.

Die klinische Behandlung zielt entweder auf Symptomerleichterung/verbesserte Fertilität oder Behandlung der Krankheit. D.h. es fehlt ein klarer Fokus, da das eine nicht das andere mit sich bringen muss. Es stellt sich also grundsätzlich die Frage der Zielsetzung¹¹.

Die Behandlung bedarf einer individuellen Abstimmung je nach Ziel, Ausprägungsgrad, Symptomatologie, subjektivem Beschwerdebild, Alter und Allgemeinzustand^{1,10,14}. Heute gilt als fraglich, ob asymptomatische Zufallsbefunde von EM Stadium I oder II überhaupt behandelt werden sollen.

3.5.1. Behandlungsansätze^{2,15}

- Expectant management und Coping-Seminare^{2,10,11,15,33}.
- Schmerzmittel
- Gestagen-Intrauterin-Pessar¹⁶
- Hormontherapie^{2,15,16,18}.
- operativer Eingriff durch Laparoskopie oder Laparotomie^{3,9,14,15}.
- Zusatzbehandlungen¹⁰
- Alternative Heilmethoden zur Aktivierung der Selbstheilungskräfte und Besserung der Beschwerden, z.B. Homöopathie, physikalische Maßnahmen, etc.^{3,19,21,22,23,24,26,33}
- Ernährungsumstellung zur Symptomverbesserung²⁶

Dank der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Stiftung Endometrioseforschung (SEF) gibt es seit 2007 die ersten deutschen Endometrioseleitlinien¹⁶. Dazu gehören u.a. Selbsthilfegruppen, Informationsveranstaltungen für Patientinnen und interdisziplinäre Zusammenarbeit. Auf internationaler Ebene ist die Europäische Endometrioseliga (EEL) in diesem Sinne tätig.

Ohne Kinderwunsch muss eine asymptomatische Endometriose nicht therapiert werden, da nur kurzfristige Verbesserungen möglich sind.

Mit Kinderwunsch besteht die Ansicht, dass die Endometriose unabhängig vom Stadium operiert werden und post- operativ mit GnRH- Antagonisten behandelt werden sollte¹².

3.5.2. Hormontherapie

Da Endometriumgewebe Rezeptoren für Östrogen, Progesteron und Androgen besitzen kann, kann über eine Veränderung des Milieus der Sexualhormone eine medikamentöse Behandlung erfolgen¹⁰. Zum Einsatz kommen Östrogene und Androgene^{10,11}, Gestagene^{3,10,14,16}, Danazol^{3,10,16}, GnRH-Analoge^{4,5,7,10,14,16} und Add-back-Schemata^{4,6,7,10,14,16}.

Die Konzentration der Zytosolrezeptoren ist im Endometrium deutlich höher als in endometrialem Gewebe. Progesteron- und Östrogenrezeptoren sind in primären

endometrialen Läsionen stark vermindert. Bei wiederkehrenden Läsionen ist jedoch die Anzahl der Progesteronrezeptoren im ektopen Gewebe stark erhöht¹⁰.

Man kam zu dem Ergebnis, dass sich die hormonelle Kontrolle von ektopem und eutopem Endometriumgewebe unterscheidet¹⁰.

30-70% der Behandelten geben einen beschwerdefreien Zeitraum von 6-18 Monaten an¹⁶.

3.5.3. OP Methoden^{10,11,15}

Da die EM nur ein Symptom für eine darunter liegende Störung sein könnte, würde dies bedeuten, dass auch Operationen den Ablauf der eigentlichen Erkrankung nicht verändern werden¹⁰.

Ziel der OP ist die totale Ablation oder Exzision des aktiven endometrialen Gewebes und Korrektur von Distorsionen, Adhäsionen und zystischen Läsionen bei möglichst geringer Verletzung des Gewebes. Auf Grenzen der OP stößt man z.B. bei einer mikroskopischen Peritonealerkrankung, während andererseits bei tiefen Beckenadhäsionen Medikamente nicht ausreichend sind.

Für junge Frauen mit Kinderwunsch ist die operative Therapie die beste Methode.

- Laparoskopie bei ovarieller Endometriose. Wenig Komplikationsrisiko, effektive Technik. Exzision, Koagulation oder Vaporization
- Endoskopische Techniken mittels Laser: Vaporization des Endometriumgewebes durch CO₂. Größere Herde werden zuvor hormonell, meist 3 Monate mit GnRH-a, behandelt^{10,15}
- Elektroverätzung
- Schneiden (Scissors)
- Zystektomie
- Hysterektomie¹¹. Trotz des radikalen Eingriffs gibt es aber auch hier ca. 3% Rezidive¹⁵
- Laparoskopische Ablation der uterosakralen Nerven = LUNA^{10,29}. Laut neueren Erkenntnissen führt die LUNA bei Schmerzpatienten nicht zu verbesserten Ergebnissen¹⁶
- Präsakrale Neurektomie = PSN, seit 1899. Verliert zunehmend an Popularität aufgrund schlechter Ergebnisse^{10,33}

Die primäre Behandlung der EM ist operativ.

Bei der tiefen EM helfen OP und Medikamente gut gegen Beckenschmerzen.

Bei retrovaginalem Herden rezessiert man die Knoten. Hierbei wird oft der Teil der Vagina, der endometriale Drüsen enthält, mit rezessiert¹¹.

Bei der ovariellen Endometriose werden die Zysten meist eröffnet und vaporisiert, da die Steroidgenese der Follikel auch extragenital wirkt. Unklar ist, ob das Ovar ruhig gestellt werden muss, um eine erneute Metaplasie und Invagination zu vermeiden^{10,16}.

Eine Schmerzreduktion durch OP steht in Relation zur Ausdehnung der OP. Am kurativsten scheint Hysterektomie und bilaterale Oophorektomie zu sein. Weniger radikale OPs sind meist palliativ und haben Rückfallquoten von 10-40%¹¹.

Eine sicherere Rezidivfreiheit ist nur durch Resektion sämtlicher Herde, des Uterus und der Adnexen zu erzielen, was nur in Ausnahmefällen das Mittel der Wahl ist^{32,33}.

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

4.1.1. Studienmodell

Randomisierte kontrollierte klinische Studie nach dem klassischen Waiting-List Design.

4.1.2. Interventionsgruppe / Kontrollgruppe

Die Patientinnen der Interventionsgruppe erhalten nach aktuellem osteopathischem Befund vier individuelle osteopathische Behandlungen im Abstand von etwa drei Wochen. Die Befunde und Behandlungen werden dokumentiert.

Die der Kontrollgruppe zugeteilten Patientinnen bleiben während einer 12-wöchigen Wartephase unbehandelt. Die anschließenden osteopathischen Behandlungen sind ohne Relevanz für die Studie.

4.1.3. Gruppengrößen

Insgesamt nehmen 50 Patientinnen an der Studie teil, jeder der beiden Gruppen werden 25 Patientinnen zugeteilt.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

4.2.1. Einschlusskriterien

Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahren werden eingeschlossen. Die Menopause darf noch nicht eingetreten sein.

Die Beschwerden müssen regelmäßig anwesend sein.

Die Endometriose muss mit histologisch gesichertem Befund einhergehen.

Eine Laparoskopie und / oder operative Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich müssen mindestens 12 Wochen zurück liegen.

Der Wert der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala muss zu Studienbeginn bei einem Mindestwert von 40% liegen.

Die Teilnehmer müssen die deutsche Sprache in Wort und Schrift verstehen.
Es muss eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

4.2.2. Ausschlusskriterien

Es darf keine hormonelle Behandlung der Endometriose mittels GnRH-Analogen innerhalb der letzten sechs Monate stattgefunden haben.

Symptomfreiheit bei gesichertem Endometriosebefund.

Endometriose als Zufallsbefund bei Gravidität.

Operative Resektionen innerhalb der letzten drei Monate.

4.3. Primäre Zielparameter

Primärer Zielparameter ist die Schmerzempfindung.

4.4. sekundäre Zielparameter

Sekundäre Zielparameter sind:

- Lebensqualität
- osteopathische Dysfunktionen
- Schmerzfrequenz und
- Schmerzmittelkonsum

4.5. Messinstrumente

4.5.1. Die Schmerzempfindungsskala (SES) ³⁸

4.5.1.1 Aufbau der Schmerzempfindungsskala

Die Schmerzempfindungsskala (SES) umfasst einen aus 24 Items bestehenden Fragebogen, dem eine schriftliche Instruktion für den Patienten sowie einige kurze, vom Patienten und/oder dem Untersucher auszufüllende allgemeine Fragen vorangestellt sind. Vor Bearbeitungsbeginn muss dabei vor allem festgestellt werden, auf welchen zeitlichen Rahmen sich die Beurteilung der Fragen beziehen soll:

- Beschreibung der Schmerzen bezogen auf die letzte Zeit (ca. 3 Monate) im Durchschnitt
- Beschreibung der Schmerzen bezogen auf die letzten Tage
- Beschreibung der Schmerzen bezogen auf den Moment, in dem der Bogen bearbeitet wird

Die Items der SES sind 5 Merkmalen (Skalen) zugeordnet:

- 2 Merkmale beschreiben affektive Aspekte der Schmerzempfindung
- 3 Merkmale beschreiben sensorische Aspekte der Schmerzempfindung

Die beiden affektiven Merkmale sind in der Anwendungspraxis zu einem *Globalmaß SES-affektiv* zusammengefasst. Eine entsprechende Differenzierung spielte im Entwicklungsgang eine Rolle und ist heute höchstens bei bestimmten Forschungsfragestellungen von Bedeutung – im klinischen Alltag dagegen wird das affektive Globalmaß verwendet.

Die drei sensorischen Merkmale können dagegen sowohl zu einem *Globalmaß SES-sensorisch* zusammengefasst als auch in der differenzierten Form mit Merkmalen aufgrund von sensorischen Teilskalen verwendet werden.

Der Itempool ist gemäß dieser generellen Unterscheidung (affektiv/sensorisch) auch gestaltungstechnisch in 2 Gruppen gegliedert. In der ersten Gruppe sind die affektiven Items aufgeführt (14 Items, als „Teil A“ gekennzeichnet). In der zweiten Gruppe sind die sensorischen Items aufgeführt (10 Items, als „Teil B“ gekennzeichnet).

Itemkurzbezeichnung	Nr. in der SES	Merkmalsbezeichnung	Bezeichnung der Globaldimension
Grausam heftig mörderisch schauderhaft scheußlich schwer furchtbar unerträglich	2 4 5 7 8 9 12 13	Allgemeine affektive Schmerzangabe (8 Items)	<i>Globaldimension „affektive Schmerzempfindung“ (14 Items)</i>
Quälend erschöpfend elend entnervend marternd lähmend	1 3 6 10 11 14	Schmerzangabe der Hartnäckigkeit (6 Items)	
Klopfend pochend hämmernd	16 19 22	Sensorische Schmerzangabe der Rhythmik (3 Items)	<i>Globaldimension „sensorische Schmerzempfindung“ (10 Items)</i>
schneidend reißend stechend durchstoßend	15 18 21 24	Sensorische Schmerzangabe des lokalen Eindringens (4 Items)	
brennend glühend heiß	17 20 23	Sensorische Schmerzangabe der Temperatur (3 Items)	

Tab. 1: SES

4.5.1.2. Beantwortungsmodalitäten

Welcher der drei Beantwortungsmodalitäten der Vorzug zu geben ist, hängt von der Fragestellung des Untersuchers ab:

- Die Modalität „in der letzten Zeit (ca. 3 Monate)“ wäre etwa zu Screeningzwecken geeignet
- die Modalität „in den letzten Tagen“ für die Evaluation der Effizienz bestimmter Interventionen
- die Modalität „in diesem Moment“ z.B. für die Überprüfung von Medikamenten mit kurzfristiger Wirksamkeitsintention oder für den Tagesverlauf der Schmerzempfindung zu mehreren Messzeitpunkten, bei operativen Verläufen etc.

Jedes Item beginnt mit dem Wortlaut *„Ich empfinde meine Schmerzen als ...“*, gefolgt von dem jeweiligen Schmerzdeskriptor, also z.B. *„...quälend“*.

Die Antwortmodalität der SES entspricht nicht einem zeitlichen Bezugsrahmen (z.B. „immer“ versus „nie“), sondern richtet sich nach dem *Grad persönlicher Übereinstimmung* zwischen vorgegebener Aussage und individueller Lage. Für jedes Item muss der Proband eine Beurteilung abgeben, ob die jeweilige Feststellung *auf den eigenen Schmerz „genau zutrifft“* (entspricht dem Zahlenwert 4), *„weitgehend zutrifft“* (entspricht dem Zahlenwert 3), *„ein wenig zutrifft“* (entspricht dem Zahlenwert 2) oder *„nicht zutrifft“* (entspricht dem Zahlenwert 1).

4.5.1.3. Anwendungsbereiche

Die SES wurde für eine Vielzahl von praktischen Anwendungsbereichen konzipiert und ist darüber hinaus auch als Forschungsinstrument einsetzbar. Sie ist für Frauen und Männer aller Altersbereiche geeignet. Sämtliche im Manual angegebenen Referenzwerte (Normen) beziehen sich auf einen Altersrange von 16 bis 80 Jahren. Generell kann die SES bei einer Vielzahl klinisch-psychologischer und medizinischer Fragestellungen eingesetzt werden. Aus den bisherigen mehrjährigen Erfahrungen beim Einsatz der SES in verschiedenen Arbeitsfeldern ergeben sich u.a. folgende Einsatzgebiete:

- Schmerzmessung bei chronisch-persisten und chronisch-intermittierenden benignen Schmerzformen
- Schmerzmessung bei malignen Erkrankungen

- Schmerzmessung bei Akutschmerz
- Schmerzmessung bei sekundärer Schmerzproblematik
- Schmerzmessung in der Prävention
- Schmerzmessung bei Medikamentenabhängigkeit

Schmerzmessung in der Forschung:

- Epidemiologie
- psychologische Forschung
- Therapieforschung
- pharmakologische Forschung
- medizinische Forschung

4.5.1.4. Auswertung der Schmerzempfindungsskala SES

Es werden *ein* Wert für affektives Schmerzempfinden und *ein* Wert für sensorisches Schmerzempfinden errechnet. Für die sensorische Globaldimension ist darüber hinaus noch die Bildung von *3 Teilsummen-Werten* möglich.

Ein numerisch hoher Wert bedeutet immer „hohe Schmerzausprägung“ auf der jeweiligen Skala. Die Spannweite zu erhaltener Werte ist von der Itemzahl abhängig und beträgt:

- Bei den Globalen Dimensionen:
 - * für „affektiver Schmerz“ (SES-affektiv) 14 bis 56
 - * für „sensorischer Schmerz“ (SES-sensorisch) 10 bis 40
- sowie bei den sensorischen Teilsummen:
 - * für Rhythmik 3 bis 12
 - * für Lokales Eindringen 4 bis 16
 - * für Temperatur 3 bis 12

Die Auswertung wird vervollständigt durch die Ermittlung von Standardwerten, denen die Daten der Haupterprobungsstichprobe der SES-Fragebogenentwicklung zugrunde liegen. Sind die Rohwerte für affektiven und sensorischen Schmerz, falls erwünscht, auch für die sensorischen Teilskalen ermittelt, werden der T-Wert und der Prozentrang aus den Normtabellen abgelesen.

4.5.1.5. Relation zwischen „affektivem“ und „sensorischem“ Schmerz

Nach dem der Entwicklung der SES zugrunde liegenden Modell der Schmerzempfindung ist anzunehmen, dass der sensorische Schmerz eine wesentliche Grundlage für den affektiven Schmerz bildet. Gleichzeitig besagt dieses Modell, dass das affektive Schmerzempfinden, so wie es mit der SES gemessen wird, auch einen vom sensorischen Schmerzempfinden unabhängigen Anteil aufweist. Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil des affektiven Schmerzgeschehens teilweise durch andere Faktoren des Gesamtschmerzgeschehens – z.B. schmerzbedingte psychische Beeinträchtigung – evtl. auch durch schmerzunabhängige Faktoren wie etwa spezifische dispositionale Aspekte erklärt werden kann. Sensorisches Schmerzerleben beinhaltet die Beurteilung der physikalischen Reizeigenschaften der Schmerzwahrnehmung. Zusammenhänge mit somatischen Faktoren können hier angenommen werden. Der Schluss von einer spezifischen Werteausprägung im SES-sensorisch auf eine angenommene Erkrankung ist nicht möglich. Im Allgemeinen werden, ohne dass eine unmittelbare 1:1 – Beziehung existiert, die sensorischen und affektiven Schmerzwerte in gleicher Richtung variieren.

Sensorischer Schmerz, also die Beschreibung in Form ausgewählter sensorisch-physikalischer Reizeigenschaften, und affektiver Schmerz als Beschreibung des Schmerzleidens sind die zwei zentralen Komponenten im Schmerzerleben mit jeweils eigenständigen Bedeutungsfacetten. Sensorischer Schmerz ist jedoch nicht gleichzusetzen mit „rein organischem“ Schmerz, ebensowenig wie affektiver Schmerz nicht für „psychisch überlagerten“ Schmerz steht. Beide Komponenten werden mit hoher Wahrscheinlichkeit durch psychische und körperliche Anteile geprägt. Sowohl die sensorischen als auch die affektiven Merkmale des Schmerzerlebens sind Indikatoren für Schmerz-Stärke oder Schmerz-Intensität. Ein sensorischer Schmerzwert kann also interpretiert werden als „Schmerzstärke, gemessen mittels eines Maßes für sensorischen Schmerz“, ein affektiver Schmerzwert entsprechend als „Schmerzstärke, gemessen mittels eines Maßes für affektiven Schmerz“.

4.5.1.6. Validität der SES

Aufgrund der differenzierten und spezifischen inhaltlichen Strukturierung, der hohen Zuverlässigkeit (Homogenität, Reliabilität) und der Fülle dargelegter Validitätshinweise kann die SES für den Einsatz in der klinischen Diagnostik, vor allem aber in der Evaluation von Therapiemaßnahmen bei akuten und chronischen Schmerzen empfohlen werden, unabhängig davon, ob der Behandlungsansatz einem eher medizinischen oder eher psychologischen Vorgehen entspricht.

Ein Exemplar der Schmerzempfindungsskala (SES) befindet sich im Anhang A10-05.

4.5.2. SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand ³⁹

4.5.2.1. Aufbau des Fragebogens

Der SF-36 Health Survey besteht aus einem Fragebogen mit 36 Items, die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind. Jedes Item thematisiert entweder selbst eine Skala bzw. ist Teil einer Skala.

Die Aufgabe der Patienten besteht darin, für jedes der Items die Antwortalternative anzukreuzen, die ihrem Erleben am nächsten kommt. Die Antwortkategorien beim SF-36 variieren von Fragen, die einfach binär „ja – nein“ zu beantworten sind bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen.

Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit, mit unterschiedlichen Itemzahlen.

Für die Fragebögen gibt es zwei Versionen mit unterschiedlichem zeitlichem Bezug. In der Standardversion beziehen sich die Fragen auf die vergangenen vier Wochen, in der Akutversion auf die vergangene Woche.

4.5.2.2. Auswertung

Die Auswertung erfolgt über die Addition der angekreuzten Itembeantwortung pro Skala, wobei für einige Skalen spezielle Gewichtungen einbezogen werden. Darüber hinaus werden alle im SF-36 erfassten Skalen transformiert in Werte zwischen 0 und 100, die einen Vergleich der Skalen miteinander bzw. auch über verschiedene Patientengruppen ermöglichen.

4.5.2.3. Interpretation

Die erhaltenen Werte pro SF-36 Subskala bzw. Summenskala stellen eine Quantifizierung der subjektiven Gesundheit aus Sicht des Befragten dar. Zur Interpretation des Scores existieren drei Wege. Der erste Weg betrifft die Relation zwischen idealtypischer Skalenbreite zum de facto ermittelten Wert pro Person bzw. Population. Die zweite Interpretationsmöglichkeit bezieht sich auf den Vergleich der Subskalenwerte von Personen bzw. Population zu alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppen entweder innerhalb derselben Erkrankung oder in Bezug auf die gesunde Vergleichsgruppe aus vorliegenden bevölkerungsrepräsentativen Daten. Die dritte Interpretationsmöglichkeit ist eine klinische, die für einige der untersuchten Erkrankungen bereits durchgeführt wurde.

4.5.2.3. Einsatzbereich

Der SF-36 Gesundheitsfragebogen gehört zu den krankheitsübergreifenden Verfahren, die die subjektive Gesundheit verschiedener Populationen unabhängig von ihrem Gesundheitszustand aus der Sicht der Betroffenen erfassen. Insofern ist der Einsatzbereich in Bezug auf die Populationen breit; sowohl gesunde Personen im Alter von 14 bis zum höchsten Lebensalter können mit dem Verfahren untersucht werden, als auch erkrankte Personen unterschiedlicher Erkrankungsgruppen.

Ein Exemplar des SF-36 befindet sich im Anhang A10-06.

4.5.3. Osteopathischer Befundbogen

Der von uns entwickelte osteopathische Befundbogen basiert auf den Prinzipien der osteopathischen Befunderhebung. Erfasst werden die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellen osteopathischen Dysfunktionen der drei großen Systeme des Körpers, dem parietalen, viszeralen und kranio-sakralen System.

Nach einer Inspektion folgen Gewebepalpation und Mobilitätstest. Mit Hilfe von vergleichenden Tests werden die zu behandelnden Dysfunktionen ermittelt.

Die viszerale Befunderhebung erfolgt nach den von Jerome Helmsmoortel gelehrt Prinzipien.

Ein Exemplar des osteopathischen Befundbogens befindet sich im Anhang A10-03.

4.5.4. Anamnesebogen

Abgefragt werden Schwangerschaften/Geburten/Kinderwunsch; Operationen, Zyklusregelmäßigkeit und Dauer der Blutung; Beschwerdebeginn; Art und Auftreten der Beschwerden; Beeinträchtigung von Bewegung und Funktion; Ruheschmerz/Belastungsschmerz, Organprobleme; Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Lokalisation der Beschwerden.

Ein Exemplar des osteopathischen Eingangsfragebogens befindet sich im Anhang A10-01.

4.5.5. Schmerz- und Medikamententagebuch

Die Patientinnen erfassen sowohl Dauer- als auch Akutmedikation über ein Tagebuch. Hier sollen insbesondere alle Medikamente, die gegen eine Schmerzsymptomatik eingenommen werden, mit der Dosierung angegeben sein.

Für das tägliche Ankreuzen besteht die Auswahl zwischen „gutes Befinden“ „mittleres Befinden“ und „schlechtes Befinden“.

Ein Exemplar des Medikamententagebuchs befindet sich im Anhang A10-02.

4.6. Studiendurchführung

4.6.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgt über verschiedene Wege.

Es wird ein Informationsschreiben (siehe Anhang A9-02) erstellt, welches den Gynäkologen im Rahmen eines Gynäkologiekongresses im Februar 2006 in Hamburg an ca. 320 Gynäkologen übermittelt wird. Außerdem erfolgt die Kontaktaufnahme zu den ortsansässigen Gynäkologen in Hamburg. Das Informationsschreiben wird außerdem überregional an Endometriosekliniken versandt.

Anzeigen werden in regionaler und überregionaler Presse geschaltet, Apotheken und Praxen werden gebeten, Aushänge zu übernehmen. Selbsthilfegruppen werden um Mithilfe gebeten.

Informationen über das geplante Studienvorhaben werden in Internetforen platziert, wie z.B. die Homepage der SKOM.

4.6.2. Information / Einverständnis / Sicherheit der Teilnehmer

Vor Studienbeginn werden die potentiellen Teilnehmerinnen über das geplante Studienvorhaben und dessen Durchführung informiert (siehe Anhang Anhang A9-04 und A9-05). Bei Eignung bezüglich der Teilnahme an der Studie muss das Einverständnis schriftlich bestätigt werden. Den Patienten wird schriftlich zugesichert, dass ihre persönlichen Daten absolut vertraulich behandelt und ausschließlich in anonymisierter Form verwendet werden. Die Informationen über die Interventionen innerhalb der Studie umfassen die Aufklärung über mögliche Reaktionen auf die osteopathische Behandlung. Des Weiteren werden die Patientinnen darüber aufgeklärt, dass die Studie auch den Einsatz interner Techniken in der letzten Behandlung geplant hat. Jede Patientin hat dabei die Möglichkeit, dies abzulehnen. Die Patientinnen unterschreiben mit dem Eingangsbefund eine Einverständniserklärung und zusätzlich das Informationsschreiben des VOD bezüglich des vaginalen Toucher.

Ein Exemplar der Einverständniserklärung befindet sich im Anhang 10-04.

4.6.3. Randomisierung

Die externe Randomisierung wird organisiert durch Herrn David Rummel, Diplomstatistiker, München. Nach einer erstellten Randomisierungsliste werden die Patientinnen der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. Die Kontaktaufnahme erfolgt telefonisch, nachdem die für die Studienteilnahme geeignete Patientin ihr Einverständnis schriftlich erklärt hat.

4.6.4. Interventionsbeschreibung

Es erfolgen vier befundorientierte osteopathische Behandlungen im Abstand von jeweils ca. drei Wochen.

Die Behandlung richtet sich nach den Prinzipien der Osteopathie und den vermittelten Lehrinhalten der Schule für Klassische Osteopathische Medizin (SKOM).

4.6.5. Studiendurchführung

Besteht nach der Information über das geplante Studienvorhaben Interesse an der Studienteilnahme werden als erstes die Diagnosestellung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien abgeklärt.

Zeigt sich die Patientin im Rahmen dieser Vorbedingungen interessiert an der Teilnahme, wird der Studieneinschluss mit der Unterschrift auf der Einverständniserklärung getätigt. Der Patientin wird zudem das Medikamententagebuch ausgehändigt und der Umgang damit erläutert. Es folgt die externe telefonische Randomisierung.

4.6.5.1 Ablauf in der Interventionsgruppe

Vor Beginn der ersten Therapiesitzung erfolgt die Erfassung der Zielparameter. Die Patientin füllt die Schmerzempfindungsskala sowie den SF-36 aus. Im anschließenden Anamnesegespräch werden die personenbezogenen Daten sowie die krankheitsbezogenen Angaben und psychosoziale Aspekte erhoben. Es folgt die osteopathische Befunderhebung mit Ermittlung der aktuellen osteopathischen Dysfunktionen.

Die erste osteopathische Behandlung schließt sich unmittelbar an.

Nach festgelegtem zeitlichen Schema erfolgen drei weitere osteopathische Therapiesitzungen, ebenfalls jeweils in Anlehnung an den aktuell erhobenen Befund.

Zwei bis drei Wochen nach der letzten osteopathischen Behandlung werden die Zielparameter SES und SF36 zum Ende der Studienzeit erneut erhoben. Das Schmerztagebuch wird abgegeben.

Fünf Monate nach Studienende findet ein Follow-up mit Erhebung der Zielparameter „Schmerzempfindung“ und „Lebensqualität“ zur Erfassung möglicher Langzeiteffekte statt.

4.6.5.2. Ablauf in der Kontrollgruppe

Vor Beginn der 12-wöchigen unbehandelten Kontrollzeit werden auch hier die Zielparameter erfasst.

Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhalten nach Ablauf der Wartezeit und erneuter Erhebung der Zielparameter sowie Abgabe des Medikamententagebuchs zwei osteopathische Behandlungen, nachdem ein Anamnesegespräch durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Interventionen fließen nicht in die Studienergebnisse ein.

4.6.5.3. Ablaufdiagramme

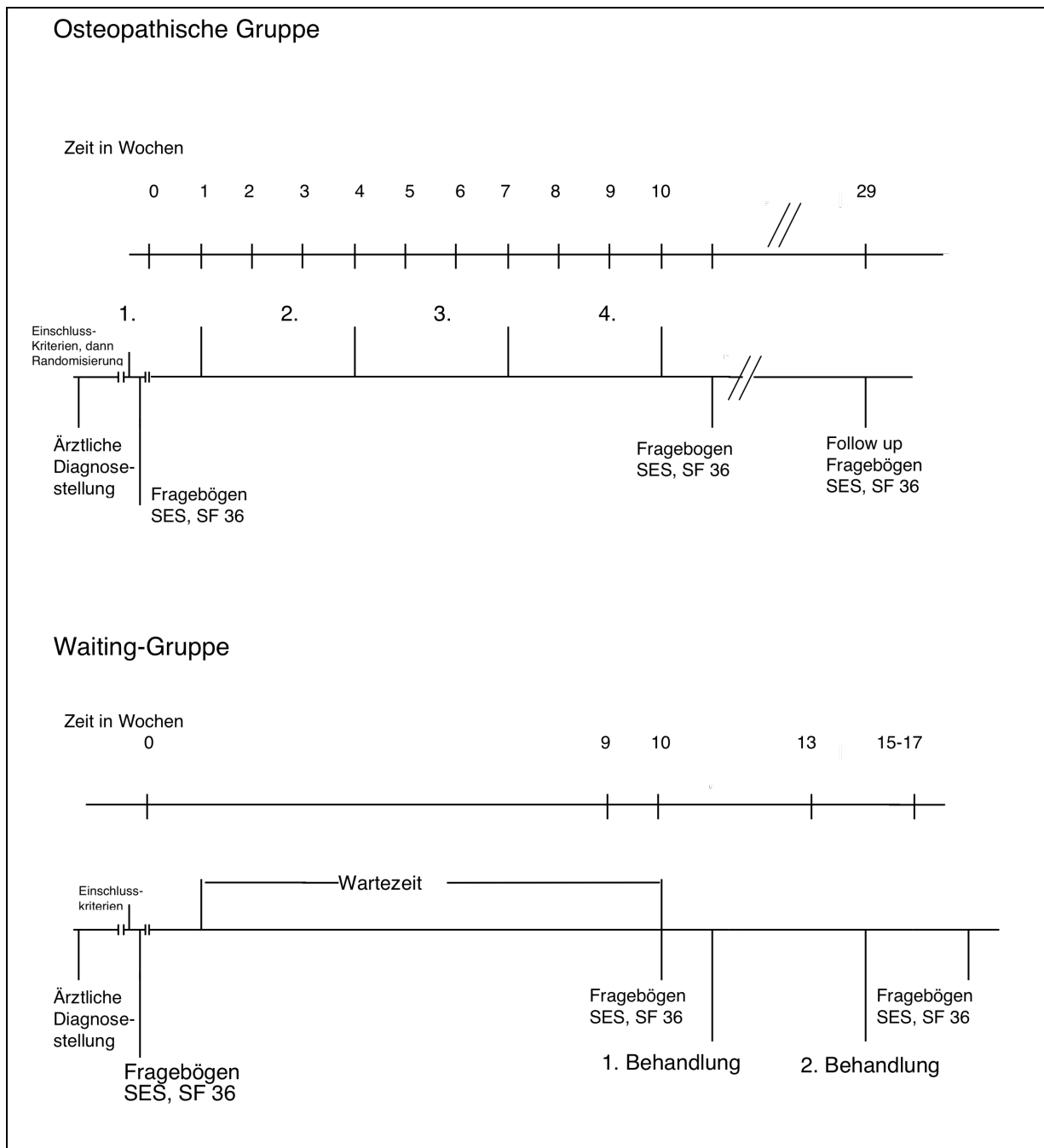


Abb. 1: Ablauf und Dauer

4.7. Statistik

Die durchgeführte Fallzahlschätzung ergibt eine Anzahl von je 25 Teilnehmern pro Gruppe.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe des SPSS Programms (Student Version 16.0 for Windows).

Es wird eine Intention-to-Treat Analyse vorgenommen. Der jeweils letzte erfasste Wert wird in der Datenanalyse berücksichtigt (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Im Rahmen der konfirmatorischen Analyse wird überprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt (Kolmogorov-Smirnov Test). Darauf basierend wird die Teststatistik entweder mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben oder eines nichtparametrischen Test (Wilcoxon) durchgeführt.

Verglichen werden die Differenzen der Werte der Interventionsgruppe mit denen der Kontrollgruppe. Longitudinale Veränderungen der Werte werden in beiden Gruppen dargestellt.

Graphisch werden die Ergebnisse in Form von Histogrammen, Säulengraphiken, Fehlerbalken und Boxplots präsentiert.

Zur Testentscheidung werden die 95% Konfidenzintervalle und/oder die p-Werte berechnet.

5. Ergebnisse

5.1. Patientenstichprobe zu Studienbeginn

5.1.1. Randomisierung

An der Studie nahmen insgesamt 27 Patientinnen teil. Durch die Randomisierung wurden 14 der Interventionsgruppe zugeteilt und erhielten somit osteopathische Behandlungen. 13 Frauen gehörten der unbehandelten Kontrollgruppe an.

5.1.2. Drop-outs

Während der 12-wöchigen Laufzeit der Studie waren keine Ausfälle unter den Patientinnen zu verzeichnen, die Gruppengrößen blieben bis zur Abschlussmessung unverändert. Im Zeitraum bis zum Follow-up Termin in der Interventionsgruppe kam es zu einem Studienausfall, eine Kontaktaufnahme mit dieser Patientin schlug fehl. Daher wurden zum Follow-up ausschließlich die Daten der verbleibenden 13 Patientinnen berücksichtigt.

5.1.3. Flow-Chart

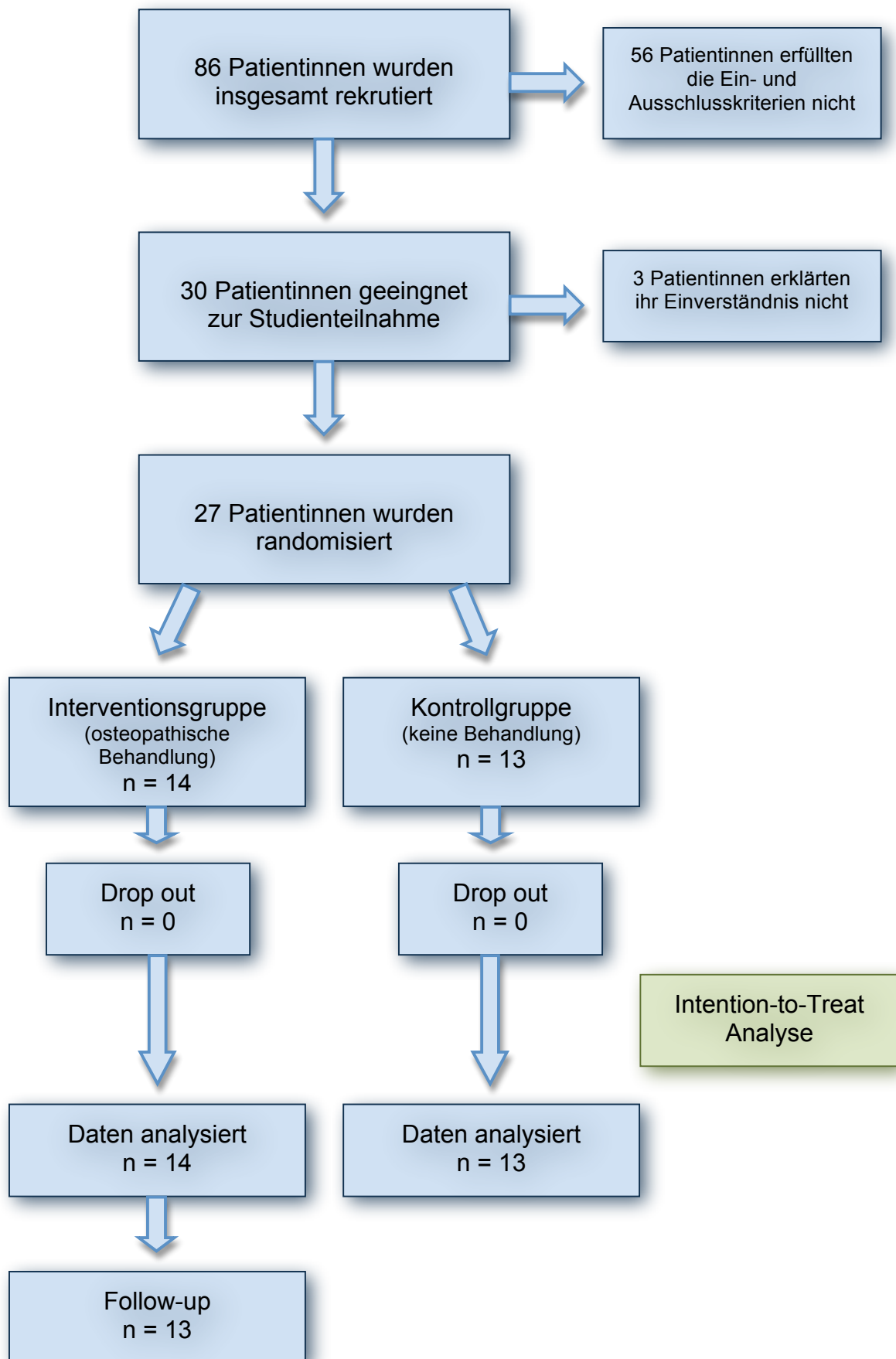


Abb. 2: Flow-Chart des Studienablaufs

5.1.4. Eingangsdaten

Charakteristika	Interventionsgruppe (n = 14)	Kontrollgruppe (n = 13)	Differenz der Mittelwerte (95% CI)	p-Wert
Alter (Jahre) MW ± SD	34,7 ± 5,8	34,8 ± 3,8	0,1 (-3,9 bis 3,8)	0,98
Zeit nach Diagnosestellung (Jahre)	4,9 ± 3,7	6,3 ± 5,2	2,4 (-2,1 bis 5,0)	0,42
VAS- Eingangswerte MW ± SD (%) Minimum = 0 Maximum = 100	79 ± 12,5	70,2 ± 12,8	-8,8 (-18,9 bis 1,2)	0,08
Schmerzempfindung (SES) MW ± SD				
Affektiver Score Minimum = 14 Maximum = 56	35,9 ± 10	33,7 ± 9,8	-2,2 (-10,1 bis 5,6)	0,56
Sensorischer Score Minimum = 10 Maximum = 40	21,9 ± 5,9	22,6 ± 7,9	0,7 (-4,7 bis 6,3)	0,78
Lebensqualität (SF-36)				
Körperliche Summenskala	41,1 ± 8,3	39,8 ± 11,6	-1,3 (-9,3 bis 7,6)	0,75
Psychische Summenskala	27,8 ± 10,8	34,9 ± 10,7	7,1 (-1,4 bis 15,7)	0,1

Tabelle 2: Eingangsdaten

Zum Vergleich der beiden Gruppen zu Studienbeginn wurde das Alter, die Zeit nach Diagnosestellung der Endometriose, die Einschätzung der Schmerzintensität auf der VAS sowie die Eingangsdaten der Zielparameter Schmerzempfindung (SES) und Lebensqualität (SF-36) genutzt. Die Auswertung der Daten zeigen keine Unterschiede bezüglich der erhobenen Parameter zwischen den beiden Gruppen zu Studienbeginn. Eine Vergleichbarkeit ist somit gegeben.

Eine Bestätigung des Einschlusskriteriums „Schmerzintensität mindestens 40% auf der visuellen Analogskala“ zeigt sich durch Werte, die zwischen 52% und 96% liegen. Hier liegt der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor, wobei die Interventionsgruppe einen um fast 10% höheren Wert aufzeigt. Diese Differenz erreicht jedoch nicht die statistische Signifikanzgrenze.

Die SES-Globalskala „affektiver Schmerz“ liegt mit den Mittelwerten von 34 bzw. 36 (Rohwerte) in einem mittleren Bereich der insgesamten Skala (Minimum 14, Maximum 56). Anhand von Standardwerten der SES lässt sich für jeden einzelnen

Schmerzpatienten die relative Position der Werte im Vergleich zur Referenzstichprobe ermitteln. In der Patientenstichprobe dieser Studie lagen die Werte des affektiven Schmerzempfindens zwischen 20 und 49 – dies entspricht T-Werten zwischen 38 und 65. Für das sensorische Schmerzempfinden wurden Werte zwischen 11 und 38 erhoben – diese Zahlen entsprechen T-Werten zwischen 38 und 80. Dabei werden T-Werte zwischen 40 und 60 als durchschnittliche Schmerzausprägung interpretiert. Liegt der T-Wert zwischen 30 und 39 ist die Schmerzausprägung als unterdurchschnittlich, zwischen 61 und 70 als überdurchschnittlich zu interpretieren. Weit unterdurchschnittliche Schmerzausprägungen liegen bei T-Werten zwischen 20 und 29 vor, weit überdurchschnittliche bei T-Werten von 71 bis 80. Diese Interpretation bezieht sich auf die Relation des für einen einzelnen Patienten erhaltenen Wertes zu einer großen Referenzstichprobe aus Schmerzpatienten, meist mit chronischen Schmerzen, nicht zur Schmerzausprägung in der Gesamtbevölkerung.

	Gesamtgruppe N = 27	Interventionsgruppe N = 14	Kontrollgruppe N = 13
SES-Affektiver Score			
T-Wert <40	3	1	2
T-Wert 40-60	18	10	8
T-Wert 60-70	6	3	3
T-Wert >70	0	0	0
SES-Sensorischer Score			
T-Wert <40	1	0	1
T-Wert 40-60	17	10	7
T-Wert 60-70	6	3	3
T-Wert >70	3	1	2

Tabelle 3: Darstellung der T-Werte der SES

In der Gesamtgruppe ist somit bei 18 Patienten für den affektiven Wert (67%) und bei 17 Patientinnen für den sensorischen Wert (63%) die Schmerzausprägung durchschnittlich.

Subskalen der Schmerzempfindungsskala (SES)

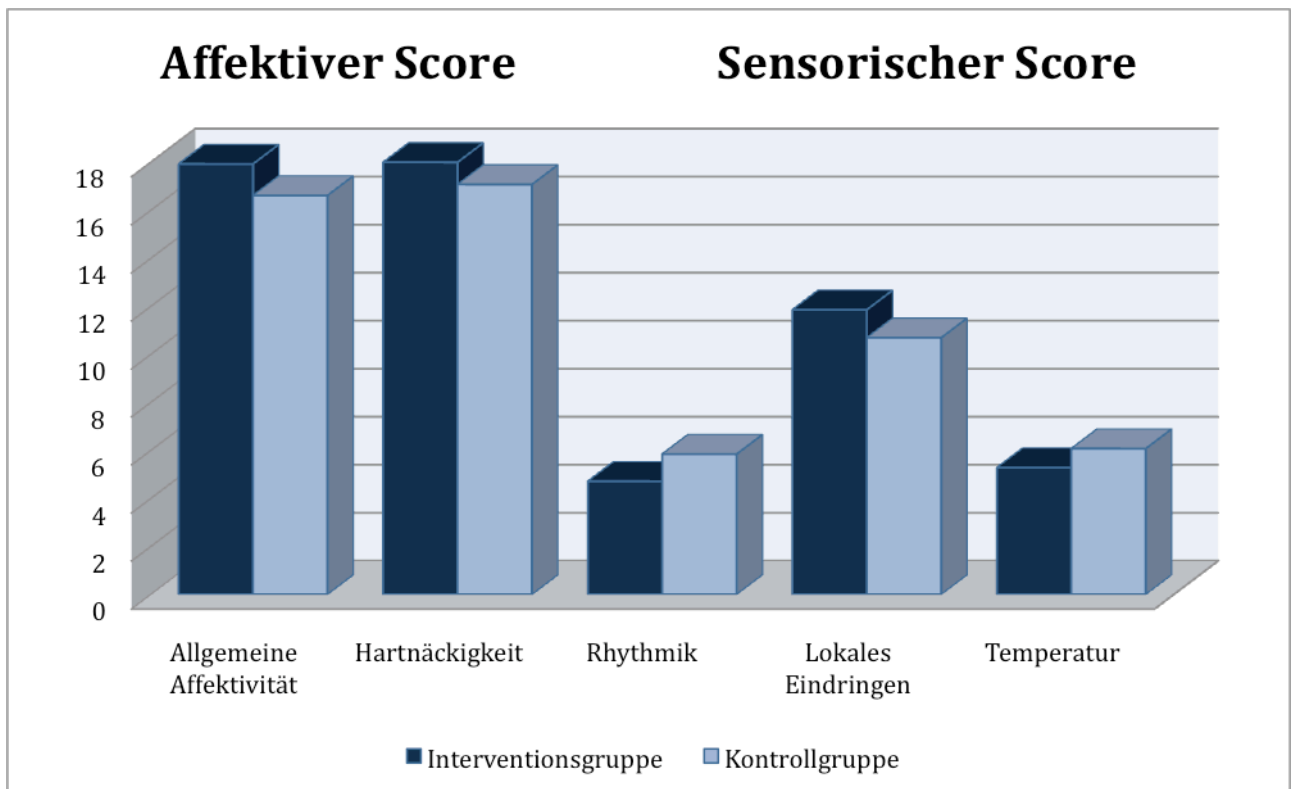


Abb. 3: SES-Score

Sowohl die beiden Subskalen des affektiven Scores der Schmerzempfindungsskala (Allgemeine Affektivität und Hartnäckigkeit), als auch die drei Subskalen des sensorischen Scores (Rhythmik, lokales Eindringen und Temperatur) weisen im Gruppenvergleich keine großen Unterschiede auf.

5.1.5. Anamnesedaten

5.1.5.1. Anamnesedaten

Anamnesedaten lagen bei insgesamt 21 Patientinnen vor, bei allen 14 der Interventionsgruppe und bei sieben der 13 Patientinnen der Kontrollgruppe.

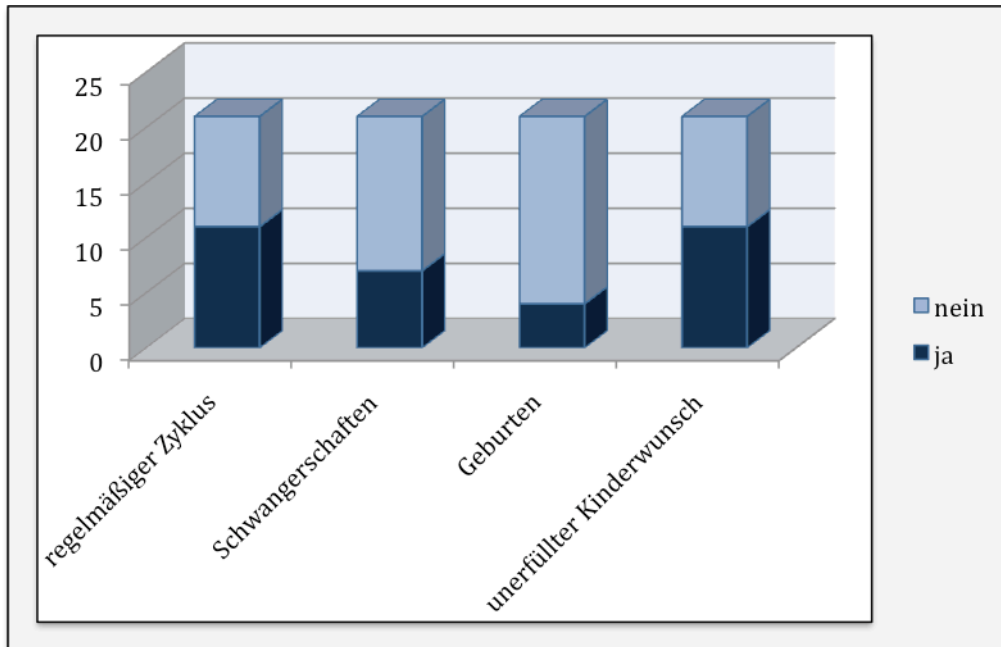


Abb. 4 Anamnesedaten der Gesamtgruppe

Hier zeigte sich besonders auffällig, dass zwar die Hälfte der Patientinnen angab, einen regelmäßigen Menstruationszyklus zu haben, Schwangerschaften und insbesondere Geburten in Verhältnis dazu recht selten waren. Dies spiegelt dann auch die Angabe zum unterfüllten Kinderwunsch wieder.

Große Gruppenunterschiede zeigten sich bezogen auf diese Angaben nicht (siehe Anhang A8, Tab. A10 und A11).

Die Patientinnen der Interventionsgruppe litten im Mittel bereits seit 18 Jahren unter irgendwelchen Beschwerden, wobei diese spezifischen Probleme seit fünf Jahren anwesend waren.

Die Patientinnen der Kontrollgruppe gaben den mittleren Zeitraum von 14 Jahren für irgendwelche Beschwerden und von 4 Jahren für diese spezifischen Probleme an. Es folgt eine detaillierte Auflistung der Art und des Auftretens sowie der Lokalisation von anamnestisch erfassten Beschwerden.

Art und Auftreten der Beschwerden	Gesamtgruppe N = 21	Interventionsgruppe N = 14	Kontrollgruppe N = 7
Schmerzen	21	14	7
Beschwerden in Ruhe	20	14	6
Beschwerden bei Belastung	17	13	4
Verdauungsbeschwerden	16	11	5
Beschwerden beim Geschlechtsverkehr	15	11	4
Bewegungseinschränkung	13	10	3
Funktionseinschränkung	13	9	4
Tätigkeitsabhängige Beschwerden	12	9	3
Blasenprobleme	12	10	2

Tab. 4: Art und Auftreten der Beschwerden

Lokalisation der Beschwerden

Lokalisation der Beschwerden	Gesamtgruppe N = 21	Interventionsgruppe N = 14	Kontrollgruppe N = 7
Unterbauch	20	13	7
Sonstige	18	11	7
Sakrum	17	12	5
LWS	13	9	4
Hüfte	6	3	3

Tab. 5 Lokalisation der Beschwerden

5.2. Konfirmatorische Analyse

Die erhobenen Werte der Patientinnen beider Gruppen wurden als erstes auf ihre Normalverteilung hin getestet (siehe Anhang A16) Auf Grundlage dieser Testung bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde zur konfirmatorischen Analyse ein t-Test für unabhängige Stichproben zum Intergruppenvergleich und ein t-Test für gepaarte Stichproben zum Intragruppenvergleich genutzt.

5.2.1. Intergruppenvergleich

Affektiver Schmerzwert der SES

Differenz SES-Score (Affektiv) Endwert – Eingangswert (MW ± SD)		Differenz und 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Interventionsgruppe N = 14	Kontrollgruppe n = 13		
-4,3 ± 8,8	-2,2 ± 6,2	-2,1 (-8,1 bis 4,0)	0,49

Tab. 6: Intergruppenvergleich SES- Score affektiv

Sensorischer Schmerzwert der SES

Differenz SES-Score (Sensorisch) Endwert – Eingangswert (MW ± SD)			
Interventionsgruppe N = 14	Kontrollgruppe n = 13	Differenz und 95% Konfidenzintervall	p-Wert
-1,4 ± 3,8	0,3 ± 5,2	-1,7 (-5,2 bis 1,9)	0,35

Tab. 7: Intergruppenvergleich SES- Score sensorisch

Beide SES-Globalskalen, „Affektiver Schmerz“ und „Sensorischer Schmerz“, zeigen nur geringfügige Unterschiede im Vergleich der Differenzen beider Gruppen. Eine statistische Signifikanz liegt nicht vor.

5.2.2. Intragruppenvergleich

Affektiver Schmerzwert der SES

	SES: Affektiver Score		Differenz der Mittelwerte (95% CI)	p-Wert
	Eingangswert MW ± SD	Endwert MW ± SD		
Behandlungsgruppe n = 14	35,9 ± 10,0	31,6 ± 7,7	-4,3 (-9,4 bis 0,8)	0,09
Kontrollgruppe n = 13	33,7 ± 9,8	31,5 ± 7,8	-2,2 (-6,0 bis 1,5)	0,22

Tab. 8: Intragruppenvergleich SES-Score affektiv

Sensorischer Schmerzwert der SES

	SES: Sensorischer Score		Differenz der Mittelwerte (95% CI)	p-Wert
	Eingangswert MW ± SD	Endwert MW ± SD		
Behandlungsgruppe n = 14	21,9 ± 5,9	20,5 ± 5,4	-1,4 (-3,5 bis 0,8)	0,2
Kontrollgruppe n = 13	22,6 ± 7,9	22,9 ± 6,1	0,3 (-3,4 bis 2,8)	0,83

Tab. 9: Intragruppenvergleich SES-Score sensorisch

Die Differenzen zwischen den Eingangswerten vor der osteopathischen Behandlung bzw. vor der Kontrollzeit und den Endwerten ist für beide Gruppen und beide Scores nicht signifikant.

Die SES-Globalskala „Affektiver Schmerz“ zeigt in der Behandlungsgruppe mit einer Verringerung von 35,9 auf 31,6 die größte Verbesserung auf. Somit scheint sich der größte Effekt auf die „Beschreibung des Schmerzleidens“ darzustellen.

Nachfolgend wurden im Einzelnen die Verbesserungen bzw. Verschlechterungen des jeweiligen Scores in den beiden Gruppen dargestellt.

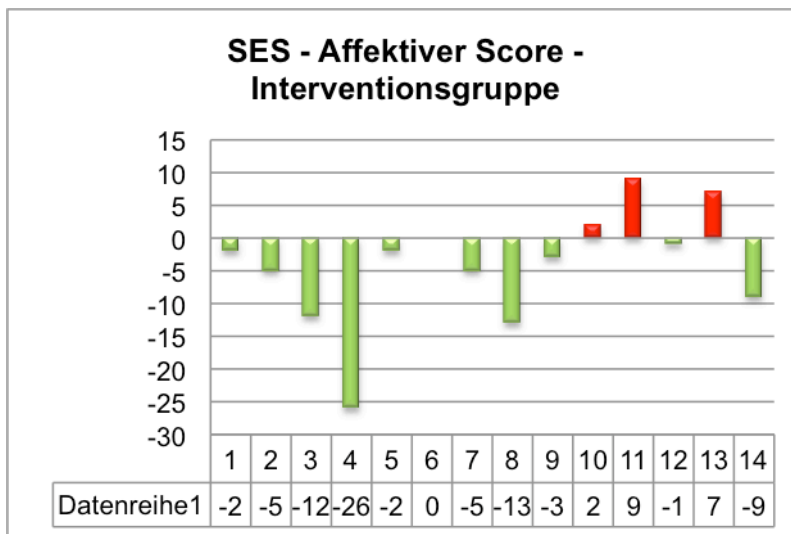


Abb. 5: SES-Score affektiv, Interventionsgruppe

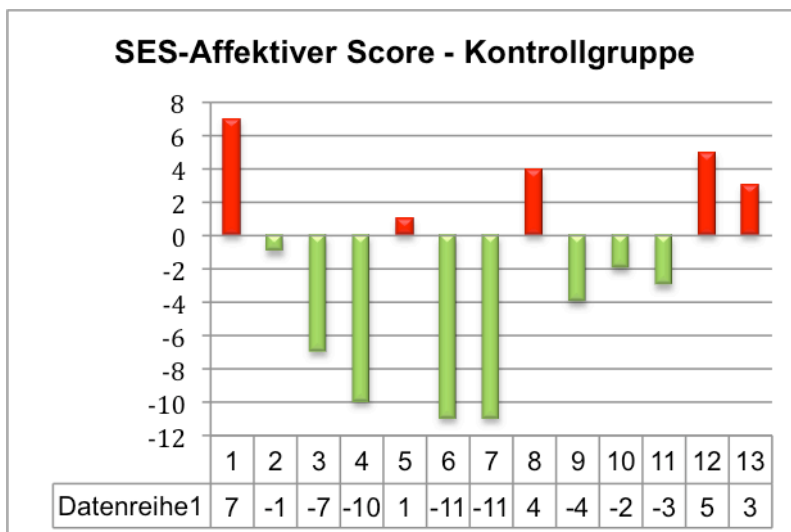


Abb. 6: SES-Score affektiv, Kontrollgruppe

Eine Verbesserung mit einem niedrigeren Wert der affektiven Schmerzempfindung nach der Studienzeit zeigt sich in der Interventionsgruppe bei insgesamt 10 Patientinnen, die mittlere Verbesserung lag bei 7,8. In dieser Gruppe befanden sich auch die drei Patienten mit den größten Verringerungen der Werte.

In der Kontrollgruppe verbesserten sich zwar fast ebenso viele Patienten, der Mittelwert liegt hier jedoch nur bei 6,1.

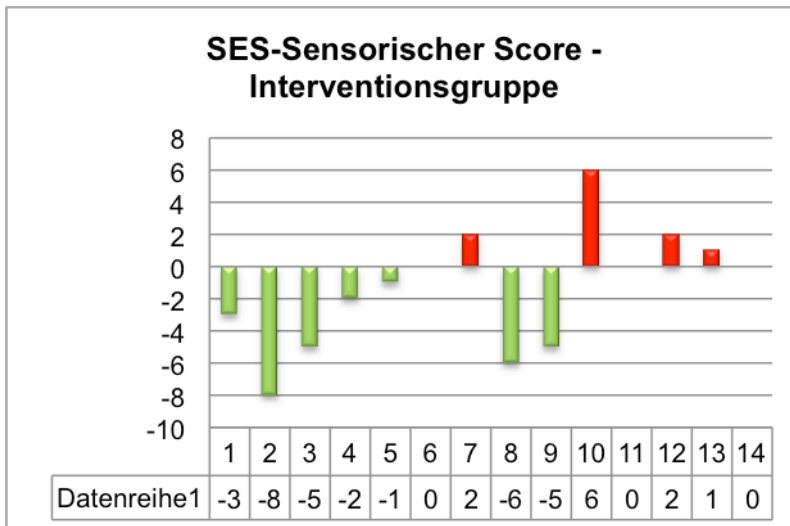


Abb. 7: SES-Score sensorisch, Interventionsgruppe

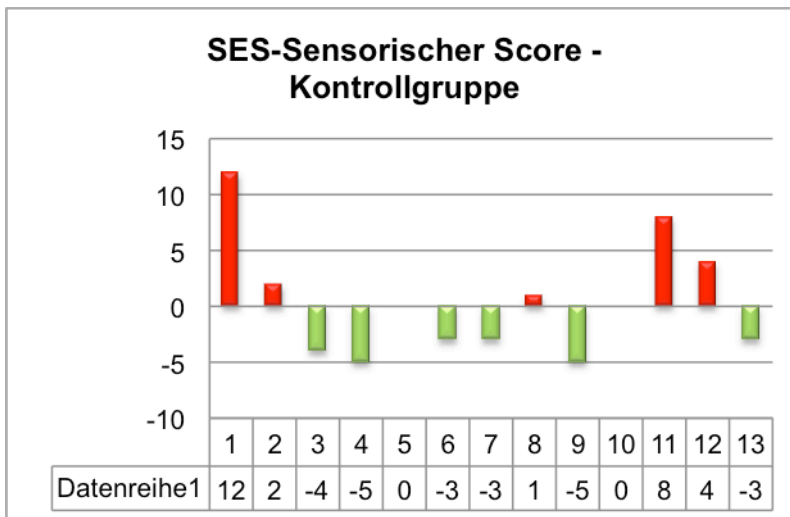


Abb. 8: SES-Score sensorisch, Kontrollgruppe

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Darstellung der Einzelwerte für den „Sensorischen Schmerz“. Die Zahl der Patientinnen, die eine Verbesserung des Wertes zeigen, sind fast gleich, die mittlere Verbesserung in der Interventionsgruppe mit 4,3 etwas höher als die der Kontrollgruppe (3,8).

5.3. Sekundärer Parameter „Lebensqualität“

5.3.1. Intergruppenvergleich

Differenz SF-36: Körperliche Summenskala Endwert – Eingangswert (MW ± SD)			
Interventionsgruppe n = 14	Kontrollgruppe n = 13	Differenz und 95% Konfidenzintervall	p-Wert
1,2 ± 9,3	-1,0 ± 5,6	2,2 (-3,9 bis 8,3)	0,47

Tab. 10: Intergruppenvergleich körperliche Summenskala

Differenz SF-36: Psychische Summenskala Endwert – Eingangswert (MW ± SD)			
Interventionsgruppe n = 14	Kontrollgruppe n = 13	Differenz und 95% Konfidenzintervall	p-Wert
10,1 ± 14,6	-0,6 ± 5,8	10,7 (1,7 bis 19,6)	0,02

Tab. 11: Intergruppenvergleich psychische Summenskala

Der Intergruppenvergleich der Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36, zeigt eine statistische Signifikanz bezogen auf die psychische Summenskala zugunsten der osteopathisch behandelten Gruppe.

5.3.2. Intragruppenvergleich

	SF-36: Körperliche Summenskala		Differenz der Mittelwerte (95% CI)	p-Wert
	Eingangswert MW ± SD	Endwert MW ± SD		
Behandlungsgruppe n = 14	41,1 ± 8,3	42,3 ± 7,9	1,2 (-4,2 bis 6,6)	0,64
Kontrollgruppe n = 13	39,8 ± 11,6	38,8 ± 9,9	-1,0 (-4,2 bis 2,4)	0,53

Tab. 12: Intragruppenvergleich körperliche Summenskala

	SF-36: Psychische Summenskala		Differenz der Mittelwerte (95% CI)	p-Wert
	Eingangswert MW ± SD	Endwert MW ± SD		
Behandlungsgruppe n = 14	27,8 ± 10,8	37,9 ± 10,1	10,1 (1,6 bis 18,5)	0,02
Kontrollgruppe n = 13	34,9 ± 10,7	34,3 ± 9,5	-0,6 (-4,1 bis 2,9)	0,72

Tab. 13: Intragruppenvergleich psychische Summenskala

Der Intragruppenvergleich bestätigt die statistische Signifikanz bezüglich der psychischen Summenskala des SF-36 in der Interventionsgruppe.

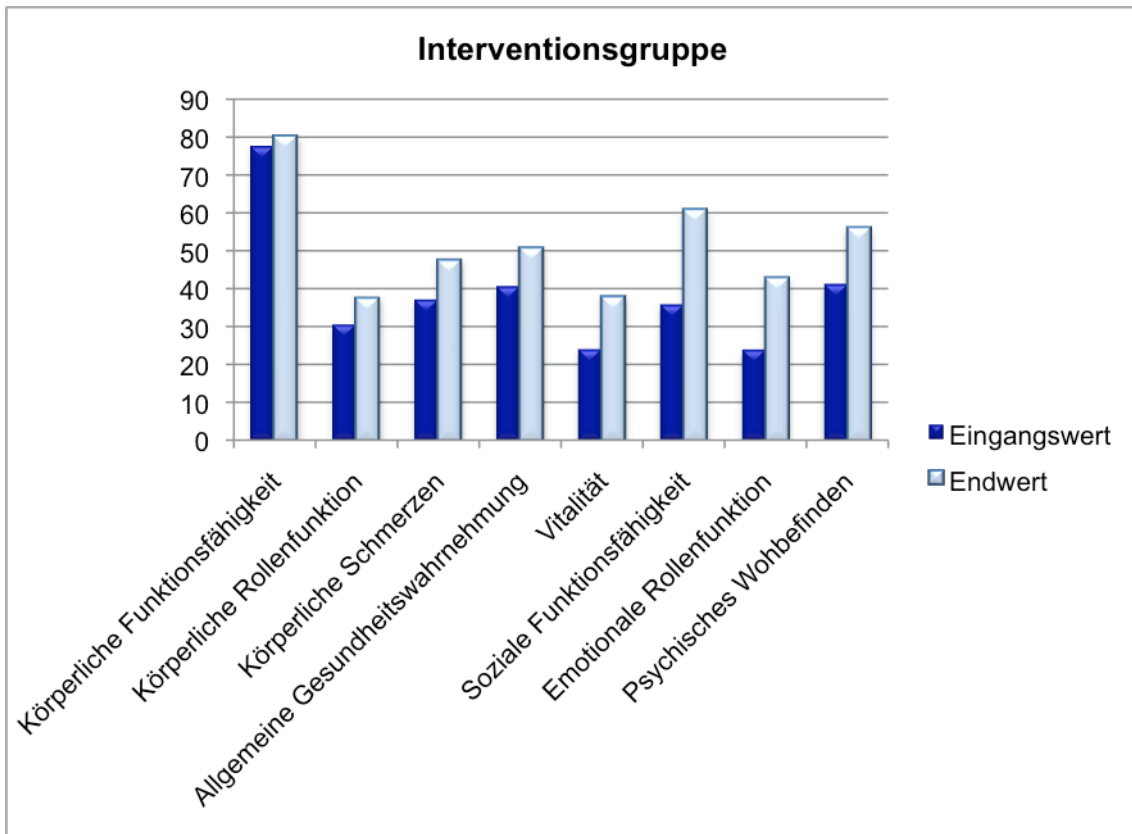


Abb. 9: Einzelitems des SF 36, Interventionsgruppe

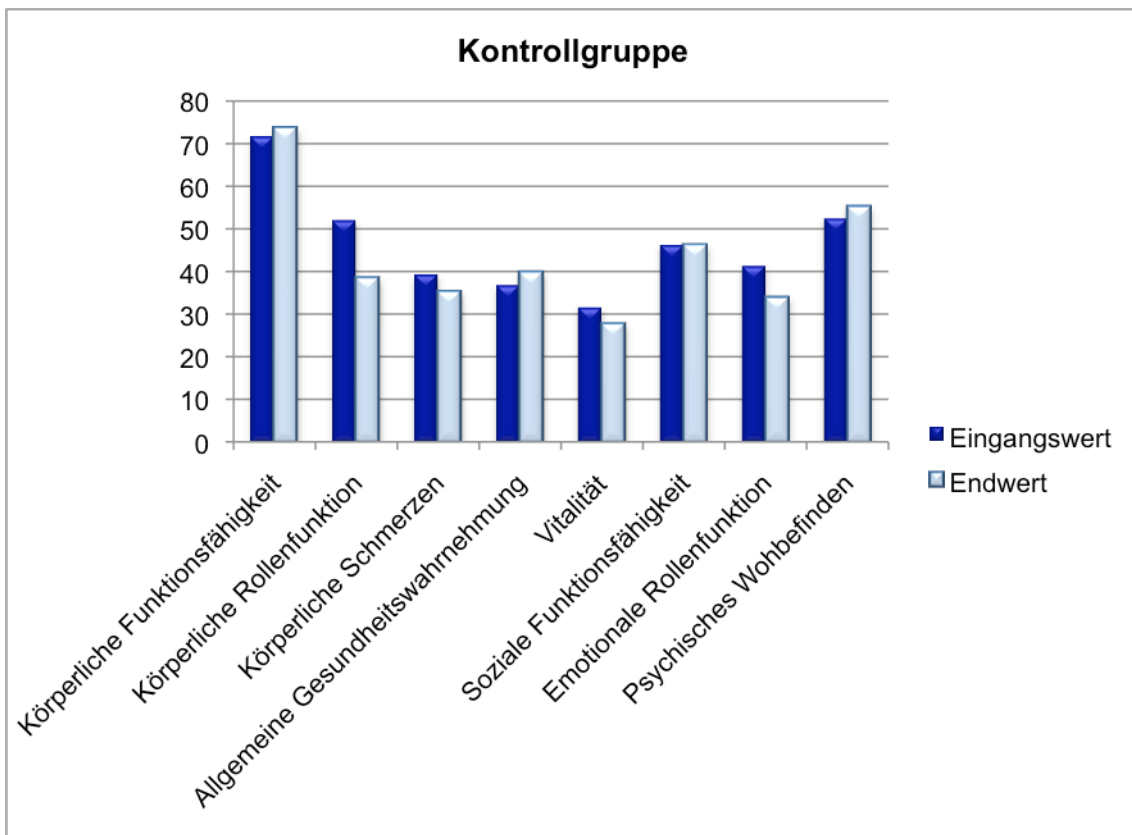


Abb.10: Einzelitems des SF 36, Kontrollgruppe

In der Darstellung der einzelnen Items des SF-36 ist die Verbesserung aller acht Items in der Interventionsgruppe zu ersehen. Insbesondere fallen die höheren Endwerte der Parameter „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ auf.

In der Kontrollgruppe verbessern sich einige Items geringfügig, andere zeigen jedoch schlechtere Endwerte.

5.4. Langzeitergebnisse in der Interventionsgruppe (n=13)

5.4.1. Schmerzempfindung (SES)

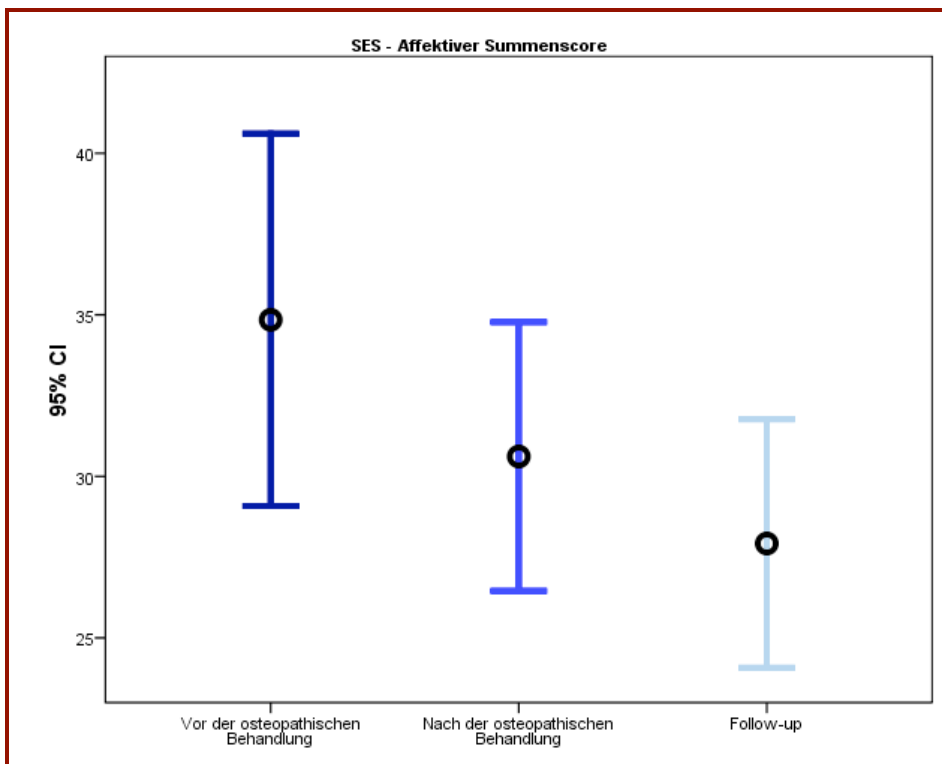


Abb. 11: Langzeitergebnisse SES affektiv, Interventionsgruppe

Der Summenscore des „affektiven Schmerzerlebens“ verbesserte sich in der Nachbeobachtungszeit weiter. Es fiel von $30,6 \pm 6,9$ auf $27,9 \pm 6,4$ (Differenz der Mittelwerte = $-2,7$; 95% Konfidenzintervall: $-4,7$ bis $-0,7$; $p = 0,01$). Die Differenz ist statistisch signifikant.

Ein Vergleich des Follow-up Wertes mit dem Eingangswert erbringt eine insgesamt Differenz von $-6,9$ (95% Konfidenzintervall: $-11,6$ bis $-2,2$; $p = 0,008$).

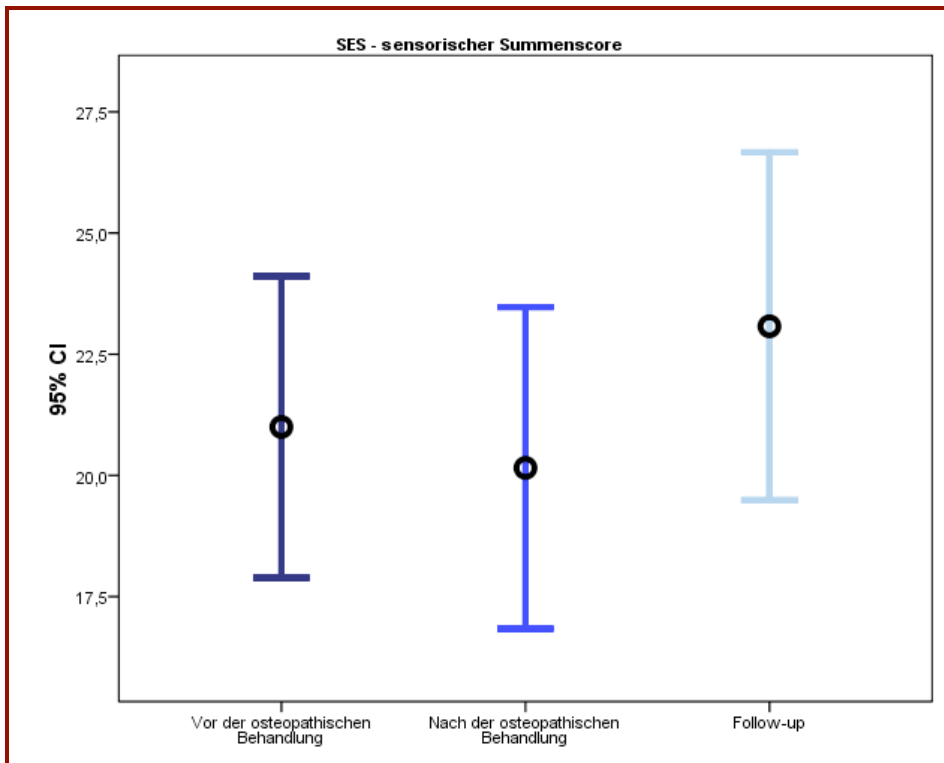


Abb. 12: Langzeitergebnisse SES sensorisch, Interventionsgruppe

Der Wert des sensorischen Summenscores der SES stieg in der Nachbeobachtungsphase wieder an und erreichte mit 23,1 einen Wert, der das Ausgangsniveau übertraf.

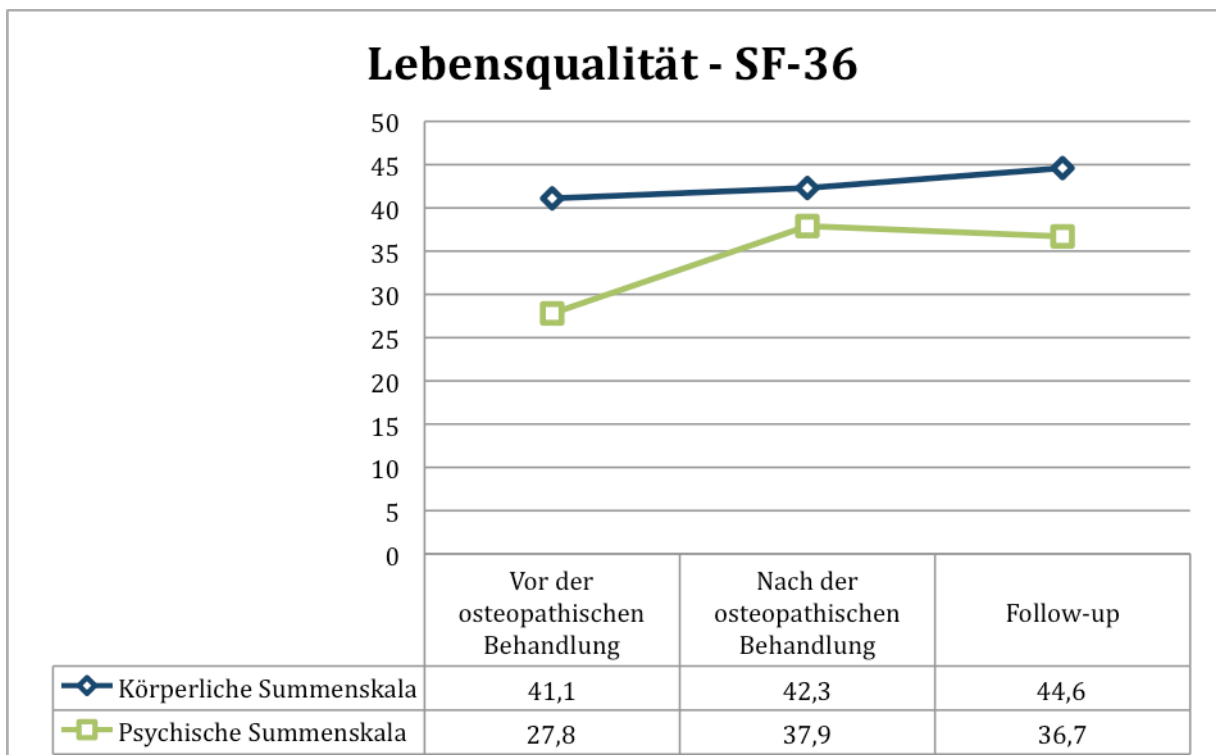


Abb. 13: Lebensqualität

Die körperliche Summenskala des SF-36 verbessert sich während der Nachbeobachtungsphase um weitere 2,3 Punkte, die psychische Summenskala zeigt eine leichte Verschlechterung. Beide Differenzen erweisen sich statistisch als nicht signifikant. Somit kann hier eine Konstanz der Verbesserungen nach der osteopathischen Behandlungsphase aufgezeigt werden.

Die Verbesserung des Wertes der körperlichen Summenskala zum Follow-up verglichen mit dem Ausgangswert vor der osteopathischen Behandlung um 3,5 verfehlt nur knapp die Signifikanzgrenze (95% Konfidenzintervall -0,2 bis 7,3, $p = 0,06$).

5.5. Osteopathische Dysfunktionen

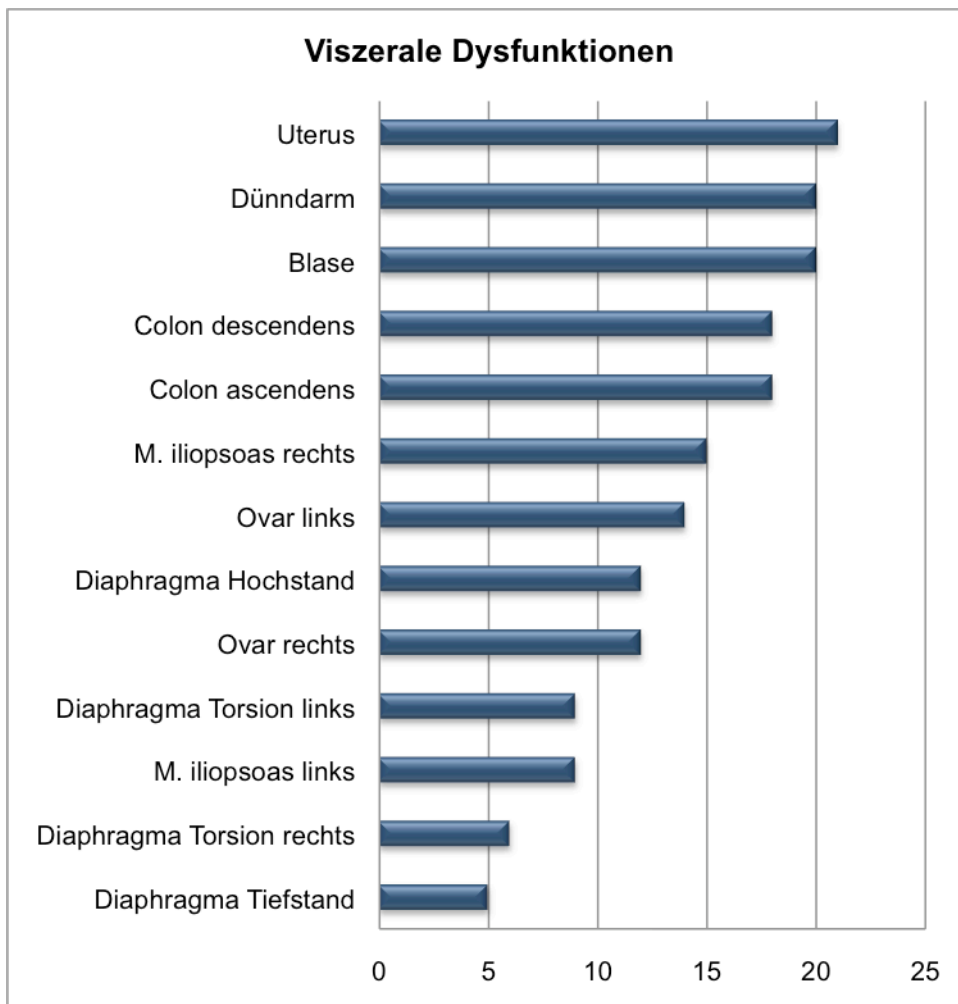


Abb. 14: Viszerale Dysfunktionen

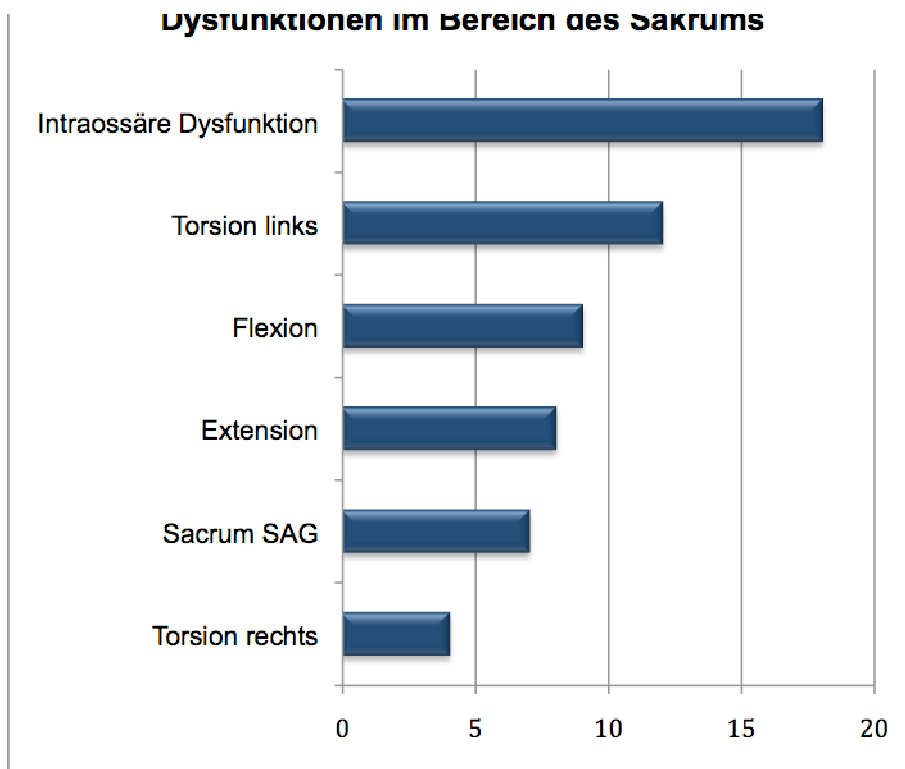


Abb. 15: Sakrumsdysfunktionen

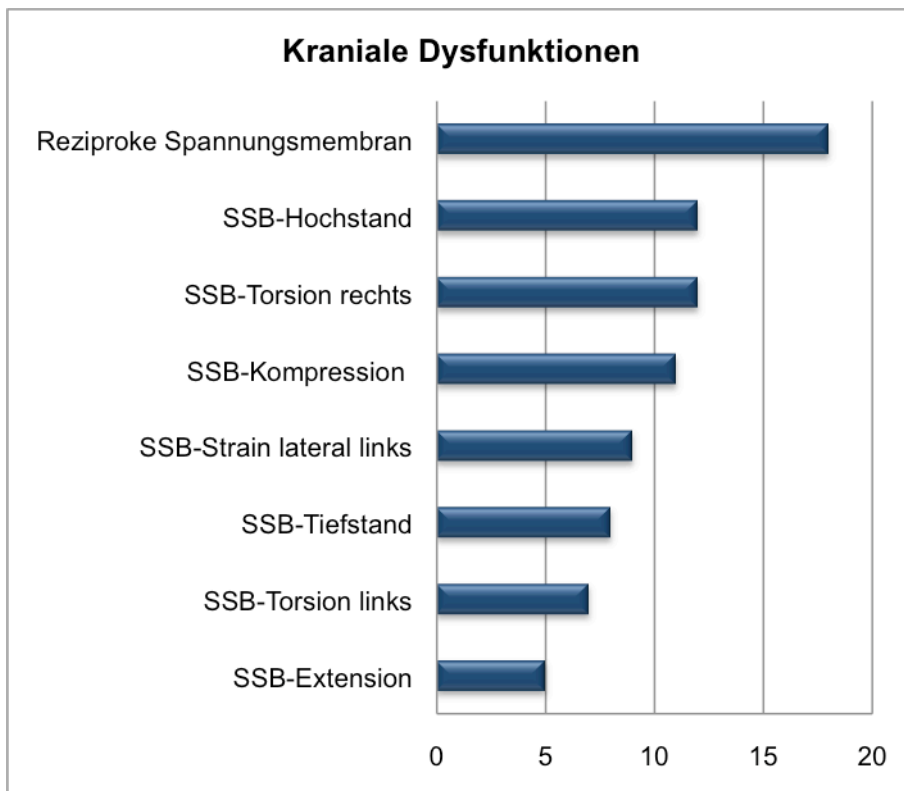


Abb. 16: Kraniale Dysfunktionen

6. Diskussion

6.1. Literatur

Laut einem Vortrag von Professor Ulrich beim Endometriosekongress 2007 in Berlin besteht die Therapie darin, Patientinnen mit Kinderwunsch mit Hilfe einer In vitro-Fertilisation schwanger werden zu lassen, um danach großräumig zu operieren. Patientinnen ohne Kinderwunsch würden sofort radikal operiert. Alle anderen Methoden, wie die Resektion von Zysten, Vereisen oder Koagulieren brächten nur eine Beschwerdeverminderung für die Dauer von sechs bis neun Monaten. Die Menge an Literatur zum Thema Endometriose ist in medizinischen Datenbanken umfangreich, in der Cochrane Collaboration finden sich 27 Reviews, in Medline sind unter dem MeSH-Begriff „endometriosis“ 13049 Artikel gelistet. Der Begriff der Operation, die in der Aussage von Professor Ulrich bei beiden „Gruppen von Frauen“, die an Endometriose leiden, auftaucht, Frauen mit und ohne Kinderwunsch, ist auch in der Literatur ein umfangreich bearbeitetes Thema. Eine Kombination der Suchbegriffe „endometriosis“ und „surgery“ in Medline erbringt fast 4500 Treffer. In „schweren Fällen“ wird hier die Totalresektion von Uterus, Adnexen und sämtlichen endometrialen Herden vorgeschlagen. An zweiter Stelle steht die Kombination von „endometriosis“ und „hormone“ mit über 2600 Artikeln zum Thema, wobei die Betonung auf der hormonellen Unterdrückung der Endometriose liegt. Diese beiden Themengruppen übertreffen angesichts der Anzahl an Publikationen das Thema „Endometriose und Kinderwunsch“ bei Weitem. Epidemiologische Angaben sagen aus, dass bis zu 50% aller unfruchtbaren Frauen an Endometriose leiden^{11, 5}. Im Zeitalter der reproduktiven Medizin hat diese Gruppe von Frauen eine sehr viel größere Chance, schwanger zu werden – im Gegensatz zu den vorhin genannten Zahlen an Artikeln scheint sich die Literatur nicht in so großem Umfang explizit damit zu beschäftigen. Kombiniert man die Suchbegriffe „in vitro fertilization“ oder „IVF“ oder „intracytoplasmic sperm injection“ oder „ICSI“ mit dem Begriff „endometriosis“ ergibt dies eine Anzahl von 479 Treffern. Neben dem Hauptproblem „Sterilität“ existiert ein zweites, und zwar das Problem der Schmerzen, unter denen der größte Teil der Frauen mit Endometriose leidet^{10,11,13,14,16,32}. Die „Ausbeute“ an Artikeln in diesem Themenbereich, sei es im Zusammenhang mit Schmerzmitteln oder physikalischen Therapien, sowie alternativmedizinischen Methoden wie chinesische Medizin oder Homöopathie, ist mit ca. 200 Publikationen doch eher mager.

Im großen Themenbereich der operativen Eingriffe bei Endometriose scheint sich auch im Laufe der Zeit grundsätzlich nicht viel verändert zu haben. Die Relation der erschienenen Artikel zum Thema Endometriose und Operation verändert sich kaum. Sowohl im Jahr 1969, als auch im Jahr 2008 befassen sich ungefähr die Hälfte der Publikationen zum Thema Endometriose mit operativen Verfahren. Mit der zunehmenden Einführung von laparoskopischen Eingriffen verändern sich lediglich die Verfahren. In der heutigen Zeit werden die Ergebnisse der operativen Eingriffe bei Frauen mit Endometriose, insbesondere auch das Thema „Kinderwunsch“ angehend, grundsätzlich als befriedigend angesehen^{10,11,15}. Allerdings wird in vielen Veröffentlichungen das „befriedigende Ergebnis“ ausschließlich in Zusammenhang mit einem kurzen Zeitraum von wenigen Jahren angegeben.

In jüngster Zeit finden sich neue Ansätze und Forschungsergebnisse, welche die bisherigen Definitionen und Vorgehensweisen bei der Behandlung der Endometriose zum Teil in Frage stellen. Zudem gibt es differentialdiagnostisch Überschneidungen, sodass sicher auch hier noch kein eindeutiges Wissen zur Verfügung steht.

Erst neuere Veröffentlichungen thematisieren die nicht befriedigenden Langzeitergebnisse und erwähnen in diesem Zusammenhang zunehmend die Integration von alternativen Heilmethoden zur Verbesserung des Copingverhaltens und der Lebensqualität in die Behandlung^{30,33}. Obwohl hierbei physikalische Therapie und Homöopathie zur Sprache kommen, verlief unsere Literatursuche sowohl im deutschen als auch im englischen Sprachraum zum Thema „Endometriose und Osteopathie“ erfolglos.

Beim Studium der uns zur Verfügung stehenden Literatur entsteht der Eindruck, dass sich das schulmedizinische Verständnis und die entsprechende Behandlung der Endometriose gerade im Wandel befinden und die Türen zu einem wirklich neuen Verständnis des gesamten Krankheitsgeschehens und seiner Behandlung aufgestoßen werden.

Unsere Literaturrecherchen führten wir über Medline, Chochrane Datenbank, DIMDI, in der Universitätsbibliothek Hamburg und durch persönliche Literaturempfehlungen uns bekannter Gynäkologen durch.

Keywords und Suchstrategien für die Recherchen, jeweils in Deutsch und Englisch, waren:

- Endometriose + konservative Medizin
- Endometriosis + conservative medicine

- Endometriose + alternative Medizin
- Endometriosis and alternative medicine
- Endometriose + komplementäre Medizin
- Endometriosis +complementary medicine
- Endometriose + Operation
- Endometriosis + surgery
- Endometriosis + operation
- Endometriose + SF 36
- Enndometriosis + SF36
- Endometriose + Folgeschäden
- Endometriosis and complications
- Endometriosis + consequential damages
- Endometriosis + secondary failures
- Endometriose + Osteopathie
- Endometriosis + osteopathy
- Endometriose + Manipulation
- Endometriosis + manipulation

Durch verschiedene Kombinationen der hier aufgelisteten Suchbegriffe und nach Durchsicht der Abstrakts nutzten wir letztendlich 34 Artikel für die Erstellung des Hintergrundes.

Des Weiteren integrierten wir die Vorträge der Endometriosekongresse 2006 bis 2008 in Berlin und der Gynäkologenkongresse des Gynäkologikum Hamburg jeweils im Februar 2006 bis 2008 in Hamburg, wobei der Kongress 2006 das Schwerpunktthema Endometriose hatte.

6.2. Material und Methoden

6.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Gemäß den Beschreibungen der Literatur leiden in erster Linie Frauen im gebärfähigen Alter an Endometriose, insbesondere wenn man in diesem Zusammenhang die beiden Hauptprobleme dieser Patientengruppe berücksichtigt, die Sterilität und das Schmerzerleben. Somit entschieden wir uns, im Rahmen der Studienplanung als Einschlusskriterium ein Alter von 20 bis 45 Jahren festzusetzen. Ausmaß, Verteilung, Stadium und Form der Endometrioseherde können nur mittels Laparoskopie verlässlich bestimmt und klassifiziert werden. Aufgrund dessen musste die Diagnose „Endometriose“ für die Studienteilnahme histologisch gesichert sein. Nur ein Verdacht, dass die Pathologie vorhanden sein könnte, erfüllte den Rahmen der Einschlusskriterien nicht. Da es für uns nicht vorstellbar war- und wahrscheinlich auch im Rahmen einer osteopathischen Studie nicht praktikabel ist- einen oder mehrere dieser „histologischen Kriterien“ als Zielparameter zu definieren und zudem die Literatur darauf verweist, dass der laparoskopische Befund nicht mit der Symptomatik korrelieren muss, entschieden wir uns, den Fokus auf den Parameter „Schmerz“ zu legen. In diesem Zusammenhang war eine Regelmäßigkeit der Beschwerden unerlässlich. Dies wurde über die Einschlusskriterien gesichert, wobei nicht nur die Konstanz des Beschwerdebildes in diesem Zusammenhang berücksichtigt wurde. Durch das Einschlusskriterium „Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala > 40%“ wollten wir erreichen, dass ausschließlich Patientinnen mit deutlich ausgeprägtem Schmerzerleben zur Studie zugelassen werden.

Wichtig war uns auch, dass das Beschwerdebild mit der größten Wahrscheinlichkeit der Endometriose zuzuschreiben war. Aus diesem Grund legten wir fest, dass Laparoskopien und/oder andere operative Eingriffe im Bauch- bzw. Beckenbereich mindestens 12 Wochen zurückliegen mussten, um eine eventuelle wundschmerzbedingte Beeinflussung zu vermeiden.

Patientinnen unter hormoneller Behandlung mittels GnRH-Blockern waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da es durch diese derzeit am häufigsten beschriebene Standardmedikation zu einem kompletten Östrogenentzug kommt. Nach zwei bis sechs Monaten sind die subjektiven Beschwerden, v.a. Dysmenorrhoe, Dyspareunie und der Beckenschmerz, deutlich vermindert. Als schwerster Nebeneffekt ist der Verlust an Knochenmasse durch den verminderten

Östrogenspiegel beschrieben^{4,5,7,10,14,16,31,32}. Da das Schmerzerleben in unserer Studie den zentralen Parameter bildet, wurde die Einnahme von GnRH-Blockern als Ausschlusskriterium definiert. Weiterhin berücksichtigten wir in diesem Zusammenhang, dass ein Knochendichteverlust die Auswahl an osteopathischen Testmethoden und auch Behandlungstechniken beeinflussen muss, sodass wir bei davon betroffenen Patientinnen nur eine eingeschränkte Auswahl der Behandlungstechniken zur Verfügung gehabt hätten, bzw. im Extremfall keine Behandlung hätte stattfinden können.

6.2.2. Rekrutierung

Die Rekrutierung gestaltete sich wesentlich schwieriger, als wir erwarteten. Im Vorfeld der Studie angesprochene Gynäkologen, die ihre Zusammenarbeit in Aussicht stellten, taten sich im Anschluss schwer, uns Patientinnen zu schicken.

Wir verteilten auf dem Hamburger Gynäkologen Congress 2006 Informationsmaterial bezüglich Aufbau und Zweck der Studie an über 300 Ärzte, hatten Informationsposter mit der Bitte um Aushang an andere Gynäkologen-, Ärzte-, Physiotherapie- und Osteopathiepraxen geschickt, sowie in Apotheken und Reformhäuser/Bioläden ausgehängen.

Des Weiteren inserierten wir, mit nur geringer Resonanz mehrfach in Lokalblättern und zweimal auch im Hamburger Abendblatt. Eine ältere Dame rief an und fragte was denn Endometriose sei. Sie habe Kopfschmerzen und hätte vor Jahren schon einmal an einer Studie teilgenommen und dies hätte ihr gut gefallen. Die Frage nach ihrem Alter beantwortete sie mit 74 Jahren.

Zusätzlich wurde die Studie in Internetplattformen platziert.

Nachdem auf Anschreiben verschiedener Selbsthilfegruppen keinerlei Resonanz kam, stellte sich bei genauerer Recherche heraus, dass Pharmafirmen Mitinitiatoren dieser Gruppen sind.

Aufgrund dieser völlig unerwarteten und massiven Rekrutierungsschwierigkeiten zog sich die Studie sehr viel länger hin, als wir beide es je für möglich gehalten hätten.

Bedauerlicherweise trafen wir bisher auf sehr wenig Bereitschaft, diese nicht-pharmafinanzierte Studie zu unterstützen. Ein Arzt ging sogar so weit, seine Zusicherung zur Zusammenarbeit zurückzuziehen, nachdem er erfuhr, dass dies keine Pharmaindustrie-finanzierte bzw. -gestützte Studie sei.

Ohne unsere Bereitschaft, unser Rekrutierungsumfeld weit über den Stadtrand Hamburgs hinaus auszudehnen und den Kontakt zum Endometriosezentrum Berlin und der hilfreichen Unterstützung von Frau Dr. Silvia Mechsner hätten wir diese Studie nicht mit so vielen Patienten abschließen können.

In Berlin wurden 12 Patientinnen behandelt, in Osnabrück 3, in Kassel 3 und in Hamburg 9.

6.2.3. Zielparameter und Messinstrumente

Im Rahmen der Studienplanung stellte sich die Frage „Wie kann man Endometriose messen?“ Während der der Studie vorausgehenden Literaturrecherche stellten wir dann fest, dass die Dokumentation der Lokalisation, Ausdehnung und Verteilung von Endometrioseherden möglich ist, dies jedoch zum Einen ausschließlich laparoskopisch gesichert werden kann und zum Anderen nicht mit der Symptomatik der Patientinnen korreliert. Wir konzentrierten uns demnach auf die Hauptprobleme von Patientinnen, die an Endometriose leiden – Sterilität und Schmerzen. Da der Parameter „unerfüllter Kinderwunsch“ uns schwieriger anzugehen schien, entschieden wir uns für das Schmerzerleben. Bei der Suche nach einem geeigneten Messinstrument stießen wir auf die Schmerzempfindungsskala SES. Die Skala ist in deutscher Sprache verfügbar und validiert. Sie misst zwei unterschiedliche Globalmaße, die Dimension des affektiven Schmerzempfindens und die des sensorischen Schmerzempfindens. Die SES wurde für eine Vielzahl von praktischen Anwendungsbereichen konzipiert, ist für Frauen und Männer aller Altersbereiche geeignet und kann bei einer Vielzahl klinisch-psychologischer und medizinischer Fragestellungen eingesetzt werden, u.a. zur Schmerzmessung bei chronisch-persistenten und chronisch-intermittierenden benignen Schmerzformen, sowie bei Akutschmerz. Durch die beiden Komponenten des zu erfassenden Schmerzerlebens sahen wir diesen Fragebogen als ein umfassendes Instrument zur Abbildung des Faktors Schmerz bei Patientinnen, die unter Endometriose leiden, an. Sensorisches Schmerzerleben beinhaltet die Beurteilung der physikalischen Reizeigenschaften der Schmerzwahrnehmung, Zusammenhänge mit somatischen Faktoren können angenommen werden. Die affektive Schmerzwahrnehmung beschreibt das Schmerzleiden.

Im Nachhinein müssen wir hinzufügen, dass eine zielgerichtete Recherche zur Nutzung der SES bei Endometriosepatientinnen uns vielleicht noch detailliertere Informationen hätte bringen können, insbesondere was den tatsächlichen Einsatz dieses Instruments bei dieser Gruppe von Patientinnen betrifft. Als zweiter Punkt sei noch angemerkt, dass wir möglicherweise einige Aussagen hinsichtlich eines Mindestwerts der sensorischen und affektiven Schmerzempfindung als Einschlusskriterium hätten finden können. Hier hatten wir keinerlei Untergrenze festgelegt, so dass der Ausgangswert der Patientenstichprobe für die meisten Patientinnen in einem durchschnittlichen Bereich, verglichen mit der Referenzstichprobe aus Schmerzpatienten, meist mit chronischen Schmerzen, liegt. Bei insgesamt vier Patientinnen lag sogar ein unterdurchschnittlicher Wert vor, eine Anzahl, die in der sehr kleinen Stichprobe unter Umständen einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Für eine eventuelle Generierung neuer Hypothesen wählten wir als sekundäre Zielp Parameter Lebensqualität (SF-36), osteopathische Dysfunktionen, Schmerzfrequenz und den Medikamentenverbrauch.

6.2.4. Osteopathische Untersuchung und Behandlung

Nach dem Anamnesegespräch, in dem auch Fragen nach Art und Auftreten der Beschwerden beantwortet wurden, begannen wir mit der im Vorfeld der Studie festgelegten Untersuchung.

Der Uterus, die Blase, der Dickdarm in seinen drei Anteilen, sowie der Dünndarm wurden auf ihre viszerale Beweglichkeit geprüft, die Ovarien wurden mittels einer Höret-Technik beurteilt.

Das Zwerchfell wurde auf Hochstand, Tiefstand und Torsion, der M. iliopsoas auf seinen Spannungszustand überprüft.

Das Kreuzbein wurde auf freie Beweglichkeit untersucht, intraossäre und positionelle Dysfunktionen wurden notiert.

Auch der Zustand der reziproken Spannungsmembran, sowie die Schädelbasis wurden beurteilt.

Ziel dieser standardisierten Vorgehensweise war für uns, herauszufinden, ob ein auffälliges Dysfunktionsmuster vorliegt. Neben diesen standardisierten

Untersuchungen wurde die osteopathische Beurteilung des gesamten Körpers durchgeführt.

Die im Anschluss stattfindende Behandlung wurde nach dem individuellen aktuellen Befund durchgeführt. Wir entschieden uns für einen Behandlungsabstand von etwa drei Wochen, um nicht immer an den gleichen Zyklustagen zu behandeln.

Da wir uns auf den Vergleich der Fragebögen SES und SF36 konzentrierten, überprüften wir zu Beginn der Studie bei den Patientinnen der Kontrollgruppe noch nicht die viszerale Organe und das kraniosakrale System. Uns war zu Beginn der Studie nicht ausreichend bewusst, dass auch die Befunde der Patientinnen der Kontrollgruppe interessante Informationen im Rahmen der Ergebnisse bringen könnten, weshalb dieser Aspekt im Rahmen der Studienplanung eindeutig nicht ausreichend beachtet wurde. Aus diesem Grunde sind nur Untersuchungsdaten von sieben Teilnehmerinnen vorhanden.

6.3. Ergebnisse

Aufgrund der enormen Rekrutierungsprobleme wurde der praktische Teil der Studie nach 6 Jahren unter Rücksprache mit der Akademie für Osteopathie beendet. Abweichend von der geplanten Patientenanzahl von 50 beendeten wir die Rekrutierungsphase, nachdem 27 Patientinnen für die Studie gewonnen werden konnten. 14 Patientinnen bildeten die osteopathisch behandelte Interventionsgruppe, 13 die Kontrollgruppe, die keinerlei Behandlungen erhielten. Ausfälle von Patientinnen während der Laufzeit der Interventionsphase bzw. Kontrollzeit waren nicht zu verzeichnen, was es uns bei der doch sehr geringen Anzahl erleichterte und vielleicht auch ein Hinweis darauf sein könnte, dass die osteopathische Behandlung bei den Frauen eine gute Akzeptanz fand.

6.3.1. Eingangsdaten

Die patientenbeschreibenden Charakteristika und die Eingangsdaten der Zielparameter „Schmerz“ und „Lebensqualität“ zu Studienbeginn zeigen sich in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Die Randomisierung hat somit dazu beigetragen, dass die beiden Gruppen vergleichbar waren.

Die Patientinnen beider Gruppen waren im Mittel ungefähr 35 Jahre alt und liegen somit vom Alterdurchschnitt ungefähr im mittleren Bereich der Vorgabe des Einschlusskriteriums „Alter zwischen 20 und 45 Jahren“. Die jüngste teilnehmende Frau war 26 und die älteste Frau 42 Jahre alt. Obwohl chronische Unterbauchschmerzen infolge einer Endometriose schon bei Mädchen auftreten, besteht unsere Stichprobe doch eher aus Patientinnen jenseits der 30. Hier könnte ein größerer Bekanntheitsgrad der Osteopathie vorliegen und eventuell auch schon eine größere Anzahl von anderen Therapieformen, die unternommen wurden und nicht in einer anhaltenden Verbesserung der Beschwerden resultierten. Auch wäre denkbar, dass bei den hier teilnehmenden Frauen vielleicht nicht nur der Gedanke an eine Schmerzreduktion eine Rolle spielen könnte, sondern auch die leise Hoffnung, dass auch ein bestehender Kinderwunsch doch noch erfüllt werden könnte, selbst wenn die Studie dies nicht als Zielsetzung definiert hatte. Fast die Hälfte der 21 Patientinnen, bei denen eine Anamnese durchgeführt wurde, gaben immerhin an, dass ein Kinderwunsch besteht und dass bisher eine Schwangerschaft noch niemals eingetreten war. Nur zwei Frauen haben je ein Kind.

Bezogen zum Thema Kinderwunsch könnte ein anderer Punkt der Anamneseauswertung interessant sein. Über zwei Drittel der Patientinnen gaben bei der Befragung an, unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zu leiden. Da uns dieser Punkt erst in der Studienausswertung bewusst wurde, wäre es im Nachhinein aufschlussreich gewesen, Parameter aus dem Anamnesegepräch auch nach Beendigung des praktischen Studienteils noch einmal abzufragen und festzuhalten, ob auch hier Veränderungen stattfanden. Gerade dieses Item könnte in weiteren Studien zum Thema Endometriose noch einmal aufgegriffen werden und eventuell sogar mittels eines dafür geeigneten Messinstrumentes als sekundärer Parameter systematisch erfasst werden.

Die Eingangswerte für den Parameter Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36, sind in ihrer Ausprägung sowohl für den Bereich der körperlichen als auch der psychischen Summenskala fast erschreckend niedrig. Der Wert der Gesamtgruppe der deutschen Normstichprobe liegt für die körperliche und psychische Summenskala bei ungefähr 50. Vergleicht man den körperlichen Summenskalenwert von 40, den unsere Gesamtstichprobe aufweist, mit Werten von Normstichproben mit chronischen Erkrankungen, so weisen nur Patienten mit Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Diabetes und chronischen Erkrankungen der Nieren und der Blase

niedrigere Skalenwerte auf. Werte der psychischen Summenskala von 31, die hier in dieser Studie erhoben wurden, sind im Auswertungshandbuch des SF-36 im Rahmen der Darstellung von Normstichproben mit aktuellen und chronischen Erkrankungen nicht aufgeführt. Ein Blick in die Datenbank der Akademie für Osteopathie zeigt, dass sich in einer Studie aus dem Jahr 2008 über die osteopathische Behandlung von Patienten mit somatoformen Störungen des Herz- und Kreislaufsystems Baseline Daten des SF-36 mit einem gemittelten Wert von 38 Punkten für die psychische Summenskala sogar sehr viel besser darstellen. Eventuell könnten hier Studien zu psychischen Erkrankungen, wie Depressionen, Angststörungen oder posttraumatische Stresssyndrome weiteres Diskussionsmaterial liefern.

6.3.2. Inter- und Intragruppenvergleich

Beide SES-Globalskalen, „Affektiver Schmerz“ und „Sensorischer Schmerz“, zeigen nur geringfügige Differenzen im Vergleich der Differenzen beider Gruppen. Eine im Nachhinein durchgeführte Fallzahlschätzung mit den vorhandenen Daten dieser Studie für die affektive Schmerzkomponenten, die sich etwas mehr verbesserte, und $\alpha = 0,05$, desired power 0,80, ergibt eine Fallzahl von 201 Patienten pro Gruppe. Wenn in der Interventionsgruppe die Verbesserung um einen Punkt höher gewesen wäre (Kontrollgruppe unverändert), läge man bei 92 pro Gruppe und bei einer um zwei Punkte höheren Verbesserung bei 53 Teilnehmern pro Gruppe. Angesichts unserer Probleme, überhaupt genügend Patientinnen zu erreichen, erscheinen uns diese Zahlen nahezu utopisch. In diesem Zusammenhang fällt der Blick als erstes auf die Einschlusskriterien und Eingangsdaten. Hier hätte man, wie oben schon erwähnt, vielleicht einen Mindestwert der SES aufstellen können, oder zumindest Patientinnen, die eine unterdurchschnittliche Ausprägung der Skala aufweisen, ausschließen. Weiterhin litten unsere Patientinnen schon sehr lange an Beschwerden, mehr als 10 Jahre, die Zeit der Diagnosestellung der Endometriose lag im Mittel bereits über 5 Jahren zurück. Möglich wäre, dass die Beschwerden inzwischen schon so chronifiziert waren, dass unsere angesetzte Behandlungsanzahl mit vier Behandlungen einfach etwas zu gering war. Wie wichtig die Rolle des Faktors „Zeit“ ist wird besonders deutlich, wenn man sich das Follow-up anschaut. Der Summenscore des „affektiven Schmerzerlebens“ verbesserte sich in der Nachbeobachtungszeit weiter, eine statistische Signifikanz konnte erreicht werden. Da sowohl die sensorischen, als auch

die affektiven Merkmale des Schmerzerlebens Indikatoren für Schmerzintensität sind, ist davon auszugehen, dass sich diese bis zum Follow-up verringerte.

Die affektive Schmerzkomponente als Beschreibung des Schmerzleidens zeigt insgesamt weitaus deutlichere Reaktionen. Auch wenn affektiver Schmerz nicht gleichzusetzen ist mit „psychisch überlagertem“ Schmerz und beide Komponenten mit hoher Wahrscheinlichkeit durch psychische und körperliche Anteile geprägt sind, könnte man schon Parallelen zur signifikanten Verbesserung der psychischen Summenskala des SF-36 in der Interventionsgruppe sehen. Untermuert wird die Verbesserung der psychischen Summenskala durch die sehr deutliche Zunahme der Werte der Parameter soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion, die beide in die Berechnung der psychischen Summenskala einfließen. Der Ausgangswert der sozialen Funktionsfähigkeit von 36 verbessert sich auf 61. Das Handbuch zum SF-36 liefert für chronische Erkrankungen Werte der sozialen Funktionsfähigkeit zwischen 73 und 87 – wovon die Teilnehmer unserer Studie immer noch weit entfernt sind. Der Wert der emotionalen Rollenfunktion steigert sich von 24 auf 43. Auch für diesen Parameter existieren wieder weitaus höhere Normwerte für Populationen mit chronischen Erkrankungen (58 – 85).

6.3.3. Osteopathische Dysfunktionen

Bei den osteopathischen Dysfunktionen überwiegen die Dysfunktionen im viszeralem Bereich. An vorderster Stelle, nicht weiter verwunderlich, stehen Uterus und Blase. Aber auch Dysfunktionen des Dünndarms sind mit fast gleicher Häufigkeit vorhanden, was für eine intensive Beziehung dieser Strukturen sprechen könnte.

Fast $\frac{3}{4}$ der Patientinnen der Interventionsgruppe hatten eine Zwerchfelldysfunktion, $\frac{2}{3}$ hatten einen Hochstand. Dieses könnte für veränderte Stützverhältnisse sprechen. Jedoch könnte es auch eine Folge des gereizten Bauchfelles sein oder eine Folge der Bauchspiegelung, in deren Rahmen der Bauchraum aufgepumpt wird, was zu erheblichen Irritationen des Peritoneums führen könnte.

Im parietalen Bereich dominiert die Störung des Sakrums. Gemäß osteopathischer Grundsätze besteht immer ein Verhältnis zwischen „Behälter“ und „Inhalt“. Die Häufigkeit der Sakrumdysfunktionen könnte stellvertretend dafür angesehen werden.

Im kranialen Bereich lagen mit die meisten Dysfunktionen im Bereich der reziproken Spannungsmembran, d.h. der Dura mater mit ihren Expansionen. Durch die Duraansätze auf Niveau von S2 und im Bereich des Steißbeines könnte eine Dysfunktion auf den Bereich des Kраниums „übertragen“ werden, wie auch Sutherland in seinem hypothetischen Konzept der „Mechanismus der primären Respiration“ postuliert. Die erhöhte Tension der reziproken Spannungsmembran, die bei 89% der Patientinnen anwesend war, könnte auch eine Erklärung für die vegetative Dysbalance sein.

Bei allen Patientinnen war uns im vegetativen Bereich eine sympathikotone Dominanz aufgefallen, kombiniert mit einer verminderten Körperwahrnehmung. Dies könnte eine Folge der lang andauernden Beschwerden und Schmerzen sein, da der chronische Schmerz als eine konstante „Bedrohung“ empfunden werden könnte, der das Leben (mit allen sozialen Funktionen) massiv beeinträchtigt. Die chronischen Schmerzen könnten auch zu einer Verschiebung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle geführt haben, sodass hierdurch eine verminderte Körperwahrnehmung erklärbar wäre.

Als ein weiterer Gedanke in diesem Zusammenhang könnte ein gestörtes Rollenbild als Frau von Bedeutung sein. Die häufig auftretende Unfähigkeit, schwanger zu werden, bzw. aufwändige Untersuchungen und Behandlungen in diesem Zusammenhang über sich-und den Partner- ergehen lassen zu müssen, könnte als zusätzlicher Stressfaktor eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems nach sich ziehen. Generell könnte die Sympathikotonie zu einer gestörten Versorgungsfunktion im Bauchraum führen, was in Folge die Qualität sowohl des Endometriums, sowie die Funktion des Endometriumabbaus massiv beeinträchtigen könnte.

Des Weiteren könnte eine sympathikotone Lage zu einem erhöhten Tonus der Tuben- und Uterusmuskulatur führen, was zu der erhöhten Peristaltik und u.U. zur retrograden Menstruation beitragen könnte.

6.3.4. Medikamenten- und Schmerztagebuch

Die Auswertung des Medikamenten- und Schmerztagebuches konnte nicht durchgeführt werden. Zum einen erhielten wir diverse Bögen zurück, die nicht entsprechend den Vorgaben ausgefüllt waren, sondern viel Text, Interpretationen, etc. enthielten und somit nicht auswertbar waren. Zum anderen war die Zeitspanne zwischen Rekrutierung und Behandlung der Berliner Patientinnen z. T. so kurz, dass der erforderliche Vorlauf für die Ausfüllung des Schmerz- und Medikamententagebuches vor Beginn der Behandlung nicht gegeben war. Bedauerlicherweise konnten damit aber auch zwei Patientinnen nicht erfasst werden, die in den Intervallen zwischen den Behandlungen keinerlei Medikamente mehr einnahmen, da sie diese nicht mehr benötigten.

6.4. Schlussbetrachtung und Ausblick

Das persönliche Feedback der Patientinnen beinhaltete immer wieder deren Freude darüber, dass ihr Körperempfinden und ihre Körperwahrnehmung sich durch die osteopathischen Behandlungen entscheidend verbessert hatten.

In dieser Studie konnte dies nicht für alle Parameter und alle verglichenen Zeiträume auch statistisch signifikant wiedergespiegelt werden.

Für die Erfassung des Schmerzerlebens wäre es daher sinnvoll für Folgestudien unsere Erfahrungen im Umgang mit der Schmerzempfindungsskala SES zu berücksichtigen und auch den Einsatz anderer Messinstrumente zu untersuchen. Weiterhin sei hier noch erwähnt, dass wir den Eindruck haben, mit vier Behandlungen eine zu geringe Anzahl in der Studienplanung angesetzt zu haben. Sogar während des Studienverlaufs schon stellten wir wiederholt fest, dass erst nach der dritten Behandlung überhaupt eine erste Veränderung spürbar wurde. Für Folgestudien raten wir, die Anzahl hochzusetzen und eventuell sogar erst einmal die doppelte Anzahl anzustreben bzw. eine gewisse Variabilität mit häufigeren Messzeitpunkten zu planen, sodass Patienten, die eine größere Symptomausprägung aufweisen, individuell mehr Behandlungen erhalten.

Von großer Bedeutung für den erfolgreichen Studienabschluss ist es, genügend passende Patienten zu bekommen. Es sollte daher, nach unserer Empfehlung, vor Studienbeginn ein erfolgreicher Kontakt mit einem Endometriosezentrum hergestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten die aufgestellte Hypothese, dass osteopathische Behandlungen einen positiven Einfluss auf das Symptombild von Frauen, die an Endometriose erkrankt sind, haben, nur in eingeschränktem Maße bestätigen. Unser Eindruck ist, dass die von uns gewählten Messinstrumente die persönlich geäußerten Verbesserungen der Patientinnen nicht widerspiegeln konnten. Wir sind nach wie vor überzeugt von der Wirksamkeit der osteopathischen Behandlung und empfehlen eine neu angelegte Studie mit anderen Messinstrumenten, die von unserer Erfahrung profitieren kann und- im besten Fall- validieren kann, was wir nur im persönlichen Gespräch, nicht aber anhand der statistischen Erfassung, erfahren haben.

7. Liste der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Ablauf und Dauer	S. 54
Abb. 2: Flow-Chart des Studienablaufs	S. 57
Abb. 3: SES-Score	S. 60
Abb. 4: Anamnesedaten in der Gesamtgruppe (n = 21)	S. 61
Abb. 5: SES-Score affektiv, Interventionsgruppe	S. 64
Abb. 6: SES-Score affektiv, Kontrollgruppe	S. 64
Abb. 7: SES-Score sensorisch, Interventionsgruppe	S. 65
Abb. 8: SES-Score sensorisch, Kontrollgruppe	S. 65
Abb. 9: Einzelitems des SF 36, Interventionsgruppe	S. 67
Abb. 10: Einzelitems des SF 36, Kontrollgruppe	S. 68
Abb. 11: Langzeitergebnisse SES affektiv, Interventionsgruppe	S. 69
Abb. 12: Langzeitergebnisse SES sensorisch, Interventionsgruppe	S. 70
Abb. 13: Lebensqualität	S. 70
Abb. 14: Viszerale Dysfunktionen	S. 71
Abb. 15: Sakrumsdysfunktionen	S. 72
Abb. 16: Kraniale Dysfunktionen	S. 72
Tab. 1: SES	S. 45
Tab. 2: Eingangsdaten	S. 58
Tab. 3: Darstellung der T-Werte der SES	S. 59
Tab. 4: Art und Auftreten der Beschwerden	S. 62
Tab. 5: Lokalisation der Beschwerden	S. 62
Tab. 6: Intergruppenvergleich SES- Score affektiv	S. 62
Tab. 7: Intergruppenvergleich SES- Score sensorisch	S. 63
Tab. 8: Intragruppenvergleich SES-Score affektiv	S. 63
Tab. 9: Intragruppenvergleich SES-Score sensorisch	S. 63
Tab. 10: Intergruppenvergleich körperliche Lebensqualität	S. 66
Tab. 11: Intergruppenvergleich psychische Lebensqualität	S. 66
Tab. 12: Intragruppenvergleich körperliche Lebensqualität	S. 66
Tab. 13: Intragruppenvergleich psychische Lebensqualität	S. 66

8. Literaturverzeichnis

1. Medscape: 'endometriosis: an overview of the disease and its treatment'.
Journal of the American Pharmaceutical Association, Edyta J. Frackiewicz, Oct 2004
2. The Patient Education Institute, Inc., 1995-2001, www.X-Plain.com
3. 'Endometriose-eine Information für Frauen', europäisches Endometriose Informationszentrum e.V., www.endometriose.de
4. 'Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results?'
L. Kiesel, K.-W. Schweppe, M. Sillem, E. Siebzehrübl, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, Okt. 1996
5. 'Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial', R. Howell, D.K. Edmonds, M. Dowsett, D. Crook, B. Lees, J. C. Stevenson, Fertility and Sterility, 1995
6. 'Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis', Robert L. Barbieri, American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1992
7. 'Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progesterone add-back therapy in the treatment of endometriosis', P. Kiilholma, R. Tuimala, S. Kivinen, M. Korhonen, E. Hagman, Fertility and Sterility, 1995
8. 'Endometriose-medikamentöse Behandlung', Gynäkologie Info gyn9, DIOMed-Aufklärungssystem, 1999
9. „Endokrine Gynaekologie- Einführung in die frauenspezifische Medizin“, Johannes Huber
10. „Endometriosis – Current understanding and management“, edited by Robert W. Shaw, 1995, Blackwell Science Ltd.
11. „Endometriosis - advanced management and surgical treatments“, Camran R. Nezhat, Gary S. Berger, Farr R. Nezhat, Veasy C. Buttram Jr., Ceana H. Nezhat, 1995
12. „Kinderwunschsprechstunde“, Michael Ludwig, Springer Medizin Verlag 2005
13. Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe, 5. Auflage, August 2000, Urban und Fischer
14. „Endokrinologie Reproduktionsmedizin Andrologie“, Christoph Keck, Joseph Neulen, Herman M. Behre, Meinert Breckwoldt, Thieme 2002

15. „Women’s health and disease. Gynecologic and Reproductive Issues“Annual N.Y. Academie of Siences, Edt. By Creatsas, George Moastorakos, George P. Chrousos, Vol. 997, 2003
16. Gyn-praktische Gynäkologie. 7.Deutscher Endometriosekongress, 26.-29.09.2007, Berlin
17. ‚Regulation of human endometrical function; mechanisms relevant to uterine bleeding.‘ HO Critchley, RW Kelly, DT Baird, RM Brenner, Department of reproductive and developmental sciences, University of Edinburgh, Centre for reproductive biology, The Queen’s Medical Research Institute, Edinburgh. 2006
18. ‚Endometriosis; current and future medical therapies.‘ P. Vercellini, E. Somigliani, P. Viganò, A. Abbiati, R. Daguati, PG Crosignani, Mailand, Italien. April 2008
19. ‚Painful menstruation.‘ J. Tzafettas, 2nd department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University, Thessaloniki, Griechenland. Jan 2006
20. ‚limbic associated pelvic pain: a hypothesis to explain the diagnostic relationships and features of patients with chronic pelvic pain.‘ BW Fenton, Summa Health System, Department of Obstetrics and Gynecology, Akron, Ohio, USA. 2007
21. ‚Alternative treatment possibilities of complaints due to endometriosis.‘, J. Wiennand, HR Tinneberg, Frauenklinik Universitätsklinikum Giessen. Juli-Aug 2003
22. ‚Endometriosis‘, A. Carstensen, C. Mundhenke, T. Schollmeyer, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Juli 2007
23. ‚Endurance and contest: women’s narratives of endometrioses.‘ M. Markovic, L. Manderson, N. Warren, School of Psychology, Psychiatry and Psychological Medicine, Monash University, Victoria, Australia. Juli 2008
24. ‚Observation on a therapeutic effect of acupuncture and moxibustion on disorders of myometrial gland.‘ Yan H., Huang XH, Deng GF, Aug 2008
25. ‚Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physicaltherapy.‘ Altern. ther. health Med. Jan-Feb 2008
26. ‚European journal of obstetrics and gynecology and reproductive medicine. Volume 123, Supplement 1 (2005), 9th World Congress on Endometriosis.‘ Maastricht, 14-17. September 2005
27. ‚Endometriosis: an overview of the disease and ist treatment.‘ Edyta J. Frackiewicz, Journal of the American Pharmaceutical Association, Oktober 2003

28. ‚Rotes Fleisch steigert Endometrioserisiko.‘ Fabio Parazzini et al, Universität Milano, veröffentlicht im Fachmagazin Human Reproduction. 2004
29. ‚Gynspectrum 1-2003‘
30. ‚Postoperative Therapie zwischen aktueller Praxis und Evidenz“, Frank Nawroth, Michael Ludwig, Frauenarzt 46 (2005), Nr. 8
31. ‚GnRH-Antagonisten und Add-back-Therapie- Indikationen und Effektivität“, Günther Göretzlehner, Ulf Göretzlehner, Frauenarzt 48 (2007), Nr. 4
32. ‚Endometriose? Was nun-was tun?, Karl-Werner Schweppe, Frauenarzt 44 (2003), Nr. 7
33. ‚„Endometriose. Aktueller Stand von Diagnose und Therapie“, Karl-Werner Schweppe, Frauenarzt 46 (2005), Nr. 5
34. ‚Die drei A der Vaginalaplasie-kein differenzialdiagnostisches Chamäleon“, K. Rall, S. Bruckner, Frauenarzt 48 (2007), Nr. 10
35. Quelle: Geissner E: Die Schmerzempfindungsskala (SES); Handanweisung; Hogrefe – Verlag für Psychologie)
36. Quelle: Bullinger M & Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung; Hogrefe Verlag für Psychologie)

ANHANG

A1 Theorien der Endometriose

- Veränderte Autoimmunität^{1,2,3,11,16}
- Streuung hämatogen/lymphatisch, vgl. Krebs¹¹, z.B. auch in Lunge oder Skelettmuskulatur¹⁰
- Retrograde Menstruation (Transplantations- oder Implantationstheorie) nach J.A. Sampson^{1,2,3,5,10,11,14,15,16}.

Blut, bzw. menstruales Endometrium fließt über die Tuben durch retrograden Transport auch in den Bauchraum. Dies ist eine falsche Zellwanderung, die eine Ausbreitung von Endometriumzellen in der Bauchhöhle ermöglicht. Außerdem kommt es zu einer lymphogenen und hämatogenen Verbreitung. Zellen können sich auch an alten Narben festsetzen^{10,11}. Die Implantationstheorie gilt heute für viele Autoren als die wahrscheinlichste Ursache, obwohl damit nicht alle Aspekte der Krankheit erklärt werden können^{9,10,16}. Molekular-physiologisch ist eine alleinige retrograde Implantationstheorie unwahrscheinlich, da die Endometriumzellen über den TNF- α und IL-6 kurz vor der Menstruation der Apoptose unterworfen werden⁹. Das ektophe Aufrufen eines erneuten Wachstumsprozesses ist eher unwahrscheinlich⁹. Gestützt wird die Theorie des retrograden Transports durch viele experimentelle und klinische Daten. Das Vorkommen des retrograden Transports an sich ist gesichert. Ca. 70-90% aller menstruierenden Frauen haben einen retrograden Blutfluss. Es scheint sich hier um ein physiologisches Phänomen zu handeln (Liu et al., 1986)¹⁰. Bei Frauen mit einem Uterus bicornus mit blind endendem Uterushorn findet man auch bereits in sehr jungen Jahren ausgeprägte Endometriosen¹⁴. Im Menstrualblut kommen vitale Zellen vor (Koninckx et al. 1980)¹⁰. Nachweis von endometrialen Zellen im Tubenlumen und in der Peritonealflüssigkeit (Bartosik et al. 1986). Für den retrograden Transport spricht auch, dass bei Endometriose-Patientinnen der tubouterine Abschnitt hypoton ist. Es stellt sich die Frage, ob dadurch das pure Volumen, oder auch die Gewebeeigenschaften der rückwärts fließenden Menstrualdebris bestimmen, dass bestimmte Patientinnen eine EM entwickeln. Zudem stellt sich die Frage, ob Unterschiede in der peritonealen Abwehr dazu beitragen¹⁰. Das häufige Vorkommen der EM in der Cul-de-sac-Region scheint die Idee von Sampson zu bestätigen, dass die retrograde Menses gravitatorische

Akkumulation, Anheftung und Implantation von lebensfähigen Endometriosezellen bevorzugt in dieser Region bewirkt.

Des Weiteren wird die Refluximplantationstheorie unterstützt durch¹⁰ die Tatsache, dass das Endometrium in der Bauchhöhle dem in situ (im Uterus) vergleichbar ist; die Peritonealzellen, die von der Peritonealflüssigkeit in der Follikelphase unterhalten werden, zu Adhäsion und Proliferation fähig sind; Mädchen, die kongenitale Obstruktionen bzgl. Mensesblut haben, eine hohe Prävalenz aufweisen und dass bei Operationen während der Menses häufig Blut im Bauchraum gesehen wurde. Dies bedeutet, dass bei den meisten, wenn nicht sogar bei allen Frauen also existenzfähige Endometriumzellen durch die Tuben in die Bauchhöhle gelangen.

- Unklar ist, ob die zyklische ovarielle Steroidproduktion für den Erhalt der Endometriose durch direkten Effekt auf das ektopische Endometrium oder durch einen Effekt auf die Unterhaltung der fortdauernden retrograden Menses wichtig ist⁵.
- Iatrogen verschleppte Zellen nach chirurgischem Eingriff/Wunden, auch Sectio^{1,3,5,14,22}.
- Embryologisch bedingte Metaplasie
Da die embryologische Genese eine Differentiation und Migration der Zellen über das posteriore Beckenzoelom-Epithel beinhaltet, könnte das hohe Vorkommen im hinteren Becken auch als ein Beweis für die These der embryologischen Reste von embryologisch gestalteter (patterned) Metaplasie sein. Die fetale Entwicklung des endometrialen Epithels erfolgt aus dem Paramesonephros (Wolf- Gang). Endometriales Stroma und Myometrium entstehen aus undifferenzierten Mesenchymzellen⁹.
- Metaplasietheorie nach R. Meyer^{10,14,16}:
Zellen sind omnipotent, d.h. sie ändern sich. Umwandlung von z.B. Peritonealzellen in einen verwandten Gewebetyp, die embryonal gleichen Ursprungs sind, in diesem Fall Endometriumzellen. Extrauterine Entstehung von Endometrium aus zunächst undifferenzierten Gewebeelementen, also durch Metaplasie aufgrund wiederholter Gewebeirritation und dadurch z.B. hormoneller oder entzündlicher Stimuli (Meyer 1919)^{10,14}. Pluripotente Zölomzellen^{10,14}. Dies würde auch erklären, warum es in seltenen Fällen Endometriose bei Männern gibt.¹⁰ Es herrscht aber auch die Auffassung, dass es keine EM bei Frauen ohne

Uterus (Agenesie der Müllerstrukturen), extrem selten bei Frauen, die nicht menstruieren und kein Vorkommen bei Männern gibt¹⁴. Endometrioseherde sind nicht gleichmäßig über das Peritoneum verteilt, was bei einer Metaplasie zu erwarten wäre. Die Metaplasie kommt v. a. in den Bereichen des kleinen Beckens vor, die von den Tubenenden bestrichen werden (Beckenwände und retrouterin).

- Archimetra-Konzept (Leyendecker et al.). Die Archimetra ist der innere Teil des Uterus (funktionelles und basales Endometrium, subendometriale Muskulatur, Stratum subvaskulare, Archimyometrium). Die zyklische Funktion wird vom Ovar gesteuert. Die Archimetra ist die adulte Form des fetalen, primordialen Uterus, welcher entstanden ist durch die Verschmelzung der Müllergänge. Endometriose- und Adenomyoseherde zeigen vom Prinzip her den gleichen Aufbau wie der primordiale Uterus. De Snoo spricht von einem mikro-primordialen Uterus bei ektopen Läsionen, was dem heutigen Konzept der ektopen Stammzellen entspricht¹⁶
- Natürliche Killerzellen-Theorie für EM¹⁰: Vermutung: Die Endometriumzellen sind natürliche Ziele der NK, dazu gehört auch die Säuberung von ektopem Endometrium in der Peritonealhöhle. Aber: Ist dies Ursache oder Folge der EM? Die Anzahl der NK ist bei EM definitiv vermindert. Nach Resektion des EM-Gewebes kommt es zu einer deutlichen Verminderung der unreifen und Erhöhung der ausgereiften NK-Zellen¹⁰.
- Autoantikörper¹⁰:
Die polyklonale B-Zellenaktivität ist erhöht bei EM. Es gibt vermehrte Autoantikörper gegen spezifisches Gewebe, v. a. Endometrium. Daher besteht die Möglichkeit, dass es sich bei der EM um eine Autoimmunerkrankung handelt. Es ist wohl bekannt, dass die erhöhte B-Zellenanzahl im Serum nicht zu Gewebereaktionen führen muss. Als „Autoimmunerkrankung“ wird eine Erkrankung erst bezeichnet, wenn klinische Symptome mit nachweisbaren Antikörpern zusammen kommen.
- Endometriosis-Disease-Theorie (P.H. Konnickx)¹⁶
- Aromatasekonzept^{16,29}
- Erbllichkeit. Laut manchen Studien gibt es eine familiäre Häufung. Das Risiko ist um das 7fache erhöht bei Frauen, die in der weiblichen Verwandtschaft 1. Grades

Fälle von Endometriose haben (6-9-fach erhöhte Prävalenz bei Töchtern und Schwestern¹⁶⁾^{1,2,3,10,11,15,32}

- Risikofaktoren beinhalten späte Heirat, verringerte Fruchtbarkeit, hoher sozioökonomischer Status¹¹
- Bei jungen Mädchen scheint ein Zusammenhang zwischen obstruktiven und kongenitalen Anomalitäten und dem Auftreten von Endometriose zu bestehen¹¹
- Syndrom des dislozierten, basalen Endometriums (SDBE) bei Hyperperistaltik des Uterus. Heute geht man davon aus, dass die retrograde Peristaltik des Uterus während der Menstruation in Beziehung zur Pathologie steht¹⁶

A2 Differentialdiagnosen

A2-1 Allen-Masters-Syndrom¹⁰

Zirkuläre Peritonealdefekte durch unzureichende Reperitonealisierung über ein Endometrioseimplantat bei Typ II infiltrierender EM.

A2-2 Adenomyosis^{11,16}

Sie wurde 1860 von Rokitansky beschrieben. Seither gibt es wenig Neues für das Verständnis der Adenomyosis. Wie die EM handelt es sich um eine ektopische Präsenz von Endometrium. Das klinische Erscheinungsbild kann mit dem der EM überlappen. Häufig kommen beide Pathologien gemeinsam vor. Sie kommt fokal oder diffus vor. Diffuse Invasion in endometriale Drüsen und/oder Stroma im Myometrium. Oder es gibt umschriebene Tumore aus Endometrium und Muskelgewebe, sog. Adenomyomata. Die diffusen und knotigen Formen der A. können klinisch kaum von Myomen unterschieden werden. Auch die histologische Differenzierung von Endometriose und Adenomyose ist nach wie vor problematisch³⁰.

Möglicher Weise besteht eine genetische Komponente, da es zu familiären Häufungen kommt.

Eine zentrale Bedeutung könnte auch der Hyperöstrogenismus der Archimetra haben¹⁶.

Bei der Laparoskopie findet man einen vergrößerten und vermehrt durchbluteten Uterus.

Traditionelle Behandlungsmethode ist Hysterektomie.

Ca. 60% aller Frauen entwickeln prämenopausal eine Adenomyosis uteri¹⁶.

A2-3 funktionelle Zyste

Differentialdiagnose mittels CA-125 und Steroidhormonen¹⁰.

A3 Therapie

- Expectant management^{10,11,15}:
z.B. auch bei unerfülltem Kinderwunsch
 - coping/Verstehen
 - Sexualität begrenzen/ändern
 - Selbsthilfe wie Wärmekompressen oder heißes Bad
- Schmerzmittel:
Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)^{14,16}: Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle bei der Dysmenorrhoe und sie scheinen auch bei der Pelvipathie eine wesentliche Rolle zu spielen. Cyklooxygenaseinhibitoren (COX-2-Inhibitoren) führen zu signifikanten, rezidivfreien Verbesserungen der Unterbauchschmerzen und der Dyspareunie und wirken nicht kontrazeptiv. Dies ist wichtig bei Kinderwunsch. Schmerzmittel sind meist Aspirin oder Ibuprofen³. Bei einer Minderheit ist eine Indikation einer Opioidtherapie kritisch zu überprüfen¹⁶.
- Gestagen-Intrauterin-Pessar: geringe lokale Hormongabe. Günstig bei Dyspareunie, Dysmenorrhoe, Adenomyose und rektovaginaler Endometriose. Hohe Patientenzufriedenheit bei der Schmerzreduktion¹⁶.
- Hormontherapie^{15,16,18}: Ziel ist die Verkleinerung der Herde, Progressionsprophylaxe, Schmerzreduktion und Verminderung der Rezidivrate. Die ovarielle Steroidgenese wird durch Entzug der ovariellen Östrogene unterdrückt. Es kommt zur Endometriumatrophie und zum Austrocknen der Endometriose³. Die Menstruation soll ausbleiben. Zielorgane sind hier auch die Hypophyse und der Hypothalamus. Gestagenbetonte Ovulationshemmer, Gestagentherapie oder GnRH-Analoga¹³. Es gibt keine dauerhafte medikamentöse Therapie, die sicher genug ist. Danazol und hochdosierte Progesteronbehandlung werden von potentiellen „adverse lipid effects“ begleitet und die Verträglichkeit ist oft schlecht. Alternativ kann man mit GnRH-a und HRT arbeiten⁹. Bei rezidivierender Erkrankung scheint die medikamentöse Therapie günstiger als eine OP, wegen wiederholter Schädigung von Strukturen bei chirurgischen Eingriffen¹⁴.
- operativer Eingriff durch Laparoskopie oder Laparotomie^{3,9,14,15,32}. V. a. bei ausgeprägter Endometriose¹⁵. Ziel ist die Wiederherstellung der normalen Anatomie im kleinen Becken¹⁴. OP-Techniken sind Verdampfung/Verkochung mittels Hochfrequenzstrom oder Laser oder Resektion mittels Skalpell, gefolgt von einer hormonellen Nachbehandlung. Oft kommt es nach Jahren zu Rezidiven. Das

Ziel ist eine möglichst lange Beschwerdefreiheit und die Möglichkeit, Kinder zu kriegen³. Besonders die rektovaginale Endometriose spricht eher wenig auf GnRH-Analoga an, weswegen hier, sowie bei der Blasenendometriose, die operative Resektion bevorzugt wird³⁰. Wird durch operativen Eingriff und Medikamente kein befriedigendes Ergebnis erreicht, bleibt nur die Totalresektion.

- Zusatzbehandlungen¹⁰
- Alternative Heilmethoden zur Aktivierung der Selbstheilungskräfte, wie z.B. Physiotherapie, Ayurveda, Psychotherapie, Homöopathie, Akupunktur, Kräuter^{3,19,21,22,23,24,26}
- Ernährungsumstellung zur Symptomverbesserung²⁶. Rotes Fleisch erhöht z.B. das Endometrioserisiko²⁸.

A3-1 Hormontherapie

A3-1.1 Östrogene und Androgene^{10,11}

Die Behandlungen wurden begonnen in den 1940ern. Gute Erfolge in der Schmerzreduktion, aber große, östrogenbezogene Nebenwirkungen. Es gibt eine Kurzzeittherapie vgl. GnRH-a, oder Langzeit mit Progesteron- bzw. kombinierten Östrogen- Progestin Präparaten^{11,15}.

Die Sulfatasehemmer Danazol, Tibolon und Sterylsulfate können auch im Rahmen einer Add-Back-Behandlung eingesetzt werden, wenn nach Applikation eines GnRH-Antagonisten Entzugsbeschwerden auftreten, die durch den Sulfatasehemmer Steroid gelindert werden⁹.

A3-1.2 Gestagene^{3,10,14,16,32} □

Die pathophysiologische Wirkungsweise von Gestagenen ist nicht eindeutig geklärt. 2 Wirkungsweisen werden diskutiert:

1) v.a. Progesterongabe

Dadurch Hemmung des Endometriumwachstums. Langfristig verringern sich so die Endometrioseherde. Direkter Effekt auf die Implantate durch antiproliferativen Effekt auf Stromazellen. Es kommt zu einer Dezidualisierung der Endometrioseherde, dann

zum Stromaödem, Leukozyteninfiltration und Apoptose. Die Gestagengabe soll intraperitoneale Begleitentzündungen unterdrücken.

Bei hoher Dosierung kommt es zu einer verminderten Eireifung durch Unterdrückung der Ovarialfunktion. Dadurch wird auch die Östrogenbildung unterdrückt und die Menstruation bleibt aus.

Nach einer ca. 6-monatigen, ausreichend hoch dosierten Gabe kommt es zur Schmerzreduzierung und Rückbildung der Herde.

Neuere Ergebnisse legen nahe, dass diese Hypothesen nicht zutreffen, da in den Endometrioseherden im Gegensatz zum Endometrium wesentlich weniger Progesteronrezeptoren vorhanden sind, verschiedene Enzymsysteme nur das uterine Endometrium, nicht aber die Herde verändert, die Sensibilität bei Langzeittherapie vermindert ist, da Gestagene zu einer verminderten Synthese von Gestagenrezeptoren führen und in Tierversuchen bei alleiniger Gestagengabe keine Verminderung der Herde festgestellt wurde.¹⁶ Es wurden auch Versuche angestellt, bei denen Progesteron entzogen oder geblockt wurde, um diese Mechanismen besser zu verstehen¹⁷.

Gestagene scheinen die endometriale Apoptoserate zu erhöhen und die Matrixmetalloproteinasen (MMP) zu hemmen. Letztere sind essentiell für die Implantation und das Wachstum ektopen Endometriums.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Brustempfindlichkeit/Brustspannen, Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention und häufig Durchbruchblutungen¹⁴, Depressionen, Zwischenblutungen, Libidoverlust. Neuere Progesterone haben geringere Nebenwirkungen bei großer Schmerzreduzierung und geringen Kosten.

2) Östrogene und Progesterone¹⁰

Sie werden eingesetzt seit Ende der 1950er, basierend auf den positiven Auswirkungen einer Gravidität auf Endometriose. „Pseudoschwangerschaft“ mit Dezidualisierung, danach Atrophie. Symptomreduktion von 75-89%, aber auch starke Nebenwirkungen s.u. (Danazol)

A3-1.3 Danazol^{3,10,16}

Danazol ist ein künstliches Hormon, das in den frühen 1960ern synthetisiert wurde. In den 70er Jahren war Danazol der Goldstandard. Es ist testosteronähnlich, da es eine hohe Affinität zu Testosteronrezeptoren besitzt (Abkömmling des 17 α -Ethinyltestosterons)¹⁴. 1976 hat man einen progestinähnlichen Effekt auf das menschliche Endometrium nachgewiesen¹⁰. Aufgrund seiner Nebenwirkungen wurde sein Status als meistgebrauchte Medikament in der Endometriosetherapie inzwischen zugunsten der GnRH-Analoga, die deutlich weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit haben, aufgegeben¹⁶.

Danazol tritt in Interaktion mit intrazellulären Steroidrezeptoren, Enzymen der Steroidgenese und zirkulierenden steroidbindenden Hormonen. Es führt zu einer verminderten FSH- und LH-Ausschüttung. In Folge kommt es zur Suppression der Produktion von Östrogen und Progesteron in den Ovarien. Die Herde trocknen aus. Substantielle Rückbildung der Herde¹⁴.

Es kommt bei längerer Einnahme zur sekundären Amenorrhoe¹⁴.

Das Danazol verdrängt auch das körpereigene Testosteron aus seiner Bindung an Eiweiß im Blut. So steigt der Spiegel des freien Testosterons im Blut, was eine weitere Wirkung auf die Austrocknung der Endometrioseherde hat.

Insgesamt kreiert es ein hypoöstrogenes und hyperandrogenes Umfeld und reduziert die ovarielle Produktion von Östrogenen durch Inhibition der ovariellen Steroidgenese. Weiterhin wird vermutet, dass es einen Einfluss auf die Pathophysiologie der EM hat, da

Danazol bekanntermaßen eine klinische Verbesserung autoimmuner Konditionen bewirkt. Es hat einen immunsuppressiven Effekt auf die makrophagenabhängige T-Zellen- Proliferation, ähnlich wie Glukokortikoide. In einer Studie stellte man bei einer Danazol Therapie mit GnRH -Antagonisten fest, dass die Immunglobuline IgG, IgM und IgA sich signifikant verringerten¹⁰.

Bei einer Gabe von 600mg/d über 6 Monate lassen die endometriosebedingten Schmerzen nach und die Herde gehen zurück. Weniger effektiv erweist sich die Gabe von Danazol bei Dyspareunie und Pelvic Pain. Vermutlich sind diese Probleme mehr durch Adhäsionen und Narbenbildung bedingt.

Nebenwirkungen¹⁴:

Ein erhöhter Testosteronspiegel führt zu Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention, Akne, Hirsutismus, Stimmveränderungen (scheint irreversibel!), Muskelkrämpfe, ölige Haut (Seborrhöe).

Vermindertes Östrogen führt zu Stimmungsschwankungen, Hitzewallungen, Libidoverlust und zum Ausbleiben der Periode.

Außerdem verändert es den Level von Lipoproteinen im Blut, vermindert HDL, erhöht LDL. Dies ist zwar reversibel, scheint aber doch das Arteriosklerose und Herzinfarkttrisiko zu erhöhen.

Danazol kann man auch vaginal anwenden, wodurch die Leberbelastung sinkt, im Genitalbereich aber trotzdem eine hohe Konzentration möglich ist⁹.

Die Gabe von Danazol wird heute in Frage gestellt³⁰.

A3-1.4 GnRH-Analoga^{4,5,7,10,14,16,31,32}

Diese stellen z.Zt. die Standardmedikamentation dar und werden seit über 30 Jahren eingesetzt. Es kommt zum kompletten Östrogenentzug.

GnRH ist ein Decapeptid, das die hypophysäre Synthese und Ausschüttung von LH und FSH kontrolliert. Der intrazelluläre Weg für die Stimulation ist Rezeptor-vermittelt und abhängig von Calcium. Es wurde 1971 identifiziert. Da GnRH eine sehr kurze Halbwertszeit von nur 3,5 Min hat, hat man Analoge mit verlängerter Halbwertszeit entwickelt (3-5 Std.).

Die physiologische Gonadotropinfunktion hängt von der pulsierenden Stimulation des hypothalamischen GnRH ca. alle 90 Min ab.

Die Gabe erfolgt durch Nasenspray (Buserelin) oder durch Spritzen (1x/Monat oder 3-Monats-Depot).

(Goserelin, Nafarelin).

Sie unterbinden die Wirkung des GnRH aus der Hypophyse durch Downregulierung der Steroidhormone aus den Ovarien oder Desensibilisierung der hypophysären GnRH-Rezeptoren.

Dadurch lässt die LH- und FSH-Produktion nach und die gonade Steroidhormonproduktion in den Ovarien wird vermindert.

Nach ca. 2-3 Wochen vermindert sich die Östrogenproduktion bis zu einem postmenopausalen Niveau. Entsprechend sind auch die Nebenwirkungen. Durch den Östrogenentzug trocknen die Endometrioseherde aus. Nach einer GnRH- Therapie ist die Vaskularisation durch die Reduktion der Kapillaren signifikant verringert¹⁰.

Progesteron bleibt auf so niedrigem Niveau erhalten, dass es anovulatorisch bleibt. Ovariell, frei zirkulierendes Testosteron wird vermindert, aber die Nebennierenproduktion von Androgenen wird nicht betroffen. (Im Gegensatz dazu erhöhen Danazol und Gestrinone freies Testosteron). Auch andere endokrine Funktionen, z.B. der Thyroidea, sind unverändert.

Gestrinon ist auch ein Steroid wie Danazol, wirkt kontrazeptiv, hat schwache Progestin- und ausgeprägte Antiprogesteronaktivität. Es führt zu Degeneration und Regression der endometrialen Implantate. Schmerzreduktion um über 90%. Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe, Ödeme, Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Alopecia, Brustrückgang¹⁰.

Während des 1. Spritzenzyklus kommt es zu Hormonentzugsblutungen, danach bleibt die Menstruation meist ganz aus.

Nach 2-6 Monaten sind die subjektiven Beschwerden, v.a. Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Pelvic Pain, deutlich vermindert und die Herde haben sich zurück gebildet.

Peritoneale und oberflächliche ovariale EM-Läsionen sprechen extrem gut auf GnRH-A an.

Tiefe EM an Blase oder Rectum dagegen reagieren zwar bzgl. der Symptome gut während der Gabe von GnRH-a. Diese kehren aber nach Absetzen sehr schnell zurück. Dito bei Herden, die größer als 3 cm sind.

GnRH-Analoga werden nicht länger als 6 Monate gegeben, da sie zu Knochenverlust führen.

Andere Autoren sprechen von 12 Monaten¹⁴. Der Knochendichteverlust im Bereich der Lendenwirbelsäule wird mit 3,2% bei 6 Monaten und 6,3% bei neunmonatiger Gabe von GnRH-Analoga angegeben³¹.

Der Verlust der Knochenmasse durch den verminderten Östrogenspiegel kommt zustande durch:

- verminderter Östrogenlevel führt zur Reduktion der Calcitoninsekretion der Nebenschilddrüse und damit einer Verminderung des Calciums im Knochen. Parathormon ist dadurch aktiver und steigert die Knochenresorption.
- Durch Östrogenverminderung sinkt die östrogenstimulierte Osteoblastenaktivität, aber die Knochenresorption steigt an.
- Östrogen führt zur verringerten Konversion von Vitamin D, wodurch Calcium weniger aus dem Darm aufgenommen wird.

Nebenwirkungen^{5,10,16,31}.

Bei langzeitgabe kommt es zu erheblichen Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen bei Kurzzeitgaben jedoch sind vernachlässigbar. Der Östrogenspiegel sinkt ähnlich wie postmenopausal. So kommt es zu den typischen postmenopausalen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und trockener Vagina.

Ca. 2-3 Monate nach der Therapie setzt der normale Zyklus wieder ein.

Auch nach 12 Monaten hatten die Pat noch deutliche Verbesserungen der Symptome. Die Rezidivrate ist sehr hoch: Angaben zwischen 8% nach 6 Monaten und 50% nach 1 Jahr¹⁴. Daher folgt eine Weiterbehandlung mit Gestagenen oder gestagenbetonten Kombipräparaten¹⁴.

Der aktuellen Datenlage zufolge ist die drei- bis sechsmonatige GnRH-Analoga-Gabe nur noch bei nachfolgend geplanter Insemination bzw. IVF gerechtfertigt, da Nebenwirkungen und Kosten die GnRh-Analoga-Therapie nach heutigem Wissen nicht mehr rechtfertigen.³⁰

A3-1.5 Add-back-Schemata^{4,6,7,10,14,16,31,33}.

HRT = Hormone replacement therapy. Einsatz unterschiedlicher Steroidhormone (Östrogene, Gestagene, Danazol) einzeln oder in Kombination.

Es gibt verschiedene Studien, die unterschiedliche Zeitpunkte der Gabe vorschlagen:

- Sofort, also parallel zu den GnRH-Analoga
- wenn GnRH-Analoga länger als 6 Monate gegeben werden
- bei einer Wiederholungstherapie.

Trotz verschiedenster Kombinationsversuche konnte noch keine optimale Kombination gefunden werden.

Die durch den Östrogenentzug bedingten Symptome (s. o.) und die Demineralisierung des Knochens sollen dadurch vermindert und somit eine längere Behandlungsdauer erreicht werden^{4,7,31}. Die Entmineralisierung kann aber nicht komplett verhindert werden- laut manchen Studien sogar nur um 2-5%¹⁰.

Bei der HRT werden Gestagene oder niedrig dosierte Gestagen-Östrogen-Kombinationen gegeben, die den Effekt der GnRH-a- Therapie bezüglich der Endometriose jedoch nicht beeinträchtigen^{4,5,10}.

Beginnt man die HRT bereits in den ersten 3 Monaten der GnRH-A Therapie, verringert sich die Wirksamkeit der GnRH-Analoga und die Schrumpfung des Gewebes ist geringer.

Der Knochenabbau in den ersten 6 Monaten macht aber in der Regel keine Probleme⁴.

Nach Absetzen der Therapie regeneriert sich der meist Knochen wieder⁴. Dies geschieht allerdings nicht vollständig⁵. Die Regeneration der Knochen verbessert sich bei Gabe von HRT im Rahmen der GnRH-Analoga- Therapie.

Es gibt Hinweise, dass es nach der Therapie mit GnRH-Analoga (ohne HRT) zu irreversiblen ungünstigen Effekten bezüglich der Mikrostruktur der Knochen und mit zunehmendem Alter zu erhöhter Bruchgefahr kommt^{4,5}.

Laut verschiedenen Studien wirkt Danazol in der Symptomreduzierung mindestens ebenso effektiv wie GnRH-Analoga⁷. Die Nebenwirkungen sind jedoch unterschiedlich¹⁴, wobei subjektive Nebenwirkungen drastisch reduziert werden¹⁶. Verminderung der Herdgröße bei beiden Ansätzen um ca. 50%¹⁴.

Bei symptomatischer Behandlung nach Schweppe 2003 kommt es bei Danazol und GnRH-A-Therapie relativ schnelle Linderung, aber 100 % Rezidive nach 12 Monaten^{10,12,15}, bzw. 28% nach 2 Jahren und 53% nach 5 Jahren³¹.

Laut Bung et al 2003 kein Unterschied in Rezidivrate nach Laparoskopie zwischen mit/ohne hormoneller Nachbehandlung. *Wenn* Graviditäten nach der Behandlung eintraten, *dann* von 62% innerhalb der ersten 6 Monate. Kumulative Schwangerschaftsrate war 50% im ersten Jahr¹² (76% im ersten Jahr, 24% im

zweiten¹⁵), v. a. bei leichteren Fällen¹⁵. Es gibt Aussagen, dass eine hormonelle Anschlussbehandlung die Schwangerschaftsrate erhöht¹². Genauso gibt es aber auch Studien, die keine Verbesserung der Schwangerschaft durch Medikamentengabe feststellten¹⁸.

Da die Add- back HRT die Wirksamkeit der GnRH –a Therapie nicht reduziert, stellt sich die Frage, in wie weit eine Beziehung besteht zwischen der Erhaltung von Endometrioseläsionen und der zirkulierenden Menge von Ovarialsteroiden^{5 (S.479)}. Traditionell geht man davon aus, dass die Endometriose östrogenabhängig ist. Also wird durch den Entzug von Sexualhormonen die Endometriose vermindert. Dies bildet auch die Basis für die GnRH- Therapie.

Aber:

Experimente legen nahe, dass die Endometriose nicht in gleich bleibender Art und Weise auf die Stimulation durch Ovarialhormone reagiert. Die Ovarialhormone sind nötig, um die Endometriose zu unterhalten, aber nicht um das ektopische Endometrium irgendwo einzupflanzen.

Therapien mit z.B. Danazol unterdrücken die ovariäre Steroidproduktion, aber produzieren keine deutliche Hypoösträmie wie bei der GnRH-a Therapie. Der Effekt muss also vermutlich vermittelt werden durch einen direkten unterdrückenden Effekt auf das Endometriumgewebe und wahrscheinlich auch, neben der Reduzierung des zirkulierenden Östrogens, auf die immunsuppressive Aktion.

GnRH-a scheinen keinen direkten Effekt auf das Endometrium zu haben.

Man hat herausgefunden, dass eine Hypoöstremie ohne direkten Effekt auf das Endometrium ist. Sie ist für die Unterdrückung der Endometriose nicht erforderlich.

A3-1.6 experimentelle Medikamente^{16,32}

Durch Forschung und klinische Studien gibt es auch neue Therapieansätze. Dazu gehören Aromatasehemmer, Tibolon, TGF β , COX-2-Hemmer, etc., wobei z.B. die Einsätze von Aromatasehemmern und Tibolon allerdings noch nicht ausreichend evaluiert sind.

Die endokrine Therapie muss je nach Herden unterschieden werden.

Typische rote Herde werden v. a. antiangiogenetisch behandelt. Zudem muss die Schwankung der mensuellen Hormonkonzentration mittels GnRH-Analoga ausgeschaltet werden, da die Steroidfluktuation der Ovarialhormone Einfluss auf die Angiogenese hat.

Noch ist nicht klar, ob ein Ausgleich der Steroid-Schwankungen schon ausreichend sein würde, da die Schwankungen eine Induktion für die unterschiedliche Expression von Adhäsionsproteinen und Metalloproteinasen ist. Dies wiederum ist Voraussetzung für die Angiogenese.

Werden beim Übergang der schwarzen zur weißen Endometriose hohe Depots von Steroidhormonen appliziert, wird dadurch die vermutlich heilende Wirkung der Makrophagen unterdrückt.

Hochdosierte Gestagene (= Zytokinsuppressiv) oder auch androgene Verbindungen, die zur Endometriosebehandlung partiell eingesetzt werden, sind fragliche Mittel der Wahl in *diesem* Stadium.

Bei aktiver roter Endometriose wird durch ein Steroiddepot die Zyklizität der ovariellen Steroide aufgehoben. Zudem geht durch das Vermindern der Proteasen- und Integrinexpression die Angiogenese zurück.

Hohe Gaben von Gestagenen werden als begünstigende Faktoren bei der Entstehung von Mammakarzinomen diskutiert und müssen daher kritisch betrachtet werden³⁰.

In der ruhigen Endometriosephase ist aber unsicher, ob die mononukleären Zellen ruhig gestellt werden sollen.

Es gibt einzelne Berichte, dass ein Progesterondefizit zu einem Wiederaufflackern der weißen Endometrioseherde kommen kann indem durch das Progesterondefizit Zytokine und Metalloproteinasen nicht mehr inhibiert werden und so weiße in rote Herde umgewandelt werden.

Dieses vorgestellte Konzept ist noch nicht die Standardtherapie. Es zeigt aber, dass stereotype Standardbehandlungen überholt sind.

A3-2 Zusatzbehandlungen¹⁰

Das am schwierigsten zu behandelnde Symptom bei EM ist immer wieder der Schmerz, v.a. der zentrale tiefer Beckenschmerz, der bedingt ist durch Infiltrationen im posterioren Cul-de-sac, Ligg Uterosacralia, Rückwand des Uterus, mediale Aspekte des Lig Latum und die angrenzende seitliche Beckenwand.

Die Schmerzen tauchen bei Infiltration in das subperitoneale fibromuskuläre Gewebe, in dem sich viele Nervenfasern konzentrieren. (Innervation siehe Anhang)

Ca. 1/3 aller Patientinnen haben Läsionen, die tiefer als 4mm sind. Tiefe Erkrankung betrifft im Normalfall den Douglasraum (55%), Ligg Uterosacralia (34%), uterovesiculäre Falte (11%).

Sehr tiefe Läsionen (10mm und mehr) findet man nur bei Frauen mit disabling pain, oberflächlichere Herde kommen mehr bei Unfruchtbarkeit und ersten Beschwerden vor.

Anhaltende/wiederkehrende Schmerzen können von tiefen Herden im fibromuskulären Gewebe oder Narben von vorhergehenden Operationen herrühren. So werden bis zu 50% ein 2. Mal operiert.

So wählt man häufig operative Erweiterungsbehandlungen, von denen 3 besondere Beachtung verdienen, da sie mit Erfolg (Schmerzreduktion) angewendet werden:

A3-2.1 LUNA = laparoscopic uterine nerve ablation¹⁰

Erstmals 1915, dann 1955 wegen Dysmenorrhoe angewandt mit einer 70%igen Schmerzreduzierung.

So wird diese Technik auch v. a. bei Dysmenorrhoe auch ohne Endometriose angewandt. Daten bezüglich des Erfolgs bei EM zeigen sehr unterschiedliche Resultate.

Die Schmerzimpulse von Uterus, Cervix und proximalen Tuben laufen über Plexus uterinus zu paracervicalem Plexus von Frankenhauser an der Basis der Ligg uterosacralia, dann durch diese durch zum inferioren und superioren Plexus hypogastricus. Durchtrennung von Teilen der Ligg uterosacralia führt also auch zur Durchtrennung der uterinen Nerven.

A3-2.2 PSN = presacral neurectomy^{10,14,15}

Wurde bereits um 1800 als Behandlung bei schwerer Dysmenorrhoe angewandt. Resektion oder Zerstörung von Endometriomas oder Endometrioseherden kann in einem hohen Prozentsatz der Fälle die Schmerzen beseitigen. Persistierende zentrale Schmerzen bei Endometriose, bei denen konservative Maßnahmen versagt haben, sprechen gut auf PSN an. Die präsakralen Nerven müssen hierfür aber komplett entfernt werden. Bleiben Teile des Plexus Hypogastricus sup. erhalten, versagt diese Technik.

Bei tiefer infiltrierender Endometriose liegen die Erfolgsquoten bzgl. der Schmerzreduzierung bei ca. 50%. Bei AFS III und IV hatten 88% der Studienteilnehmerinnen eine entscheidende Schmerzminderung.

A3-2.3 Uterussuspension

Laparoskopie/-tomie. Dadurch möchte man Einschluss der Ovarien und Tuben im post cul-de-sac und Adhäsionen vermeiden. Besonders wichtige Prozedur bei Retroflexio uteri. Weitere Indikationen: Erkrankung im post. cul-de-sac oder hintere Uteruswand oder entblößte Peritonealoberfläche im hinteren Becken als Resultat einer konservativen OP-Prozedur.

Es wird inzwischen auch die Pathophysiologie eines limbisch assoziierten Beckenschmerzes erforscht. Dazu gehören auch Themen wie sexueller Missbrauch, multiple Schmerzgeschehen, minimale pathologische Veränderungen der betroffenen Organe und paradoxe therapeutische Effekte. Die Hypothese beruht auf den verbesserten Erkenntnissen über Schmerzweiterleitung ins ZNS²⁰.

Weitere Möglichkeiten sind:

A3-2.4 Hysterektomie bzw. Total-OP¹¹

Eine der am häufigsten ausgeführten OPs im Rahmen der Endometriose. 75% abdominal.

Prävention von post- OP- Adhäsionen¹¹

Peritoneale Adhäsionen können Obstipation, Beckenschmerz und Unfruchtbarkeit bewirken.

Der Zusammenhang zwischen Adhäsionen und Unfruchtbarkeit ist seit 1979 von Caspi et al. etabliert.

Gewebetraumen durch Infektion, Endometriose oder OP führen zu immunologischen Verteidigungen, die sofort zu Formation fibrinöser Anheftung angrenzender Strukturen, die den Peritonealdefekt bedecken.

Normale fibrinolytische Aktivität führt innerhalb von 72 bis 96 Stunden nach Verletzung zu einer Lyse dieser Anheftungen. Parallel dazu arbeiten BG-Zellen an der Reparatur des Mesothels. 5 Tage nach Verletzung bedeckt 1-schichtiges Mesothel die Wunde. Es ersetzt das Fibrinexudat.

Ist diese fibrinolytische Aktivität unterdrückt, migrieren und proliferieren Fibroblasten, die dann fibröse Adhäsionen mit Collageneinlagerungen und Gefäßproliferation machen.

Selbst bei mikroskopischen OP-Techniken finden sich noch 37-72% Adhäsionen post-OP. Laser scheinen hierbei keine deutlichen Vorteile vor anderen OP-Techniken zu bringen.

Adhäsio lysen werden am besten mittels Laparoskopie durchgeführt.

A4 Infertilität

Trotz vieler Studien herrschen noch immer Zweifel, ob eine kausale Beziehung zwischen Endometriose und Unfruchtbarkeit besteht, die nicht durch ovarielle oder tubäre Schädigung bedingt ist. Möglich sind Behinderungen des tuboovariellen Kontakts durch Adhäsionen oder Tubenverschluss durch Herde¹⁴. Studien bzgl. Unfruchtbarkeit bei leichter Endometriose legen die Vermutung nahe.

Ein Bezug zwischen EM und Infertilität ist allgemein bekannt, obwohl es keine verlässlichen Zahlen dafür gibt. Man geht von ca. 30-40% bei EM aus (Rubin 1933/Kistner). (Unfruchtbarkeitsrate normal ca. 15%).

Der Bezug zwischen Subfertilität und EM ist nicht groß. Eine Verminderung der normalen monatlichen Fruchtbarkeitsrate ist höchstwahrscheinlich durch Alter und Dauer der Infertilität begründet¹⁰.

Es gibt allerdings auch die Ansicht, dass die Empfängnis bei Frauen mit leichter EM genauso hoch ist wie bei Frauen ohne EM (ca. 30%)¹⁰.

Durch Störung der gerichteten uterinen Peristaltik (Transport der Spermien Richtung dominanten Follikel) durch Dysperistalsis (um 150-200 % erhöhte Peristaltik, Leyendecker et al 1996) und Störung der kontrollierten Zilienaktivität (verlangsamt) in den Tuben herrscht eine Konzeptionsstörung durch Endometriose per se. Dies führt zu einem gestörten ‚Ovum-Pick up‘- Mechanismus¹⁶. Der veränderte Tubentransport scheint durch eine erhöhte Konzentration intraabdominaler Prostaglandine bedingt zu sein¹⁰. Zudem ist die Qualität der Eizellen vermindert. Unverändert scheint aber die Implantationsfähigkeit der Eizellen zu sein^{12,16}.

Durch die Hyper- bzw. Dysperistaltik und das vermehrte Auftreten von Makrophagen könnte es aber auch zu einem Zusammenbruch des Spermientransports kommen^{16,29}. Neben den sichtbaren Faktoren muss es aber noch andere Gründe für die endometrioseassoziierte Sterilität geben, da Frauen im I. und II. Stadium nach Acosta zu 63% auch steril sind (Schweppe 1984)¹⁴.

Durch Entzündungen bedingte Veränderungen der Peritonealflüssigkeit werden v. a. bei leichten Formen der EM als Grund für ungeklärte Infertilität in Erwägung gezogen. Bei offenen Tuben herrscht eine normal hohe Makrophagenkonzentration während der Menses, danach langsam wieder abnehmend. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch retrograde Menses¹⁰.

Die zyklische Aktivierung der Makrophagen scheint bei EM-Patientinnen verstärkt zu sein, vermutlich bedingt durch Irritation durch retrograde Menses oder blutende ektople Implantate, die die Makrophagen anziehen und eine Differenzierung induzieren¹⁰. Auch die Gesamtmakrophagenanzahl ist bei EM- Patientinnen mit Infertilität erhöht im Vergleich zu Infertilitätspatientinnen ohne EM¹⁰.

Bei schwerer Endometriose mit strukturellem Schaden dagegen steht der kausale Zusammenhang mit Infertilität außer Frage. Durch Narben und Adhäsionen kommt es zu Beckentorsionen und frozen pelvis und damit zu mechanischen Störungen der Fruchtbarkeit. Eisprung und Transport sind eingeschränkt^{10,16}.

Bei infertilen Frauen mit schwerer Pelvisendometriose und Strukturschäden wurden Schwangerschaftsraten nach operativer Therapie bis zu 50% erreicht. Hierbei wurden Adhäsionen gelöst und Tuben und Ovarien mobilisiert¹⁰. Auch eine manuelle Physiotherapie mit Ziel der Mobilisierung der Tuben verbesserte die Schwangerschaftsrate²⁵.

Endokrine Abnormalitäten¹⁰:

Follikulogenese bei der Majorität der EM-Patientinnen normal.

Ovarielle Defekte reichen laut verschiedener Studien von Normalität bis Defekte bei ca. 10% der Frauen. Es wird diskutiert, dass dies durch die Adhäsionen, nicht durch die endokrine Abnormalität bedingt ist.

Störungen der Lutealphase: abnorme Reaktionen des Endometriums auf Progesteron.

Hyperprolaktinämie: Patientinnen mit schwerer EM haben einen erhöhten Plasmaprolaktinwert. Dies kann eine Rolle bei Infertilität spielen.

Es wurde behauptet, dass die Autoimmunreaktion durch ektopische Endometriumimplantate¹⁰ zu misslungenen Implantationen führt, was aber widersprüchliche Evidenz zeigt, da antiendometriale Antikörper zwar häufiger im Serum und der Peritonealflüssigkeit bei unfruchtbaren als bei fruchtbaren Frauen gefunden werden, aber auch bei anderen gynäkologischen Bedingungen vorkommen. Man fand keinen Zusammenhang zwischen Schwere der EM und dem Level der Antikörper¹⁰.

In wie weit die Entzündung und Infertilität zusammen hängen, muss noch geklärt werden¹⁰.

Zudem gibt es keine Unterschiede in der Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI-Programmen zwischen Frauen mit und ohne EM²⁶. Somit ist eine Autoimmunreaktion bei EM nicht kausal nachweisbar!

Es gibt auch keine Hinweise auf erhöhte Abortraten bei EM-Patientinnen^{10,16}.

Allerdings kommt es zu einer EM-Risikosteigerung bei induzierten und spontanen Aborten^{16,26}.

Dmowski et al fanden allerdings 2002, dass bei Endometriosepatientinnen nach Behandlung bei Insemination ca. 40%, bei IVF ca. 70% kumulative Schwangerschaftsrate haben¹².

Peritoneale Umgebung:

Unterschiedliche Ansichten herrschen bezüglich der Beteiligung der Peritonealmakrophagen.

Einige Autoren halten es bisher für nicht geklärt, ob und wann eine Endometriose die Aktivität der Peritonealmakrophagen steigert, obwohl es laut ihrer Erkenntnis deutliche Hinweise darauf gibt. Unter normalen Umständen findet man einige Millionen Leukozyten in der Bauchhöhle fertiler Frauen, wovon ca. 85-95% Makrophagen sind. Die höchste Anzahl findet man während der Menses. Bei EM-Frauen fand man, meist zyklusabhängig, eine erhöhte Konzentration und/oder Menge von Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit. Diese stark erhöhte entzündliche Abwehrreaktion im Peritoneum könnte auch die Empfängnis stören¹⁰.

Andere Autoren konstatieren, dass ektopes Endometriumgewebe im Becken einen antiogenischen Stimulus unterhält und zu entzündlichen Veränderungen in der Peritonealflüssigkeit führt. Dadurch ist die Menge der Peritonealflüssigkeit, die Makrophagenanzahl und-aktivität, die Zytokine und die Prostaglandine erhöht^{10,15}.

Man vermutet, dass die aktivierten Makrophagen einen zytotoxischen Effekt auf Spermien, Oozyten und Embryos haben¹⁶. Die Interaktion zwischen Sperma und Oozyt ist vermindert: Spermien dringen in Peritonealflüssigkeit von EM-Patientinnen weniger häufig in Oozyten ein, bzw. vermindern die Motilität und Geschwindigkeit der Spermien. Zusätzlich wurde eine erhöhte Spermienphagozytose bei Endometriosefrauen nachgewiesen. Nach medikamentöser Behandlung der EM wurde die Toxizität für Embryos verringert.

Interleukin 1, verantwortlich für die intraperitoneale Stimulation der Synthese von aktiven Substanzen wie Makrophagen, endometriotischen Ablagerungen und Entzündungszellen, ist bei EM-Frauen erhöht.

Prostanoidkonzentration dagegen ist nicht immer erhöht.

Es gibt keine direkte Bestätigung der Hypothese, dass durch erhöhten Prostaglandinspiegel bei EM-Frauen die Infertilität erhöht wird. Dies beruht auf der Vermutung, dass Prostaglandin die Tubenmotilität verstärkt und dadurch den Transport der Gamete beschleunigt.

Desweiteren gibt es Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass es biochemisch eventuell durch eine veränderte Peritonealflüssigkeit zur Infertilität kommt. Morcos et al. 1985 fanden bei Proben von EM-Frauen eine größere Toxizität auf Mausembryonen im 2-Zell-Stadium und eine deutliche Abnahme der Spermienaktivität.

Man fand auch ein vermehrtes Volumen der Flüssigkeit, v.a. nach der Ovulation. Besonders in der Lutealphase scheinen einzelne Prostanoid, v.a. die Metabolite von Thromboxan A_2 und Prostacyclin: Thromboxan B_2 (TXB_2) und 6-Ketoprostaglandin $F_{1\alpha}$ ($6-k-PGF_{1\alpha}$) konzentrierter und erhöhter zu sein. Auch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) und Prostaglandin E_2 (PGE_2) fand man z. T. erhöht^{14,19}.

Bei EM-Pat findet man auch eine erhöhte Konzentration von 2 Proteinen: saure Phosphatase und neutrale Protease. Eine erhöhte saure Phosphatase Expression bedeutet vergrößerte Makrophagen.

Wahrscheinlich sind diese Makrophagen aktiver, was entweder bedeutet mehr Phagozytose der Gameten oder Freisetzung von aktiven Verbindungen in die Peritonealflüssigkeit¹⁰.

Es kommt auch zur erhöhten Phagozytose von Spermatozoen und präimplantierten Embryonen¹⁰.

Auch periphere Monozyten waren aktiver, Erythrophagozytose erhöht. Makrophagen sind auch hier in erweitertem Stadium der Differentiation¹⁰.

Es scheint einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Volumen der Peritonealflüssigkeit und Unfruchtbarkeit zu geben, nicht aber zu der Anzahl der Peritonealzellen¹⁰.

Retrograde Menses könnte evtl. mehr stören als leichte Formen der EM, da sie ursächlich sein könnte¹⁰.

Die Fertilität ist signifikant erhöht post- OP¹⁴.

A5 Innervation¹⁰

Die Innervation der gynäkologischen Organe ist rein autonom. Es gibt sensorische und motorische Fasern, sowohl adrenerg, als auch cholinerg. Die viszerale Äste kommen von weiter oben, deszendieren und bilden viszerale Plexus. (Siehe Anhang)

A5-1 Orthosympathikus

T5 – L1 > Plexus coeliacus > Plexus aorticus/mesentericus > retroperitoneal unterhalb der Aortengabel, um dort Plexus hypogastricus sup. vor dem Promotorium zu bilden (Man nannte das früher prä-sacral, es ist aber eher prälumbal). Von da kommen die 2 hypogastrischen Nerven, die zu den 2 Plexus hypogastricus inf. (Pelvis plexus) in der seitlichen Beckenwand gehen. Sie liegen neben der Ampulla recti rechts und links und reichen nach anterior bis zu den Ligg Uterosacralia und Latum und oberhalb der transversalen Cervixligamente (auch bekannt als Lee-Frankenhauser Plexus/Plexus uterovaginalis).

A5-2 Parasympathikus

Von S2-5 in den Plexus hypogastricus inf. Die Nerven tragen wahrscheinlich die Sensorik der Zervix und dem unteren Uterusanteil, was bei Entzündung/Trauma dieser Regio zu ausstrahlenden Schmerzen im unteren Rücken führt. Der Plexus besteht aus myelinisierten und unmyelinisierten Nerven mit parazervikalen und anderen Ganglien, und ist ca. 5 cm a-p, 2 cm sup- inf. groß. Er enthält sympathische und parasympathische Nerven aller Beckenorgane. Die Fasern für Blase und Darm gehen durch die parazervikalen Ganglien in der Basis der Ligg. latum.

A5-3 Innervation des Uterus

V. a. aus dem uterovaginalem Plexus. Der Fundus bekommt auch Fasern von Nerven, die die ovariellen Gefäße begleiten.

Schmerz aus der Zervixregio geht über die Nn. splanchnici aus dem Becken und wird weitergeleitet zur sakralen Regio. Dort wird es als lower back pain empfunden.

Dysmenorrhoe und Wehen werden via sympathische Fasern zu T10-T11 gebracht und in diesen Dermatomen gespürt (periumbilical!). Um uterine Sensationen auszuschalten, muss man also eine Transsektion oberhalb von T10 machen oder alle uterinen Nerven im Plexus hypogastricus durchtrennen. Trotzdem laufen Wehen normal ab!

A5-4 Innervation Ovar

Sympathische Innervation via Blutgefäße der Ovarien, von T10 und T11 medullär, entsprechend Schmerzen in den Dermatomen, s. o. (periumbilical, genau wie bei Schmerzen von inneren Organen).

Weniger parasympathische Fasern, kommend aus dem Plexus hypogastricus inferior.

A5-5 Innervation Tuben

Im Gegensatz zu Ovar und Uterus spüren Tuben Hitze, Distension, Kompression und Schnitte. Die Nerven kommen z. T. vom ovariellen Plexus via Ovararterien und z.T. via uterovaginalen Plexus. Wurzeln T10-11.

A5-6 Innervation Vagina

Der obere Anteil wird versorgt vom Plexus uterovaginalis, also Plexus hypogastricus inf. und Nn. splanchnici pelvis.

A5-7 Nozizeption

Reaktion auf mechanischen Reiz durch Zug, thermischen Stimulus oder chemische Substanzen (Serotonin, Bradykinin, Prostaglandine, Substanz P). Verschaltung segmental in der grauen Substanz des Hinterhorns. Verschaltung zum kontralateralen Tractus spinothalamicus zur Formatio reticularis und zu den thalamischen Kernen, von da weiter zum somatischen Kortex (hier Wahrnehmung).

Nozizeptive Information wird auch an das limbische System (verantwortlich für effektive und motivierte Komponenten des Schmerzverhaltens) und die Basalganglien

und das Zerebellum (sind verantwortlich für motorische Aktivität oder Programmierung, die sich auf den Schmerz bezieht) weitergeleitet. Außerdem auch an den Hypothalamus, der die Ausschüttung von Hypophysenhormonen steuert und an den Hirnstamm, was Veränderungen in der Durchblutung und Atmung als Antwort auf Schmerzen zur Folge hat.

2 Arten:

- Verbindung zu A-Delta-Fasern, myelinisiert, kleiner Durchmesser (= Gruppe III Afferenzen), mechanosensitiv. Sitzen v.a. in der Haut, parietalem Peritoneum und Muskeln. Stimulation führt zu scharfem, punktuellen Schmerz mit schneller Leitung.
- Verbindung zu C-Fasern, nicht myelinisiert, großer Durchmesser (= Gruppe IV Afferenzen), polymodal. Weiter gestreut, v.a. in den Viscera, tiefen Muskeln und Peritoneum. Stimulation führt zu unklarem, dumpfem Schmerz, langsamerer Beginn, wie typischer EM-Schmerz sich auch darstellt.

Die Hälfte aller afferenten Fasern, die durch das Hinterhorn ins Rückenmark eintreten, sind nozizeptorische Bahnen. Einige können aber auch durch die anterioren Wurzeln eintreten.

Nicht alle A-delta- und C-Fasern haben nozizeptive Funktion, manche sind auch niederschwellige Mechanorezeptoren. (In den Viszera ist das Wissen über die Funktionen der einzelnen Rezeptoren noch nicht so weit wie bei Hautnozizeptoren).

A5-7.1 Beeinflussung nozizeptiver Impulse:

Dies ist auf vielen Ebenen möglich, inklusive analgetische Medikamente wie Acetylsalicylsäure oder andere Prostaglandinsynthesehemmer.

Auf Höhe des spinalen Zellkörpers könnte man die A-Beta-Fasern stimulieren. A-Beta-Fasern sind nicht- nozizeptive, sensible Mechanorezeptoren, die ihre Synapsen an denselben spinalen Neuronen haben wie A-alpha- und C-Fasern und dadurch den Weg für die Nozizeption blocken.

Reizung von Opiatrezeptoren in der Periaquäduktregio der grauen Substanz des Mittelhirns können auch spinale Neurone hemmen.

A5-7.2 Lokalisation viszeraler und somatischer Schmerzen¹⁰

Der typischer Beckenschmerz wird von sehr vielen Frauen mit EM ähnlich beschrieben: Lokalisation im unterer Bauch, oft in einer Fossa iliaca oder suprapubisch. Der Schmerz wird meist als schmerzend (aching), konstant, dumpf, tief, ziehend, ermüdend und schwächend (legt lahm) beschrieben.

Relativ lange Zeit bis sie beginnen (outset) (= typisch für viszerale Schmerzen). Im Gegensatz zu somatischen Schmerzen kann es bei viszeralen Schmerzen zu zyklischen oder unregelmäßigen Variationen in der Schmerzintensität kommen. Autonome Phänomene (Schwitzen, Tachypnoe, Übelkeit, Erbrechen, Tachy- oder Bradykardie) sind für beide Arten von Schmerz untypisch, können aber ein Hinweis auf die Schwere der Problematik sein.

Vorschlag von Cervero:

Einteilung in 3 Schmerztypen, bezogen auf die embryologische Herkunft der Gewebe:

- Ektoderm = Haut, muköse Membrane. Charakteristischer Schmerz ist scharf mit klarer Lokalisation
- Mesoderm = Muskeln, Ligamente, Knochen, Gelenke. Tieferer Schmerz, nicht ganz so akkurat und scharf.
- Entoderm = Viscera. Schlechte Lokalisation, dumpf, schmerzen am meisten.

A5-7.3 Afferente und sensorische viszerale Innervation¹⁰

Einige Viscera, wie Nieren, Leber und Milz, sind schmerzunsensibel und Schmerzen treten erst auf, wenn die Kapsel oder das Peritoneum parietale mit betroffen ist.

Andere, wie z.B. Darm oder Uterus produzieren schneller schmerzhaft stimuli.

Alle inneren Organe haben afferente Innervation, aber eine Reizung der meisten Rezeptoren erreicht nicht das Bewusstsein. Bsp.: Stimulation durch Atmung, Veränderungen des Blutdrucks, normale Peristaltik.

Erreichen sie das Bewusstsein, kann es von leichtem Unwohlsein bis zu deutlichem Schmerz sein.

A5-7.4 Leitung viszeraler Schmerzen¹⁰

Head 1893: Weitergeleiteter Schmerz (referred pain) durch Konvergenz von viszeralem und kutanen Nerven auf denselben Spinalnervneuronen. Dadurch kommt es zur Fehlinterpretation im Gehirn, das die Schmerzen für Hautschmerzen hält.

Rutch 1946: Umfassende Konvergenz- Projektions- Theorie:

Viszerale Afferenzen konvergieren mit kutanen Schmerzafferenzen auf denselben Neuronen auf denselben sensorischen Bahnen. Die daraus resultierenden Impulse, die das Gehirn erreichen, werden als von der Haut kommend interpretiert, aufgrund vorhergegangener Erfahrungen, bei der die Bahnen von cutanen Afferenzen stimuliert worden waren.

Eine viszerale Aktivierung ist diffuser, intermittierend und unbeständiger als Hautafferenzen. So erklärt sich die Charakteristik, zusammen mit der Tatsache, dass es viszeral weitaus mehr C-Fasern als A-Delta-Fasern gibt, was bei Hautafferenzen genau umgekehrt ist.

A5-7.5 Mechanismus der Beckenschmerzen bei Endometriose¹⁰

Unterteilung in somatisch oder viszeral oder in Schmerz von EM- Ablagerungen (früh) oder Narben/fibrotische Reaktionen (später). Möglich sind:

- Implantationen auf dem Peritoneum und daraus resultierende Entzündungen. Dadurch Freisetzung von chemischen Schmerzmediatoren (Prostaglandine, Histamin, Kinine)
- Gewebeschäden und Nervenschäden, die zur Aktivierung der Nerven führen können bei tiefer EM
- Akuter Schmerz u. U. durch Ruptur einer EM-Zyste, die zu chemischer Peritonitis führt. Oder chronischer Schmerz durch eine langsame Entleerung eines Endometrioms, solange, bis überwachsen von EM vom Ovar
- Narben, Einziehungen, Fibrose, Adhäsionen können Schmerzen bei Bewegung, Ovulation, Stand machen.
- Darmfixationen durch Adhäsionen und Narben können zu Schmerzen bei Defäkation oder tiefe Dyspareunie führen. Das kann auch zu kolikartigen Bauchschmerzen wegen Aufblähung führen, was erklärt, warum Reizdarm und EM sich überlappen können.

- Fixierte Retroversion des Uterus, fixierte Ovarien im Douglasraum und Veränderungen und Vernarbungen an den Ligg Uterosacralia können zu Dyspareunie führen.
- Neuere Untersuchungen legen eine Einsprossung von neuen Nervenfasern in die Endometrioseherde nahe²⁶.

A6 Endokrinologie⁹

Endokrine Zyklussteuerung^{2,10}:

Hypothalamus schüttet GnRH und Dopamin aus → Hypophysenvorderlappen → FSH (Ovar, Follikel), LH (Corpus luteum) und Prolaktin. Ovar und Follikel produzieren Östrogene und Inhibine, Corpus luteum produziert Gestagene (Progesteron).

A6-1 Hormonrezeptoren

Man geht davon aus, dass die Steroidhormone über Rezeptoren im Zielgewebe wirksam werden können. Diese Rezeptoren sind zytoplasmatische Proteine. Versagt das Steroid bei der Stimulation des Zielgewebes, nimmt man an, dass Anbindungsstellen für dieses spezifische Hormon fehlen. Unter normalen Umständen wird es zum Nucleus transportiert, interagiert mit dem Zellchromatin und führt so zur Produktion einer spezifischen mRNA, welche die Zielzelle selbst modifiziert.

- Im weiblichen Genitaltrakt gibt es je nach Zyklusstadium unterschiedlich viele Östrogenrezeptoren. Zunahme der Östrogenrezeptoren in der frühen Follikelphase. Das Maximum ist in der späten Proliferationsphase, Abnahme in der Lutealphase.
Endometriosegewebe hat eine deutlich erhöhte Zahl von Östrogenrezeptoren im Vergleich zu Endometrium.
- Die höchste Anzahl von Progesteronrezeptoren findet man während und kurz nach der Ovulation, dann kommt es zur Abnahme in der Lutealphase. Die Synthese von Progesteronrezeptoren wird von der Östrogenaktivität induziert.
- Androgenrezeptoren gibt es nur in sehr geringer Konzentration im menschlichen Endometrium. Ihre Anzahl verändert sich nur unwesentlich während des Zyklus.

A6-2 Integrine⁹

sind Adhäsionsmoleküle und Oberflächenglykoproteine. Untereinheiten sind nichtkovalent gebundene α^{15} - Untereinheiten und β^8 - Untereinheiten. Bindung über Ca- Ionen.

Integrinbindungen zwischen Sperma und Eizelle imitieren die Vorgänge, die zur Embryogenese führen.

Das Endometrium exprimiert β^1 - Integrine, besonders während der Implantationszeit = Lutealphase.

Eventuell geschieht dies durch die prolaktinsezernierenden Deziduazellen, die in der Frühgravidität Prolaktin freisetzen.

Bei ungeklärter Infertilität wird kein β^3 - Integrin exprimiert (aus dem Organ herausgedrücktes Sekret), das normalerweise als eines von diversen Integrinen während der Implantationsphase erscheint. Dieses bleibt- im Gegensatz zu den anderen Integrinen, über die gesamte Lutealphase erhalten.

Die Regulation der Adhäsionsmoleküle scheint zwar weniger von Steroiden, sondern mehr von Zytokinen geregelt werden. Allerdings modifiziert v.a. Progesteron die Integrinexpression im humanen Endometrium.

Biologische Aufgabe der Adhäsionsproteine:

- Sie verändern die zytoplasmatische Struktur
- Sie verändern die Ionenkonzentration im Zytoplasma, indem sie direkt auf den Transport von Calcium-, Kalium- und H_2 -Ionen wirken
- Sie induzieren verschiedene Kinasen und können über einige von ihnen direkt auf die Genexpression eingreifen. Die Genexpression führt zu einem spezifischen Genprodukt. Die Synthese des Genprodukts erfolgt durch Transkription und Translation + Proteinsynthese.

Verschiedene Zytokine, z.B. Interleukin, können die Expression von Adhäsionsmolekülen stimulieren. Diese parakrinen Reaktionen können das Gewebe verändern, z.B. wenn Integrine durch Entzündungsparameter verstärkt exprimiert werden. Dabei kommt es an diesen Orten zu neuen Gewebsverbänden und kann durch zusätzliche Stimulation von Tyrosinkinase zu biologischen Reaktionen führen. D.h., dass immunkompetente Zellen sowohl in Neu-/Resynthese von Gewebsteilen als auch bei reproduktiven Vorgängen beteiligt sind.

A6-3 Proliferationsphase⁹:

17β -Hydroxysteroiddehydrogenase passt sich der v.a. oxidativen Gewebssituation an und wandelt Östron in 17β -Östradiol um. In der Sekretionsphase, die ein eher reduziertes Milieu präsentiert, wird dieser Prozess, auch bedingt durch 17β -

Hydroxysteroiddehydrogenase, durch Gestagene umgekehrt. So kommt es in der 2. Zyklusphase zu einer ‚Entleerung‘ des Endometriums bzgl. aktiven Östradiol. Die 17 β -HSD (Hydroxysteroiddehydrogenase)-Aktivität ist bei EM im Vergleich zu normalem Endometrium^{16,29} vermindert. Das deutet auf einen beeinträchtigten Steroidmetabolismus in ektopischem Gewebe hin¹⁰. Neuere Ergebnisse weisen auf einen Progesteronblock in Endometrioseherden hin, was auch in der Lutealphase zu einer Proliferation des Endometriums durch Östradiol führt^{16,26}. So kommt der Effekt der Gestagene nicht zum Tragen.

Früher ging man im Gegensatz zu heute auch davon aus, dass es im Endometrium auch eine eigene Aromatase gibt, die Androgen in Östradiol bzw. Östron umwandeln können.

A6-4 Sulfotransferase⁹

Hauptbildungsort der Sulfotransferasen ist die Leber. Sie können aber auch von vielen anderen Geweben gebildet oder vom Endometrium exprimiert werden.

Durch Variation ihrer Aktivität kommt es auch hier zu variabler Verfügbarkeit des 17 β -Östradiols. Östradiol wird verschwefelt, wodurch das aktive Östrogen inaktiviert wird und ausgeschieden werden kann. Somit ist die Sulfotransferase in der 2. Zyklushälfte aktiver.

Einfluss auf die Sulfotransferase:

- Progesteron ist einer der Stimulatoren der Sulfotransferasen und damit direkt an einer Reduktion der Konzentration des endometrialen Östrogens beteiligt
- Danazol und Tibolon wirken stark hemmend auf die endometrialen Sulfatasen, die das Endometrium mit aktivem Östradiol versorgen. Hier findet sich der Ansatz für die Behandlung mit Danazol bei Endometriose.

Aufgabe der Sulfotransferasen:

Die Aufgabe der Sulfotransferase ist v.a. das Niedrighalten des endometrialen Östradiols in der Sekretionsphase.

- zu wenig Östronsulfatase führt zu adenomatöser Hyperplasie

- Steigerung der Sulfotransferase durch Progesteronzusatz. Vgl.: Regulierung von zu hohem oder unebenem Aufbau des Endometriums durch Gestagen und dadurch auch Regulation von Blutungsunregelmäßigkeiten

Die Östrogensulfotransferase gehört zu den Phenolsulfotransferasen und ist zu 96% homolog mit einer Phenolsulfotransferase im Gehirn.

Weitere Aufgaben:

Steroide, Neurotransmitter, Arzneimittel und Carzinogene werden gekoppelt und damit inaktiviert und nierengängig gemacht.

Bei den Steroiden gibt es 2 Gruppen von Sulfotransferasen (Phenolsulfotransferasen und Hydroxysteroidsulfotransferasen).

Die Sulfotransferase kann einen Pool aktivieren, in dem, je nach Bedarf, das aktive Steroid ausgeschaltet wird durch z.B. weiteres Metabolisieren von

Dehydroepiandrosteronsulfat in entweder Androgene oder Östrogene, je nach Anforderung. D. h. sie können auch die biologische Steuerung gezielt mit steuern.

Die endometrialen Östrogensulfotransferasen sind v.a. in der Lutealphase aktiv, kaum jedoch in der Proliferationsphase.

In der Präpubertät ist die Hydroxysteroidsulfotransferase hochreguliert und kann so die bereits vorhandenen Androgene inaktiveren. Östrogensulfotransferase ist downreguliert.

Während der Pubertät ist es genau umgekehrt. So werden Östrogene reduziert, die in der Leber eine antiandrogene Wirkung entfalten könnten.

A6-5 Östrogenbalance⁹

Es gibt 4 Enzyme, die die Östrogenbalance im Endometrium beeinflussen:

- 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase: mensuelle Rhythmik
- Sulfotransferase: mensuelle Rhythmik
- 20-Hydroxysteroiddehydrogenase: sorgt auch mit für das biologische Steroidgleichgewicht = Einfluss auf die intraendometriale Enzymaktivität
- Östrogensulfatase: keine mensuelle Rhythmik

Diese 4 Enzyme bewirken eine ausgeglichene Konzentration der Steroide im Endometrium. Bei Veränderungen kommt es u. a. auch zu Störungen in der zyklischen Umwandlung des Endometriums.

A6-6 Östrogensulfatase⁹

Sie wird auch genau so im gesunden Gewebe exprimiert und ist eine Steroidsulfatase. Sie erlaubt Zugriff zum biologisch aktiven Hormon. Die Aktivität der Sulfatase ist gleichbleibend.

Beim Endometrium-Karzinom findet man aber die Östronkonzentration im Serum erhöht, im Gewebe erniedrigt → Karzinom-Gewebe scheint die Sulfataseaktivität erhöht zu haben. So wird aus dem sowieso vermehrten Östronsulfat vermehrt biologisch aktives Östradiol herausgespalten.

Erhöhung der Sulfataseaktivität findet man auch bei Myomen und EM (s.o.).

In der Lutealphase ist das Sulfat erhöht. Es gibt 5-10 x mehr freies Östron/Östradiol.

Postmenopausal gibt es 10 x mehr Östronsulfat als freies Östradiol.

Im Gegensatz zur Sulfotransferase hat Progesteron keinen Einfluss auf die Sulfataseaktivität.

A6-7 Androgene⁹

5 α -Reduktase wandelt Testosteron in Dihydrotestosteron um. Dieses Enzym wird durch Östradiol gehemmt.

Normal: Endometrium hat höhere Aktivität als im Myometrium. Beim Leyomyofibrom ist es im Myometrium deutlich erhöht.

A7 Peritonealflüssigkeit¹⁰

Definition von Novak 1922: Flüssigkeit im Douglasraum.

Das Volumen ist abhängig von Stadium des Zyklus:

frühe Proliferation 0,8 ml, postovulatorisch 18,7 ml, späte Sekretionsphase 5,4 ml.

Orale Kontrazeptiva führen zu einer kleinen, zyklusunabhängigen peritonealen Flüssigkeitsmenge.

Theoretisch kann das Fluidvolumen von der Fluidsekretion von Uterus und Tuben, der Exsudation und Resorption durch das Peritoneum, den Ovarien und subperitonealen Kapillaren und der direkten Follikelruptur beeinflusst werden. Frauen mit nichtfunktionierendem Ovargewebe und Männer haben weniger Peritonealflüssigkeit. Es gibt eine zyklusabhängige Korrelation zwischen dem Volumen der Peritonealflüssigkeit und dem Östradiolspiegel in Serum und in der Peritonealflüssigkeit. Dies könnte bedeuten, dass Östrogen die Permeabilität von Peritoneum und Gefäßmembranen verändert. Vasoaktive Substanzen wie Histamin und Prostaglandin könnten auch eine Rolle spielen.

A7-1 Zusammensetzung¹⁰

Leukozyten (85 % Makrophagen), Mesothelzellen, endometriales Gewebe.

Makrophagen spielen eine wichtige Rolle beim Erhalt der Homöostase. Sie sind beteiligt an der Phagozytose, durch Sekretion an entzündlichen und immunologischen Reaktionen, Remodulation von Gewebe und in der Wundheilung. Zusätzlich zu ihren regulierenden Funktionen spielen sie eine zentrale Rolle in der zellvermittelten Immunreaktion, sowohl in der Initiation als antigenpräsentierende Zellen, als auch in der Effektorphase als inflammatorische, tumorizidale und mikrobizidale Zellen.

Die Elemente des mononukleären Phagozytosesystems kommen aus dem Knochenmark. Im Peritoneum leben sie mehrere Monate. Aufgrund unterschiedlichster Differenzierung gibt es eine funktionelle Heterogenität. Sind sie im Gewebe etabliert, können sie, je nach Bedarf, die Morphologie, Metabolismus und Physiologie ändern und verschiedene Funktionen übernehmen. Sie können Zellwachstum anregen oder zum Zelltod führen.

Ortsständige Makrophagen können Substanzen produzieren, die die Proliferation von Monozyten im Knochenmark stimuliert. Erreichen diese Monozyten mit spezifischen Funktionen das Peritoneum, nennt man sie Entzündungsmakrophagen.

Werden Makrophagen Lymphokinen ausgesetzt, können sie das Antigen den T-Lymphos präsentieren.

Die Menge der Proteine ist, exudativ bedingt, geringer als im Serum und zur Lutealphase deutlich erhöht¹⁰.

In der Peritonealflüssigkeit von EM-Frauen findet sich eine erhöhte IGF-1 bioavailability (insulin-like growth factor 1). Diese wird produziert von limitierter Hydrolyse von Urokinase-type Plasminogen Aktivator (uPA) auf das (on?) IGF-bindende Protein 3 (IGFBP-3)¹⁵.

Man hat kürzlich nachgewiesen, dass IGF-1 die Apoptose von endometriumähnlichen Zellen hemmt. Das legt die Vermutung nahe, dass eine Mikroumgebung mit erhöhter IGF-1- Bioverfügbarkeit das Überleben von ektopisch wachsenden Endometriumzellen optimiert¹⁵. Vermutlich kann die Errungenschaft für das optimale Überleben von Endometriumzellen, die im Beckenperitoneum wachsen, die Endometriumzellen von der Östrogen- Deprivation- induzierten Apoptose retten, die während der Menses bei Frauen auftritt, genau wie IGF-1 das bei anderen Pathologien kann¹⁵. Dieser Überlebensmechanismus könnte den grundlegenden Aspekt von endometrischen Läsionen, die im Pelvisperitoneum wachsen, darstellen¹⁵.

Sowohl IGFBP-3, als auch uPA mRNA Expression sind um das 3- bis 10fache erhöht bei Endometriumläsionen im Vergleich zu eutopem Endometrium¹⁵.

Steroidhormone¹⁰:

Bei menstruierenden Frauen sind der Östradiol- und Progesteronlevel ähnlich dem Serumlevel während der Lutealphase. Nach der Ovulation kommt es zu einem starken Anstieg von beiden Hormonen. Östradiol ist dann 8-10x, Progesteron 20-50x höher als im Serum.

Frauen mit anovulatorischen Zyklen haben niedrigere Steroidwerte.

Prostaglandine¹⁰:

Sie werden biosynthetisiert von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und werden schnell in der Lunge metabolisiert.

Prostaglandine spielen eine noch unklare Rolle bei der Ovulation.

Quellen der peritonealen Prostaglandine sind Makrophagen, Peritoneum und Ovar und passive Diffusion von anderen peritonisierten Organen.

Auch das uterine Endometrium kann diverse Prostaglandine produzieren. (also auch die ektopen Implantate).

Veränderungen bei EM¹⁰:

Der Transport der befruchteten Eizelle durch die Tube wird von muskulärer und Zilienaktivität beeinflusst. Ovarielle Steroide, adrenerge Innervation und Prostaglandine beeinflussen dies.

Veränderter Tubentransport scheint durch eine erhöhte Konzentration intrabdominaler Prostaglandine bedingt zu sein.

Peritoneum mit EM-Kontakt produziert signifikant mehr $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGF_2 , als angrenzendes normales Peritoneum.

Man fand auch eine erhöhte Konzentration von 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ und TxB_2 , die den Tubentransport beeinflussen. So kommt es zu einer zeitlich veränderten Ankunft im Uterus und dadurch zu keiner Implantation. IVF und Embryotransfererfahrungen widersprechen aber einer Beschleunigung des Tubentransports durch Prostaglandine. Andere Studien fanden keine Veränderungen der Prostaglandinkonzentration¹⁶.

A8 Statistische Auswertungen

A8-1 Statistische Auswertung

Interventionsgruppe- Eingangsdaten

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter in Jahren	14	26	42	34,71	5,770
VAS-Eingangswert	14	56	96	79,00	12,533
Zeit seit Diagnosestellung in Monaten	14	4	156	59,00	44,324
Zeit seit Diagnosestellung in Jahren	14,3		13,0	4,917	3,6937
Valid N (listwise)	14				

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A1: Eingangsdaten Interventionsgruppe

Kontrollgruppe- Eingangsdaten

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter in Jahren	13	29	41	34,77	3,767
VAS-Eingangswert	13	52	88	70,16	12,840
Zeit seit Diagnosestellung in Monaten	13	6	192	76,08	62,551
Zeit seit Diagnosestellung in Jahren	13,5		16,0	6,340	5,2125
Valid N (listwise)	13				

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A2: Eingangsdaten Kontrollgruppe

Vergleich der Eingangswerte beider Gruppen

Group Statistics					
Gruppe		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Alter in Jahren	Interventionsgruppe	14	34,71	5,770	1,542
	Kontrollgruppe	13	34,77	3,767	1,045
VAS-Eingangswert	Interventionsgruppe	14	79,00	12,533	3,350
	Kontrollgruppe	13	70,16	12,840	3,561
Zeit seit Diagnosestellung in Jahren	Interventionsgruppe	14	4,917	3,6937	,9872
	Kontrollgruppe	13	6,340	5,2125	1,4457

Tab. A3: Vergleich der Eingangswerte beider Gruppen

Independent Samples Test 1

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Alter in Jahren	Equal variances assumed	2,135	,156	-,029	25	,977	-,055	1,892	-3,951	3,841
	Equal variances not assumed			-,029	22,531	,977	-,055	1,863	-3,913	3,803
VAS-Eingangswert	Equal variances assumed	,020	,890	1,809	25	,083	8,835	4,884	-1,224	18,895
	Equal variances not assumed			1,807	24,746	,083	8,835	4,889	-1,239	18,910
Zeit seit Diagnosestellung in Jahren	Equal variances assumed	1,446	,240	-,823	25	,418	-1,4231	1,7284	-4,9827	2,1366
	Equal variances not assumed			-,813	21,487	,425	-1,4231	1,7506	-5,0586	2,2125

Tab. A4: Independent Samples Test 1

Gruppenstatistik 1

Group Statistics					
Gruppe		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SES-Score Affektiv	Interventionsgruppe	14	35,93	10,019	2,678
	Kontrollgruppe	13	33,69	9,793	2,716
SES-Score Sensorisch	Interventionsgruppe	14	21,86	5,895	1,575
	Kontrollgruppe	13	22,62	7,922	2,197

Tab. A5: Gruppenstatistik 1

Independent Samples Test 2

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SES-Score Affektiv	Equal variances assumed	,049	,826	,586	25	,563	2,236	3,817	-5,626	10,098
	Equal variances not assumed			,586	24,927	,563	2,236	3,814	-5,620	10,093
SES-Score Sensorisch	Equal variances assumed	,545	,467	,284	25	,779	-,758	2,674	-6,265	4,749
	Equal variances not assumed			,280	22,115	,782	-,758	2,704	-6,363	4,847

Tab.: A6: Independent Samples Test 2

Gruppenstatistik 2

Group Statistics				
Gruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Körperliche Summenskala Interventionsgruppe	14	41,1033	8,33720	2,22821
VORHER Kontrollgruppe	13	39,8303	11,64870	3,23077
Psychische Summenskala Interventionsgruppe	14	27,8150	10,76743	2,87772
VORHER Kontrollgruppe	13	34,9539	10,74018	2,97879

Tab. A7: Gruppenstatistik 2

Independent Samples Test 3

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Körperliche Summenskala VORHER	Equal variances assumed	1,895	,181	,328	25	,745	1,27303	3,87616	-6,71007	9,25612
	Equal variances not assumed			,324	21,616	,749	1,27303	3,92464	-6,87456	9,42061
Psychische Summenskala VORHER	Equal variances assumed	,064	,802	-1,723	25	,097	-7,13890	4,14220	-15,66991	1,39212
	Equal variances not assumed			-1,724	24,862	,097	-7,13890	4,14179	-15,67149	1,39369

Tab. A8: Independent Samples Test 3

Subskalen des SES

Gruppe	Allgemeine Affektivität	Hartnäckigkeit	Rhythmik	Lokales Eindringen	Temperatur
Interventionsgruppe	18	18	5	12	5
Kontrollgruppe	17	17	6	11	6

Tab. A9: Subskalen des SES Tab.

Anamnesedaten Interventionsgruppe

	regelmäßiger Zyklus	Schwangerschaften	Geburten	unerfüllter Kinderwunsch
ja	8	2	2	7
nein	6	12	12	7

Tab. A10: Anamnesedaten (Interventionsgruppe)

Anamnesedaten Kontrollgruppe

Kontrollgruppe (n = 7)				
	regelmäßiger Zyklus	Schwangerschaften	Geburten	unerfüllter Kinderwunsch
ja	3	1	0	4
nein	4	6	7	3

Tab. A11: Anamnesedaten Kontrollgruppe

Zyklusdauer Interventionsgruppe- Probandenzugeordnet

Probandennummer	Zyklusdauer in Tagen
P01	28
P05	14-42
P06	30
P07	28
P09	50
p10	24
p13	20
p14	29
p15	29
p19	keine Angaben
p20	keine Angaben
p23	32
p24	28
p25	31

Tab. A12: Zyklusdauer Interventionsgruppe- Probandenzugeordnet

Zyklusdauer Kontrollgruppe-Probandenzugeordnet

Probandennummer	Zyklusdauer in Tagen
P02	keine Angaben
P03	28
P04	28-38
P08	keine Angaben
P11	28-30
P12	keine Angaben
p16	keine Angaben
P17	keine Angaben
P18	keine Angaben
P21	keine Angaben
P22	28
p26	keine Angaben
p27	24-34

Tab. A13: Zyklusdauer Kontrollgruppe-
 Probandenzugeordnet
 Interventionsgruppe- Dauer der

Beschwerden

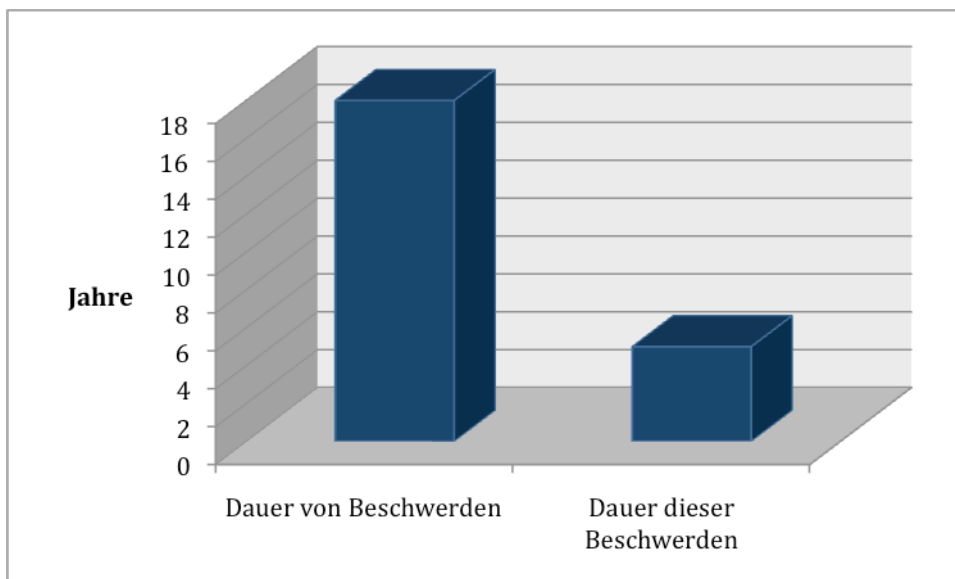


Abb. A1: Interventionsgruppe- Dauer der Beschwerden

Interventionsgruppe- Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin

Probandennummer	Dauer von Beschwerden (Jahre)	Dauer dieser Beschwerden (Jahre)
P01	25	13
P05	17	9
P06	20	7
P07	22	10
P09	22	1
p10	12	6
p13	12	3
p14	24	3
p15	27	7
p19	29	3
p20	5	5
p23	7	5
p24	9	0,5
p25	20	2
Mittelwert	17,9	5,3

Tab. A14: Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin

Kontrollgruppe- Dauer der Beschwerden

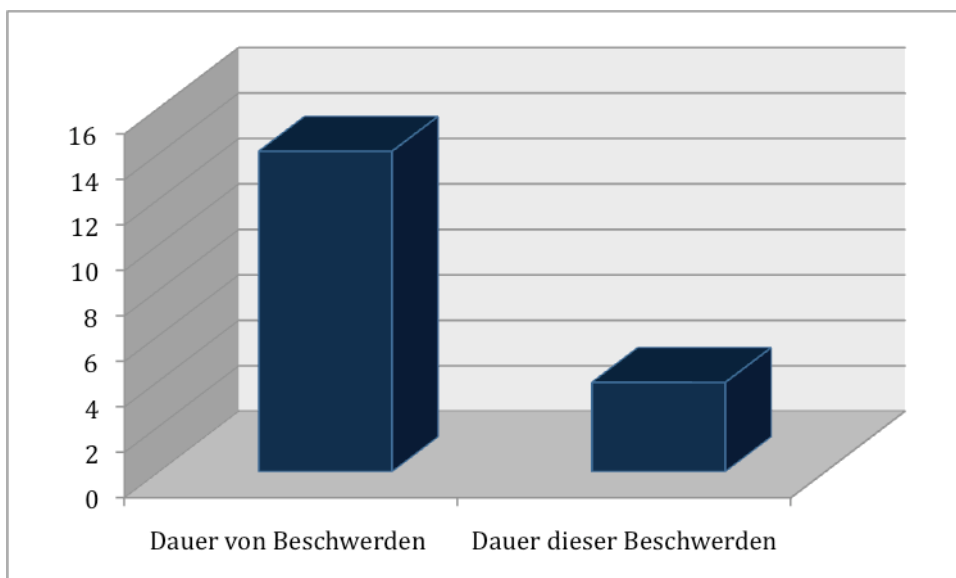


Abb. A2: Kontrollgruppe- Dauer der Beschwerden

Kontrollgruppe- Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin

Probandennummer	Dauer von Beschwerden (Jahre)	Dauer dieser Beschwerden (Jahre)
P02	11	2
P03	14	1,5
P04	15	4
P11	16	4
P16	5	5
p26	22	6
p27	16	5
Mittelwert	14,1	3,9

Tab. A15: Kontrollgruppe- Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin

A8-2 Konfirmatorische Analyse

Deskriptive Daten / Testung auf Normalverteilung

Case Processing Summary							
Gruppe		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
SES - affektiver	Interventionsgruppe	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%
Summenscore	Kontrollgruppe	13	100,0%	0	0,0%	13	100,0%
VORHER							
SES - sensorischer	Interventionsgruppe	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%
Summenscore	Kontrollgruppe	13	100,0%	0	0,0%	13	100,0%
VORHER							
SES - affektiver	Interventionsgruppe	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%
Summenscore	Kontrollgruppe	13	100,0%	0	0,0%	13	100,0%
NACHHER							
SES - sensorischer	Interventionsgruppe	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%
Summenscore	Kontrollgruppe	13	100,0%	0	0,0%	13	100,0%
NACHHER							

Tab. A16: Deskriptive Daten / Testung auf Normalverteilung

Descriptives

Descriptives				
Gruppe		Statistic		Std. Error
SES - affektiver Summenscore VORHER	Interventionsgruppe	Mean	35,93	2,678
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	30,14
			Upper Bound	41,71
		5% Trimmed Mean	35,98	
		Median	36,50	
		Variance	100,379	
		Std. Deviation	10,019	
		Minimum	20	
		Maximum	51	
		Range	31	
		Interquartile Range	16	
		Skewness	,149	,597
		Kurtosis	-,779	1,154
	Kontrollgruppe		Mean	33,69
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27,77
			Upper Bound	39,61
		5% Trimmed Mean	33,49	
		Median	31,00	
		Variance	95,897	
		Std. Deviation	9,793	
		Minimum	21	
		Maximum	50	
		Range	29	
		Interquartile Range	16	
		Skewness	,355	,616
		Kurtosis	-1,022	1,191

Tab. A17: Descriptives

SES- affektiver Summenscore

SES - affektiver	Interventionsgruppe	Mean	31,64	2,045
Summenscore		95% Confidence	Lower Bound	27,22
NACHHER		Interval for Mean	Upper Bound	36,06
		5% Trimmed Mean		31,38
		Median		29,00
		Variance		58,555
		Std. Deviation		7,652
		Minimum		22
		Maximum		46
		Range		24
		Interquartile Range		12
		Skewness	,738	,597
		Kurtosis	-,530	1,154
	Kontrollgruppe	Mean	31,46	2,150
		95% Confidence	Lower Bound	26,78
		Interval for Mean	Upper Bound	36,15
		5% Trimmed Mean		31,12
		Median		28,00
		Variance		60,103
		Std. Deviation		7,753
		Minimum		20
		Maximum		49
		Range		29
		Interquartile Range		10
		Skewness	,940	,616
		Kurtosis	,868	1,191

Tab. A18: SES- affektiver Summenscore

SES- sensorischer Summenscore

SES - sensorischer Summenscore VORHER	Interventionsgruppe	Mean	21,86	1,575	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	18,45	
			Upper Bound	25,26	
		5% Trimmed Mean		21,67	
		Median		20,00	
		Variance		34,747	
		Std. Deviation		5,895	
		Minimum		14	
		Maximum		33	
		Range		19	
		Interquartile Range		8	
		Skewness		,770 ,597	
		Kurtosis		-,494 1,154	
		Kontrollgruppe	Mean	22,62	2,197
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17,83
			Upper Bound	27,40	
		5% Trimmed Mean		22,41	
		Median		20,00	
		Variance		62,756	
		Std. Deviation		7,922	
		Minimum		11	
		Maximum		38	
		Range		27	
		Interquartile Range		7	
		Skewness		1,013 ,616	
		Kurtosis		,760 1,191	

Tab. A19: SES- sensorischer Summenscore

SES- Summenscore VORHER- NACHHER

Tests of Normality							
Gruppe		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SES - affektiver Summenscore VORHER	Interventionsgruppe	,134	14	,200 [*]	,933	14	,340
	Kontrollgruppe	,147	13	,200 [*]	,940	13	,457
SES - sensorischer Summenscore VORHER	Interventionsgruppe	,186	14	,200 [*]	,912	14	,169
	Kontrollgruppe	,200	13	,162	,875	13	,061
SES - affektiver Summenscore NACHHER	Interventionsgruppe	,207	14	,108	,900	14	,111
	Kontrollgruppe	,211	13	,118	,929	13	,332
SES - sensorischer Summenscore NACHHER	Interventionsgruppe	,180	14	,200 [*]	,945	14	,489
	Kontrollgruppe	,145	13	,200 [*]	,922	13	,270

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tab. A20: SES- Summenscore VORHER-NACHHER

SES-sensorischer Summenscore NACHHER

SES - sensorischer Summenscore NACHHER	Interventionsgruppe	Mean	20,50	1,452
		95% Confidence	Lower Bound	17,36
		Interval for Mean	Upper Bound	23,64
		5% Trimmed Mean		20,28
		Median		19,50
		Variance		29,500
		Std. Deviation		5,431
		Minimum		13
		Maximum		32
		Range		19
		Interquartile Range		9
		Skewness		,733
		Kurtosis		-,099
				,597
				1,154
	Kontrollgruppe	Mean	22,92	1,700
		95% Confidence	Lower Bound	19,22
		Interval for Mean	Upper Bound	26,63
		5% Trimmed Mean		22,80
		Median		22,00
		Variance		37,577
		Std. Deviation		6,130
		Minimum		15
		Maximum		33
		Range		18
		Interquartile Range		10
		Skewness		,534
		Kurtosis		-,877
				,616
				1,191

Tab. A21: SES-sensorischer Summenscore NACHHER

A8-03 Intergruppenvergleich

Gruppenstatistik

Group Statistics					
Gruppe		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SES affektiver Score	Interventionsgruppe	14	-4,2857	8,83549	2,36138
Differenz VORHER – NACHHER	Kontrollgruppe	13	-2,2308	6,16649	1,71028
SES sensorischer Score	Interventionsgruppe	14	-1,3571	3,75412	1,00333
Differenz VORHER – NACHHER	Kontrollgruppe	13	,3077	5,17018	1,43395

Tab. A22: Gruppenstatistik

Independent Samples Test VORHER-NACHHER 1

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SES affektiver Score	Equal variances assumed	,495	,488	-,695	25	,493	-2,05495	2,95466	-,814017	4,03028
Differenz VORHER - NACHHER	Equal variances not assumed			-,705	23,277	,488	-2,05495	2,91568	-,808252	3,97263
SES sensorischer Score	Equal variances assumed	,822	,373	-,963	25	,345	-1,66484	1,72936	-,522651	1,89684
Differenz VORHER - NACHHER	Equal variances not assumed			-,951	21,802	,352	-1,66484	1,75011	-,529625	1,96658

Tab. A23: Independent Samples Test VORHER-NACHHER 1

A8-04 Intragruppenvergleich

Interventionsgruppe Paired Samples Statistics

Paired Samples Statistics ^a					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SES - affektiver Summenscore NACHHER	31,64	14	7,652	2,045
	SES - affektiver Summenscore VORHER	35,93	14	10,019	2,678
Pair 2	SES - sensorischer Summenscore NACHHER	20,50	14	5,431	1,452
	SES - sensorischer Summenscore VORHER	21,86	14	5,895	1,575

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A24: Interventionsgruppe Paired samples Statistics

Interventionsgruppe Paired Samples Correlation

Paired Samples Correlations ^a				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SES - affektiver Summenscore NACHHER & SES - affektiver Summenscore VORHER	14	,527	,053
	Pair 2	SES - sensorischer Summenscore NACHHER & SES - sensorischer Summenscore VORHER	14	,783

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A25: Interventionsgruppe- Paired Samples Correlation

Interventionsgruppe-Paired Samples Test

Paired Samples Test ^a								
	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1	SES - affektiver Summenscore NACHHER - SES - affektiver Summenscore VORHER	-4,286	8,835	2,361	-9,387	,816	-1,815	13,093
Pair 2	SES - sensorischer Summenscore NACHHER - SES - sensorischer Summenscore VORHER	-1,357	3,754	1,003	-3,525	,810	-1,353	13,199

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A26: Interventionsgruppe-Paired Samples Test

Kontrollgruppe- Paired Samples Statistics

Paired Samples Statistics ^a					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SES - affektiver Summenscore NACHHER	31,46	13	7,753	2,150
	SES - affektiver Summenscore VORHER	33,69	13	9,793	2,716
Pair 2	SES - sensorischer Summenscore NACHHER	22,92	13	6,130	1,700
	SES - sensorischer Summenscore VORHER	22,62	13	7,922	2,197

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A27: Kontrollgruppe- Paired Samples Statistics

Kontrollgruppe- Paired Samples Correlation

Paired Samples Correlations ^a			
	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SES - affektiver Summenscore NACHHER & SES - affektiver Summenscore VORHER	13	,777	,002
Pair 2 SES - sensorischer Summenscore NACHHER & SES - sensorischer Summenscore VORHER	13	,758	,003

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A28: Kontrollgruppe- Paired Samples Correlation

Kontrollgruppe- Paired Samples Test

Paired Samples Test ^a								
	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 SES - affektiver Summenscore NACHHER - SES - affektiver Summenscore VORHER	-2,231	6,166	1,710	-5,957	1,496	-1,304	12	,217
Pair 2 SES - sensorischer Summenscore NACHHER - SES - sensorischer Summenscore VORHER	,308	5,170	1,434	-2,817	3,432	,215	12	,834

a. Gruppe =
Kontrollgruppe

Tab. A29: Kontrollgruppe- Paired Samples Test

A8-05 Subskalen des SES
Interventionsgruppe- Descriptive Statistics

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SES - affektiver					
Summenscore Subskala					
Allgemeine Affektivität	14	8	28	17,93	6,403
VORHER					
SES - affektiver					
Summenscore Subskala					
Hartnäckigkeit VORHER	14	12	24	18,00	3,961
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Rhythmus VORHER	14	3	9	4,71	1,816
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Lokales Eindringen	14	8	15	11,86	2,445
VORHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Temperatur VORHER	14	3	12	5,29	2,946
SES - affektiver					
Summenscore Subskala					
Allgemeine Affektivität	14	9	25	15,50	4,988
NACHHER					
SES - affektiver					
Summenscore Subskala					
Hartnäckigkeit NACHHER	14	12	21	16,14	3,461
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Rhythmus NACHHER	14	3	11	4,71	2,400
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Lokales Eindringen	14	7	14	10,57	1,989
NACHHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala					
Temperatur NACHHER	14	3	9	5,21	2,119
Valid N (listwise)	14				

Descriptive Statistics^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SES - affektiver					
Summenscore Subskala	14	8	28	17,93	6,403
Allgemeine Affektivität					
VORHER					
SES - affektiver					
Summenscore Subskala	14	12	24	18,00	3,961
Hartnäckigkeit VORHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	3	9	4,71	1,816
Rhythmus VORHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	8	15	11,86	2,445
Lokales Eindringen					
VORHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	3	12	5,29	2,946
Temperatur VORHER					
SES - affektiver					
Summenscore Subskala	14	9	25	15,50	4,988
Allgemeine Affektivität					
NACHHER					
SES - affektiver					
Summenscore Subskala	14	12	21	16,14	3,461
Hartnäckigkeit NACHHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	3	11	4,71	2,400
Rhythmus NACHHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	7	14	10,57	1,989
Lokales Eindringen					
NACHHER					
SES - sensorischer					
Summenscore Subskala	14	3	9	5,21	2,119
Temperatur NACHHER					
a. Gruppe = Interventionsgruppe					

Tab. A30: Interventionsgruppe- Descriptive Statistics

Kontrollgruppe- Descriptive Statistics

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SES - affektiver Summenscore Subskala Allgemeine Affektivität VORHER	13	9	27	16,62	6,384
SES - affektiver Summenscore Subskala Hartnäckigkeit VORHER	13	10	23	17,08	3,989
SES - sensorischer Summenscore Subskala Rhythmus VORHER	13	3	11	5,85	2,853
SES - sensorischer Summenscore Subskala Lokales Eindringen VORHER	13	5	15	10,69	3,093
SES - sensorischer Summenscore Subskala Temperatur VORHER	13	3	12	6,08	3,252
SES - affektiver Summenscore Subskala Allgemeine Affektivität NACHHER	13	8	27	15,77	5,052
SES - affektiver Summenscore Subskala Hartnäckigkeit NACHHER	13	11	22	15,69	3,376
SES - sensorischer Summenscore Subskala Rhythmus NACHHER	13	3	10	5,85	2,267
SES - sensorischer Summenscore Subskala Lokales Eindringen NACHHER	13	6	14	10,46	2,436
SES - sensorischer Summenscore Subskala Temperatur NACHHER	13	3	11	6,62	2,959
Valid N (listwise)	13				

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SES - affektiver Summenscore Subskala Allgemeine Affektivität VORHER	13	9	27	16,62	6,384
SES - affektiver Summenscore Subskala Hartnäckigkeit VORHER	13	10	23	17,08	3,989
SES - sensorischer Summenscore Subskala Rhythmus VORHER	13	3	11	5,85	2,853
SES - sensorischer Summenscore Subskala Lokales Eindringen VORHER	13	5	15	10,69	3,093
SES - sensorischer Summenscore Subskala Temperatur VORHER	13	3	12	6,08	3,252
SES - affektiver Summenscore Subskala Allgemeine Affektivität NACHHER	13	8	27	15,77	5,052
SES - affektiver Summenscore Subskala Hartnäckigkeit NACHHER	13	11	22	15,69	3,376
SES - sensorischer Summenscore Subskala Rhythmus NACHHER	13	3	10	5,85	2,267
SES - sensorischer Summenscore Subskala Lokales Eindringen NACHHER	13	6	14	10,46	2,436
SES - sensorischer Summenscore Subskala Temperatur NACHHER	13	3	11	6,62	2,959

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A31: Kontrollgruppe- Descriptive Statistics

Interventionsgruppe- aktiver/sensorischer Score

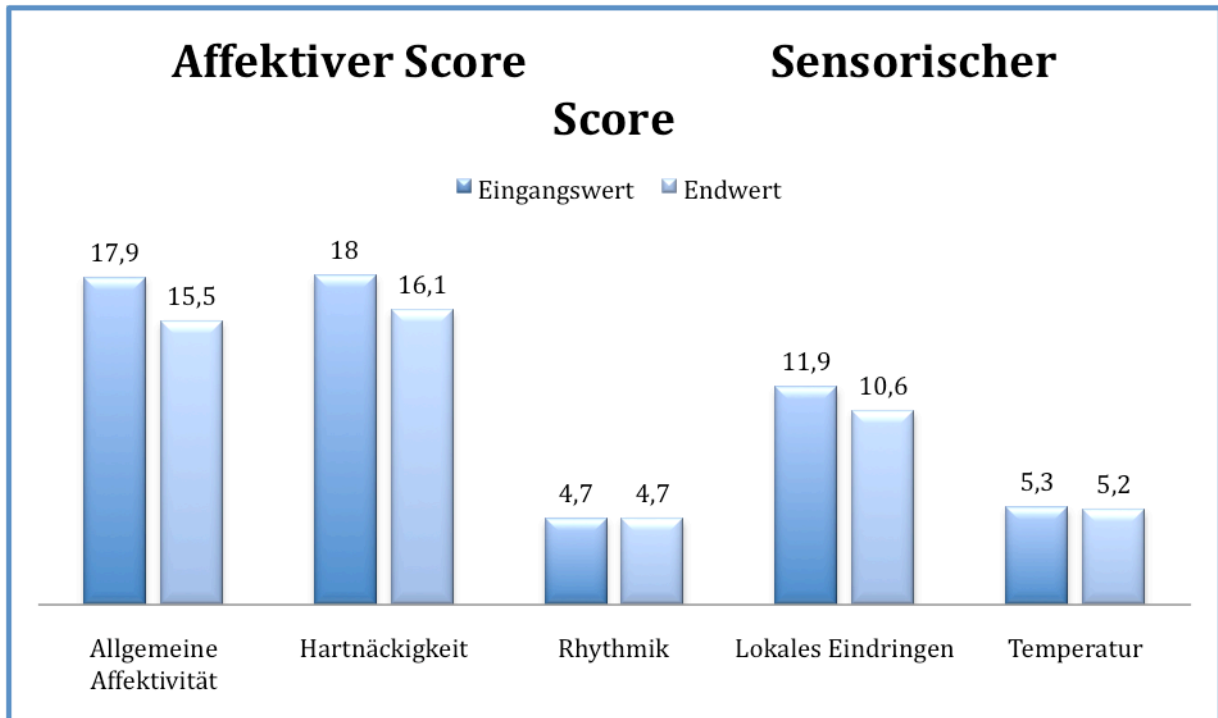


Abb. A3: Interventionsgruppe- aktiver/sensorischer Score

Kontrollgruppe- aktiver/sensorischer Score

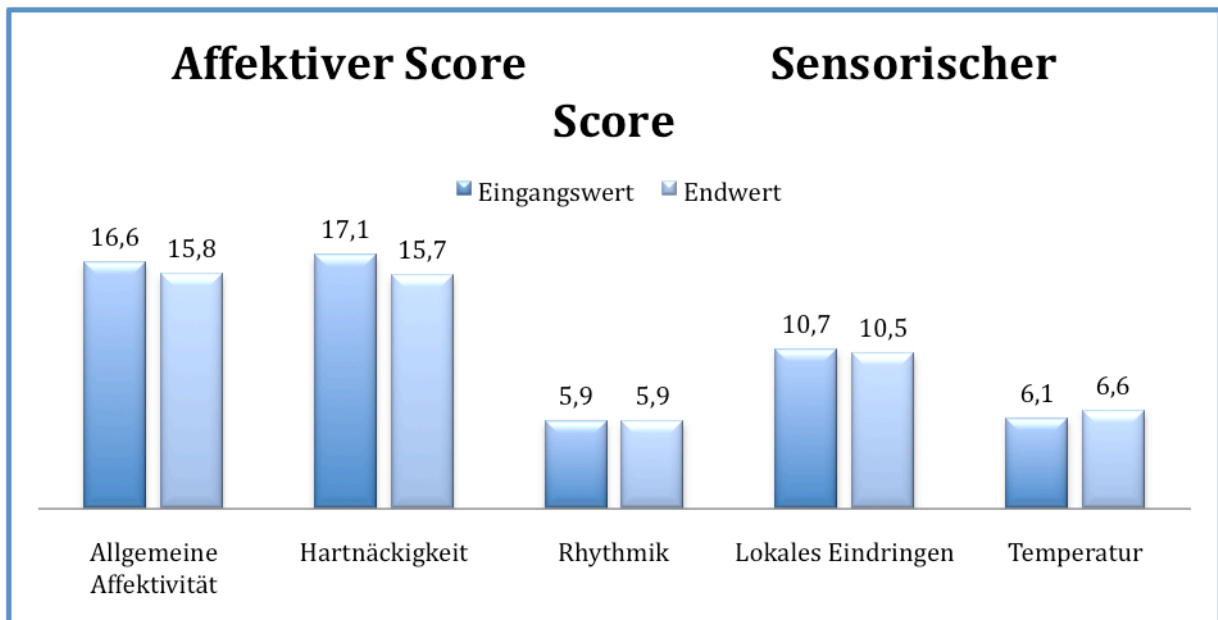


Abb. A4: Kontrollgruppe- aktiver/sensorischer Score

A8-06 Sekundärer Parameter Lebensqualität

Interventionsgruppe- Descriptive Statistics

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Körperliche Funktionsfähigkeit VORHER	14	45,00	100,00	77,5000	16,26109
Körperliche Rollenfunktion VORHER	14,00		100,00	30,3571	32,78510
Körperliche Schmerzen VORHER	14,00		51,00	37,0000	14,99231
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung VORHER	14	25,00	82,00	40,5000	16,32718
Vitalität VORHER	14,00		45,00	23,9286	13,03524
Soziale Funktionsfähigkeit VORHER	14,00		75,00	35,7143	19,52387
Emotionale Rollenfunktion VORHER	14,00		100,00	23,8095	37,95763
Psychisches Wohlbefinden VORHER	14	4,00	72,00	41,1429	15,08365
Körperliche Summenskala VORHER	14	33,01	59,36	41,1033	8,33720
Psychische Summenskala VORHER	14	8,69	45,31	27,8150	10,76743
Körperliche Funktionsfähigkeit NACHHER	14	60,00	100,00	80,0000	13,86750
Körperliche Rollenfunktion NACHHER	14,00		100,00	37,5000	40,13199
Körperliche Schmerzen NACHHER	14	22,00	84,00	47,4286	19,50035
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung NACHHER	14	20,00	90,00	50,6429	18,64076
Vitalität NACHHER	14	10,00	90,00	37,8571	21,72506
Soziale Funktionsfähigkeit NACHHER	14	12,50	100,00	60,7143	25,87746

Emotionale Rollenfunktion NACHHER	14	,00	100,00	42,8571	37,95763
Psychisches Wohlbefinden NACHHER	14	36,00	80,00	56,0000	12,64911
Körperliche Summenskala NACHHER	14	27,61	56,90	42,3171	7,91077
Psychische Summenskala NACHHER	14	21,26	56,35	37,8776	10,07378
Valid N (listwise)	14				
a. Gruppe = Interventionsgruppe					

Tab. A32: Interventionsgruppe- Descriptive Statistics

Kontrollgruppe- Descriptive Statistics

Descriptive Statistics ^a					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Körperliche Funktionsfähigkeit VORHER	13	30,00	100,00	71,5385	25,19793
Körperliche Rollenfunktion VORHER	13,00		100,00	51,9231	36,02883
Körperliche Schmerzen VORHER	13,00		62,00	39,1538	20,66336
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung VORHER	13	10,00	67,00	36,6923	17,74065
Vitalität VORHER	13	15,00	70,00	31,5385	15,59709
Soziale Funktionsfähigkeit VORHER	13	25,00	87,50	46,1538	21,27732
Emotionale Rollenfunktion VORHER	13,00		100,00	41,0256	36,39761
Psychisches Wohlbefinden VORHER	13	32,00	84,00	52,3077	15,00769
Körperliche Summenskala VORHER	13	20,52	54,12	39,8303	11,64870
Psychische Summenskala VORHER	13	23,66	58,05	34,9539	10,74018
Körperliche Funktionsfähigkeit NACHHER	13	40,00	95,00	73,4615	19,29860
Körperliche Rollenfunktion NACHHER	13,00		100,00	38,4615	31,64811
Körperliche Schmerzen NACHHER	13,00		62,00	35,2308	17,59334
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung NACHHER	13	10,00	72,00	39,7692	19,70260
Vitalität VORHER	13	15,00	45,00	27,6923	9,49021
Soziale Funktionsfähigkeit NACHHER	13	12,50	87,50	46,1538	20,65630

Emotionale Rollenfunktion NACHHER	13	,00	100,00	30,7692	34,59163
Psychisches Wohlbefinden NACHHER	13	36,00	76,00	55,0769	13,07964
Körperliche Summenskala NACHHER	13	20,61	49,88	38,8436	9,94090
Psychische Summenskala NACHHER	13	22,71	53,40	34,3551	9,53974
Valid N (listwise)	13				
a. Gruppe = Kontrollgruppe					

Tab. A33: Kontrollgruppe- Descriptive Statistics

A8-07 Testung auf Normalverteilung

Descriptives

Descriptives				Statistic	Std. Error
Gruppe					
Körperliche Summenskala VORHER	Interventionsgruppe	Mean		41,1033	2,22821
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36,2895	
			Upper Bound	45,9170	
		5% Trimmed Mean		40,5391	
		Median		38,5986	
		Variance		69,509	
		Std. Deviation		8,33720	
		Minimum		33,01	
		Maximum		59,36	
		Range		26,35	
		Interquartile Range		11,48	
		Skewness		1,266	,597
		Kurtosis		,668	1,154
		Kontrollgruppe	Kontrollgruppe	Mean	
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			32,7910	
	Upper Bound			46,8695	
5% Trimmed Mean				40,1091	
Median				41,0730	
Variance				135,692	
Std. Deviation				11,64870	
Minimum				20,52	
Maximum				54,12	
Range				33,59	
Interquartile Range				20,25	
Skewness				-,469	,616
Kurtosis				-,913	1,191

Tab. A34: Descriptives

Psychische Summenskala

Psychische Summenskala VORHER	Interventionsgruppe	Mean	27,8150	2,87772
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	21,5981	
		Upper Bound	34,0319	
	5% Trimmed Mean	27,9055		
	Median	24,6206		
	Variance	115,938		
	Std. Deviation	10,76743		
	Minimum	8,69		
	Maximum	45,31		
	Range	36,62		
	Interquartile Range	17,31		
	Skewness	,395	,597	
	Kurtosis	-,446	1,154	
	Kontrollgruppe	Mean	34,9539	2,97879
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	28,4637	
Upper Bound		41,4441		
5% Trimmed Mean	34,2983			
Median	34,5141			
Variance	115,351			
Std. Deviation	10,74018			
Minimum	23,66			
Maximum	58,05			
Range	34,40			
Interquartile Range	13,39			
Skewness	1,144	,616		
Kurtosis	,716	1,191		

Tab. A35: Psychische Summenskala

Körperliche Summenskala

Körperliche Summenskala NACHHER	Interventionsgruppe	Mean	42,3171	2,11424
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	37,7496	
		Upper Bound	46,8847	
	5% Trimmed Mean	42,3241		
	Median	42,1529		
	Variance	62,580		
	Std. Deviation	7,91077		
	Minimum	27,61		
	Maximum	56,90		
	Range	29,29		
	Interquartile Range	12,56		
	Skewness	,058	,597	
	Kurtosis	-,197	1,154	
	Kontrollgruppe	Mean	38,8436	2,75711
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	32,8364	
Upper Bound		44,8509		
5% Trimmed Mean	39,2437			
Median	40,5976			
Variance	98,822			
Std. Deviation	9,94090			
Minimum	20,61			
Maximum	49,88			
Range	29,27			
Interquartile Range	15,71			
Skewness	-,812	,616		
Kurtosis	-,242	1,191		

Tab.A36: Körperliche Summenskala

Psychische Summenskala- NACHHER

Psychische Summenskala NACHHER	Interventionsgruppe	Mean		37,8776	2,69233	
		95% Confidence	Lower Bound	32,0611		
		Interval for Mean	Upper Bound	43,6940		
		5% Trimmed Mean		37,7744		
		Median		37,2420		
		Variance		101,481		
		Std. Deviation		10,07378		
		Minimum		21,26		
		Maximum		56,35		
		Range		35,10		
		Interquartile Range		15,46		
		Skewness		,271	,597	
		Kurtosis		-,404	1,154	
		Kontrollgruppe	Mean		34,3551	2,64585
			95% Confidence	Lower Bound	28,5903	
		Interval for Mean	Upper Bound	40,1199		
		5% Trimmed Mean		33,9435		
		Median		32,7788		
		Variance		91,007		
		Std. Deviation		9,53974		
		Minimum		22,71		
		Maximum		53,40		
		Range		30,69		
		Interquartile Range		10,85		
		Skewness		,934	,616	
		Kurtosis		,379	1,191	

Tab. A37: Psychische Summenskala- NACHHER

Tests of Normality

Tests of Normality							
Gruppe		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Körperliche	Interventionsgruppe	,244	14	,024	,841	14	,017
Summenskala	Kontrollgruppe	,142	13	,200*	,924	13	,280
VORHER							
Psychische	Interventionsgruppe	,240	14	,028	,901	14	,116
Summenskala	Kontrollgruppe	,218	13	,092	,871	13	,054
VORHER							
Körperliche	Interventionsgruppe	,088	14	,200*	,993	14	1,000
Summenskala	Kontrollgruppe	,184	13	,200*	,894	13	,109
NACHHER							
Psychische	Interventionsgruppe	,118	14	,200*	,967	14	,830
Summenskala	Kontrollgruppe	,154	13	,200*	,907	13	,166
NACHHER							

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tab. A38: Tests of Normality

Intergruppenvergleich- Gruppenstatistik

Group Statistics					
Gruppe		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Differenz VORHER-	Interventionsgruppe	14	1,2139	9,33374	2,49455
NACHHER Körperliche	Kontrollgruppe	13	-,9866	5,55725	1,54130
Summenskala					
Differenz VORHER-	Interventionsgruppe	14	10,0626	14,57561	3,89549
NACHHER Psychische	Kontrollgruppe	13	-,5988	5,84506	1,62113
Summenskala					

Tab. A39: Intergruppenvergleich- Gruppenstatistik

Independent Samples Test 4

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Differenz VORHER-NACHHER	Equal variances assumed	1,992	,170	,737	25	,468	2,20048	2,98659	-3,95052	8,35148
Körperliche Summenskala	Equal variances not assumed			,750	21,436	,461	2,20048	2,93230	-3,89003	8,29099
Differenz VORHER-NACHHER	Equal variances assumed	5,692	,025	2,457	25	,021	10,66139	4,33840	1,72629	19,59649
Psychische Summenskala	Equal variances not assumed			2,527	17,330	,022	10,66139	4,21935	1,77222	19,55057

Tab. A40: Independent Samples Test 4

A8-08 Intragruppenvergleich 2

Interventionsgruppe- Paired Samples Statistics 2

Paired Samples Statistics ^a					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Körperliche Summenskala NACHHER	42,3171	14	7,91077	2,11424
	Körperliche Summenskala VORHER	41,1033	14	8,33720	2,22821
Pair 2	Psychische Summenskala NACHHER	37,8776	14	10,07378	2,69233
	Psychische Summenskala VORHER	27,8150	14	10,76743	2,87772

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A41: Interventionsgruppe- Paired Samples Statistics 2

Interventionsgruppe- Paired Samples Correlations 2

Paired Samples Correlations ^a				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Körperliche Summenskala NACHHER & Körperliche Summenskala VORHER	14	,341	,233
	Psychische Summenskala NACHHER & Psychische Summenskala VORHER	14	,023	,938

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A42: Interventionsgruppe- Paired Samples Correlations 2

Interventionsgruppe- Paired Samples Test

Paired Samples Test ^a								
	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 Körperliche Summenskala NACHHER - Körperliche Summenskala VORHER	1,21385	9,33374	2,49455	-4,17529	6,60300	,487	13	,635
Pair 2 Psychische Summenskala NACHHER - Psychische Summenskala VORHER	10,06256	14,57561	3,89549	1,64685	18,47826	2,583	13	,023

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A43: Interventionsgruppe- Paired Samples Test 2

Kontrollgruppe- Paired Samples Statistics 2

Paired Samples Statistics ^a					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Körperliche Summenskala NACHHER	38,8436	13	9,94090	2,75711
	Körperliche Summenskala VORHER	39,8303	13	11,64870	3,23077
Pair 2	Psychische Summenskala NACHHER	34,3551	13	9,53974	2,64585
	Psychische Summenskala VORHER	34,9539	13	10,74018	2,97879

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A44: Kontrollgruppe: Paired Samples Statistics

Kontrollgruppegruppe- Paired Samples Correlations 2

Paired Samples Correlations ^a				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Körperliche Summenskala NACHHER & Körperliche Summenskala VORHER	13	,879	,000
Pair 2	Psychische Summenskala NACHHER & Psychische Summenskala VORHER	13	,840	,000

a. Gruppe = Kontrollgruppe

Tab. A45: Kontrollgruppegruppe- Paired Samples Correlations 2

Kontrollgruppe- Paired Samples Test

Paired Samples Test ^a									
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	Körperliche Summenskala NACHHER - Körperliche Summenskala VORHER	-,98663	5,55725	1,54130	-4,34484	2,37159	-,640	12	,534
Pair 2	Psychische Summenskala NACHHER - Psychische Summenskala VORHER	-,59883	5,84506	1,62113	-4,13097	2,93330	-,369	12	,718

a. Gruppe =
Kontrollgruppe

Tab. A46: Kontrollgruppe- Paired Samples Test 2

Einzelwerte der acht Items

Interventionsgruppe								
	Körperliche Funktionsfähigkeit	Körperliche Rollenfunktion	Körperliche Schmerzen	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Vitalität	Soziale Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Psychisches Wohlbefinden
Eingangswert	80,0	37,5	47,4	50,6	37,9	60,7	42,9	56,0
Endwert	77,5	30,4	37,0	40,5	23,9	35,7	23,8	41,1
Kontrollgruppe								
Eingangswert	73,5	38,5	35,2	39,8	27,7	46,2	30,8	55,1
Endwert	71,5	51,9	39,2	36,7	31,5	46,2	41,0	52,3

Tab. A47: Einzelwerte der acht Items

A8-09 Langzeitergebnisse

Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Statistics

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SES-affektiver Summenscore FOLLOW- UP	27,92	13	6,370	1,767
	SES - affektiver Summenscore NACHHER	30,62	13	6,886	1,910
Pair 2	SES-sensorischer Summenscore FOLLOW- UP	23,08	13	5,937	1,647
	SES - sensorischer Summenscore NACHHER	20,15	13	5,490	1,523
Pair 3	SES-affektiver Summenscore FOLLOW- UP	27,92	13	6,370	1,767
	SES - affektiver Summenscore VORHER	34,85	13	9,538	2,645
Pair 4	SES-sensorischer Summenscore FOLLOW- UP	23,08	13	5,937	1,647
	SES - sensorischer Summenscore VORHER	21,00	13	5,148	1,428

Tab. A48: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Statistics

Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Correlations

Paired Samples Correlations				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SES-affektiver Summenscore FOLLOW- UP & SES - affektiver Summenscore NACHHER	13	,883	,000
Pair 2	SES-sensorischer Summenscore FOLLOW- UP & SES - sensorischer Summenscore NACHHER	13	,948	,000
Pair 3	SES-affektiver Summenscore FOLLOW- UP & SES - affektiver Summenscore VORHER	13	,581	,037
Pair 4	SES-sensorischer Summenscore FOLLOW- UP & SES - sensorischer Summenscore VORHER	13	,848	,000

Tab. A49: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Correlations

Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Test

Paired Samples Test								
	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		T	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 SES-affektiver Summenscore FOLLOW-UP - SES - affektiver Summenscore NACHHER	-2,692	3,250	,901	-4,656	-,728	-2,987	12	,011
Pair 2 SES-sensorischer Summenscore FOLLOW-UP - SES - sensorischer Summenscore NACHHER	2,923	1,891	,525	1,780	4,066	5,573	12	,000
Pair 3 SES-affektiver Summenscore FOLLOW-UP - SES - affektiver Summenscore VORHER	-6,923	7,805	2,165	-11,639	-2,207	-3,198	12	,008
Pair 4 SES-sensorischer Summenscore FOLLOW-UP - SES - sensorischer Summenscore VORHER	2,077	3,148	,873	,175	3,979	2,379	12	,035

Tab. A50: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Test

A8-10 Lebensqualität (SF-36)

SF-36- Interventionsgruppe- Follow-up, Paired Samples Statistics

Paired Samples Statistics ^a					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Körperliche Summenskala FOLLOW-UP	44,6322	14	8,42443	2,25152
	Körperliche Summenskala NACHHER	42,3171	14	7,91077	2,11424
Pair 2	Psychische Summenskala FOLLOW-UP	36,6913	14	10,18776	2,72279
	Psychische Summenskala NACHHER	37,8776	14	10,07378	2,69233
Pair 3	Körperliche Summenskala FOLLOW-UP	44,6322	14	8,42443	2,25152
	Körperliche Summenskala VORHER	41,1033	14	8,33720	2,22821
Pair 4	Psychische Summenskala FOLLOW-UP	36,6913	14	10,18776	2,72279
	Psychische Summenskala VORHER	27,8150	14	10,76743	2,87772

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A51: Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Statistics

Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Correlations

Paired Samples Correlations^a				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Körperliche Summenskala FOLLOW-UP & Körperliche Summenskala NACHHER	14	,467	,092
Pair 2	Psychische Summenskala FOLLOW-UP & Psychische Summenskala NACHHER	14	,534	,049
Pair 3	Körperliche Summenskala FOLLOW-UP & Körperliche Summenskala VORHER	14	,697	,006
Pair 4	Psychische Summenskala FOLLOW-UP & Psychische Summenskala VORHER	14	,261	,368
a. Gruppe = Interventionsgruppe				

Tab. A52: Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Correlations

Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Test

Paired Samples Test ^a								
	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 Körperliche Summenskala FOLLOW-UP - Körperliche Summenskala NACHHER	2,31510	8,44035	2,25578	-2,55821	7,18841	1,026	13	,323
Pair 2 Psychische Summenskala FOLLOW-UP - Psychische Summenskala NACHHER	1,18626	9,78430	2,61497	-6,83554	4,46303	-,454	13	,658
Pair 3 Körperliche Summenskala FOLLOW-UP - Körperliche Summenskala VORHER	3,52895	6,52048	1,74267	-,23586	7,29377	2,025	13	,064
Pair 4 Psychische Summenskala FOLLOW-UP - Psychische Summenskala VORHER	8,87630	12,74831	3,40713	1,51564	16,23696	2,605	13	,022

a. Gruppe = Interventionsgruppe

Tab. A53 Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Test

A8-11 Osteopathische Dysfunktionen

Prozentualer Anteil der Patientinnen der beiden Gruppen (Interventionsgruppe n = 14, Kontrollgruppe n = 7), bei denen die jeweilige Dysfunktion diagnostiziert wurde:

Viszerale Dysfunktionen

Dysfunktion	Interventionsgruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
Dünndarm	100	86
Uterus	100	100
Blase	93	100
Colon ascendens	86	86
Colon descendens	86	86
M. iliopsoas rechts	79	57
Ovar links	64	71
Ovar rechts	57	57
M. iliopsoas links	50	29
Diaphragma Torsion links	50	29
Diaphragma Hochstand	50	29
Diaphragma Torsion rechts	29	29
Diaphragma Tiefstand	21	29

Tab. A54: Viszerale Dysfunktionen

Dysfunktionen im Bereich des Sakrums

Dysfunktion	Interventionsgruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
Torsion rechts	29	0
Sac.	36	43
Extension	43	43
Flexion	50	43
Torsion links	57	71
Intraossäre Dysfunktion	86	86

Tab. A55: Sakrumdysfunktionen

Kraniale Dysfunktionen

Dysfunktion	Interventionsgruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
Reziproke Spannungsmembran	79	100
SSB-Hochstand	71	29
SSB-Torsion rechts	57	57
SSB-Strain lateral links	43	43
SSB-Kompression	43	71
SSB-Torsion links	29	43
SSB-Extension	21	29
SSB-Tiefstand	21	71
SSB-Strain lateral rechts	14	0
SSB-Flexion	7	0
SSB-SBR links	7	14
SSB-SBR rechts	7	29

Tab. A56: Kraniale Dysfunktionen

A9 Anschreiben

A9-01 Arztanschreiben

Sehr geehrter Herr Dr. XY

im Rahmen einer klinischen Studie zum Thema Schmerz –und Beschwerdeverminderung bei Endometriose Patientinnen

suchen wir Patientinnen die an Endometriose erkrankt sind.

Die Patientinnen werden rein manuell behandelt.

Wir, Susanne Dick und Jan Koop sind seit 2000/2001 ausgebildete Osteopathen.

Seit einigen Jahren arbeiten wir unter anderem auch mit Frauen die an Endometriose leiden. Da es teilweise eine deutliche Besserung der Beschwerden gab würden wir dies gerne unter validen Bedingungen überprüfen.

Unsere Messinstrumente sind die Schmerzsymptomscala und der SF36.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn sie an passende Patientinnen unsere Adresse weitergeben würden.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Einschlusskriterien:

Frauen im Alter von 20 Jahren bis 40 Jahren.

Regelmäßige Beschwerden.

Histologisch gesicherte Endometriose.

Eine Laparaskopie und / oder operative Eingriffe im Bauch- oder Beckenbereich müssen mindestens 12 Wochen zurück liegen.

Ausschlusskriterien:

Hormonelle Behandlung der Endometriose innerhalb der letzten 3 Monaten, Symptomfreiheit,

Zufallsbefund bei Gravidität,

operative Resektion innerhalb der letzten 3 Monate,

Susanne F. Dick
Grabenstraße 15
20357 Hamburg-Mitte

Tel: 040 / 645 64576

Jan P. Koop
Kleinfeld 59
21149 Hamburg-Neugraben

Tel: 040 / 702 73 26

**A9-02 Informationsschreiben im Rahmen des
Gynäkologiesymposiums Februar 2006 in Hamburg**

**ENDOMETRIOSE
UND
OSTEOPATHIE**

Eine klinische Studie
zur
Symptomlinderung
der
Endometriose

Susanne F. Dick
Axel- Springer- Platz 2
20355 Hamburg- Mitte
Tel.: 040/ 35 71 99 55

Jan P. Koop
Kleinfeld 59
21149 Hamburg- Neugraben
Tel.: 040/ 702 73 26

Mitglieder im Verband der Osteopathen Deutschland e. V. (VOD)
www.osteopathie.de



Sehr geehrte Doctores,

wir, d. h. Susanne F. Dick, Osteopathin und Heilpraktikerin und Jan P. Koop, Osteopath, arbeiten seit einigen Jahren häufig mit Patientinnen aus der gynäkologischen und der Kinderwunschpraxis.

Da wir immer wieder sehr gute Behandlungserfolge im Rahmen der Symptomlinderung der Endometriose sehen, haben wir uns zu einer klinischen Studie zu diesem Thema entschlossen.

Diese extern randomisierte Studie wird eine osteopathisch behandelte Gruppe und eine Shamgruppe haben.

Nach ca. 5 – 6 Monaten gibt es ein Follow up.

Die Fragestellung ist:

„Kann eine osteopathische Behandlung erfolgreich in der Symptomlinderung von Endometriosepatientinnen eingesetzt werden?“

Einschlusskriterien sind:

- Histologisch gesicherte Endometriose
- Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren
- Regelmäßige Beschwerden
- Laparoskopie und/oder operative Eingriffe im Bauch- und Beckenbereich müssen mindestens 12 Wochen zurückliegen

Ausschlusskriterien sind:

- Hormonelle Behandlung der Endometriose innerhalb der letzten 3 Monate
- Symptomfreiheit
- Gravidität
- Operative Resektion der Endometrioseherde in den letzten 3 Monaten

Als Anlage finden Sie das Informationsblatt für Patientinnen.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie entsprechende Patientinnen auf die Studie aufmerksam machen würden.

Wenn Sie bereit sind, uns zu unterstützen, rufen Sie bitte eine der folgenden Nummern an, damit wir Ihnen mehrere Informationsblätter zur Weitergabe an Patientinnen zusenden können.

Tel.: 040- 35 71 99 55 (Praxis Susanne F. Dick) oder Tel.: 040- 70 27 326 (Praxis Jan P. Koop)

Mit freundlichen Grüßen,

(Susanne F. Dick)

(Jan P. Koop)

Sehr geehrte Patientin.

Ihre Frauenärztin bzw. Ihr Frauenarzt hat Ihnen dieses Schreiben zum Lesen gegeben, da Sie an Endometriose erkrankt sind und an unserer Studie hierzu teilnehmen könnten.

Die Symptome, die durch Endometriose hervorgerufen werden, sind sehr vielfältig.

Zum Beispiel:

- Regelschmerzen
- Unklare Bauchschmerzen oder Rückenschmerzen
- Schmerzen beim Stuhlgang oder beim Wasser lassen
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- Ungewollte Kinderlosigkeit

Viele Endometriose- Patientinnen haben durch osteopathische Behandlungen eine deutliche Beschwerdeverminderung bemerkt.

Um wissenschaftlich zu beweisen, dass die Osteopathie eine sinnvolle und hilfreiche Zusatztherapie zur Schulmedizin ist, um die Symptome der Endometriose zu lindern, machen wir eine klinische Studie.

Hierzu suchen wir Patientinnen, die gerne an dieser Studie teilnehmen möchten.

Wir, d.h. Susanne F. Dick und Jan P. Koop, beides Osteopathen, arbeiten seit Jahren mit Endometriosepatientinnen.

Osteopathische Techniken sind sehr sanfte manuelle Techniken, die weich auf die unterschiedlichen Körpergewebe wirken und dadurch die Funktion und Durchblutung der Bereiche verbessern.

Wenn Sie sich zur Teilnahme entscheiden, bedeutet das für Sie, dass Sie in eine von zwei Therapiegruppen eingeteilt werden, deren Behandlungsabstände verschieden ist.

Sie bekommen zu Beginn *Fragebögen*, die Sie *vollständig* ausfüllen müssen.

Sie werden *2- 4 mal im Abstand von je ca. 3 Wochen* behandelt.

In einer der beiden Gruppen wird auch *eine vaginale Behandlung* erfolgen.

Nach einigen Monaten wird Ihnen ein *Abschluss - Fragebogen* zugesandt, den Sie dann nochmals ausfüllen und an uns zurück senden müssen.

Nur so kann man auch Veränderungen erfassen, die erst im Laufe der Monate eintreten.

Die Behandlungen im Rahmen der Studie sind für Sie *kostenfrei*.

Möchten Sie an dieser Studie teilnehmen, setzen Sie sich bitte unter einer der folgenden Telefonnummern mit uns in Verbindung:

Tel.: 040 - 35 71 99 55 (Praxis Dick) oder Tel.: 040 – 702 73 26 (Praxis Koop)

A9-03 Aushang

Sie leiden an

Endometriose?

Oder Sie kennen Frauen, die an Endometriose leiden?

Im Rahmen einer klinischen Studienarbeit mit dem Ziel Schmerz und Beschwerdeverminderung bei Endometriose-Patientinnen suchen wir betroffene Patientinnen im Alter von 20 - 40 Jahren. Die Endometriose muss histologisch gesichert sein, und Sie sollten zur Zeit keine Hormone nehmen.

Wir, Susanne F. Dick und Jan P. Koop

sind seit 2000 bzw. 2002 ausgebildete Osteopathen.

Die Osteopathie ist eine sanfte, rein manuelle Behandlungsmethode zur Lösung von Bewegungseinschränkungen unterschiedlicher Körpergewebe, was z. B. eine verbesserte Funktion und Durchblutung zur Folge hat. Das führt oft zu einer Beschwerdeverminderung.

Haben Sie Interesse, an der Studie teil zu nehmen?

Bitte melden unter:

Susanne F. Dick
Axel-Springer-Platz 2
20355 Hamburg-Mitte
Tel: 040 / 35 71 99 55

Jan P. Koop
Kleinfeld 59
21149 Hamburg-Neugraben
Tel: 040 / 702 73 26

Weitere Informationen zur Osteopathie finden Sie unter: www.osteopathie.de

A9-04 Patientenanschreiben

Hamburg,

Sehr geehrte Frau

Sie interessieren sich an einer Teilnahme an unserer Studie zur

Beschwerdelinderung bei Endometriose.

Wir arbeiten seit einigen Jahren unter anderem mit an Endometriose erkrankten Patientinnen, deren Beschwerden sich durch die osteopathischen Behandlungen deutlich vermindert haben oder sogar verschwunden sind.

Um diese Erfolge wissenschaftlich zu beweisen, bedarf es einer sogenannten klinischen Studie.

Ihre Beschwerden werden anhand von Fragebögen ermittelt, die Sie vor der ersten Behandlung, nach der letzten Behandlung und, je nach Gruppe, nach weiteren fünf bis sechs Monaten ausfüllen.

Die Behandlung ist rein manuell, das heißt ohne Medikamente oder chirurgische Eingriffe.

Es gibt zwei Behandlungsgruppen, die sich in den Behandlungsabständen unterscheiden. Außerdem bekommen die Teilnehmerinnen der einen Gruppe auch eine osteopathisch - gynäkologische Behandlung.

Mit Teilnahme an der Studie geben Sie hierzu Ihr Einverständnis.

Während der Zeit der Studie sollten Sie keine Hormone nehmen, da diese das Ergebniss beeinflussen, und Sie aus diesem Grund aus der Studie ausgeschlossen werden müssten.

Sie haben natürlich jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen Ihre Teilnahme an der Studie abubrechen.

A9-05 Informationsblatt für die Patientin in der Arztpraxis

Sehr geehrte Patientin,

Ihre Frauenärztin bzw. Ihr Frauenarzt hat Ihnen dieses Informationsblatt zum Lesen gegeben, da Sie an Endometriose erkrankt sind.

Die Symptome, die die Endometriose hervorruft, sind sehr vielfältig, z.B.:

Regelschmerzen

Unklare Bauchschmerzen oder Rückenschmerzen

Schmerzen beim Stuhlgang oder beim Wasser lassen

Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

Ungewollte Kinderlosigkeit

um nur die gängigsten zu nennen.

Die schulmedizinische Behandlung der Endometriose erfolgt durch Hormone, Schmerzmittel und in schweren Fällen durch eine Operation.

In der Alternativmedizin versucht man den Frauen vor allem mit chinesischer Medizin und Osteopathie zu helfen.

Wir, d.h. Susanne Dick und Jan Koop, beides Osteopathen, arbeiten seit Jahren mit Endometriosepatientinnen. Da wir sehr positive Erfahrungen hierbei gemacht haben, machen wir nun eine klinische Studie. Das Ziel der Studie ist, wissenschaftlich zu beweisen, dass die Osteopathie eine sinnvolle und hilfreiche Zusatztherapie zur Schulmedizin ist, um die Symptome der Endometriose zu lindern.

Hierzu suchen wir Patientinnen, die sich bereit erklären, an dieser Studie teilzunehmen.

Wenn Sie sich dazu entscheiden, bedeutet das für Sie, dass Sie *durch Losverfahren* in eine von zwei Therapiegruppen eingeteilt werden. Sie bekommen einen *Fragebogen*, den Sie *vollständig* ausfüllen müssen. Sie werden *4 mal im Abstand von je 3 Wochen* behandelt (exakte Zeitvorgabe!). In einer der beiden Gruppen wird auch *eine vaginale Behandlung* erfolgen. Die Behandlungen werden für Sie *kostenfrei* sein.

Nach ca. 5-6 wird Ihnen der gleiche *Fragebogen* zugesandt, den Sie dann nochmals ausfüllen und an uns zurück senden müssen. So kann man auch Veränderungen erfassen, die erst im Laufe der Monate eintreten.

Möchten Sie an dieser Studie teilnehmen, setzen Sie sich bitte unter folgender telefonnummer mit uns in Verbindung:

040- 35 71 99 55 (Praxis Susanne Dick) oder 040- 70 27 326 (Praxis Jan Koop)

A10 Befundbögen

A10-01 Anamnesebogen

Nummer der Patientin :

Gruppe:

Alter der Patientin:

Datum:

Schwangerschaften / Geburten: _____ / _____
unerfüllter Kinderwunsch? ja / nein

Operationen im Bauchbereich? ja / nein
regelmäßiger Zyklus? ja / nein _____ Tage

Dauer der Blutung: _____ Tage Blut: klar / klumpig

Seit wann bestehen Beschwerden? _____ Jahre

Seit wann bestehen *diese* Beschwerden? _____ Jahre

Art und Auftreten der Beschwerden:

Schmerzen: ja / nein

Bewegungseinschränkung: ja / nein

Funktionseinschränkung: ja / nein

tätigkeitsabhängig: ja / nein

in Ruhe: ja / nein

bei körperlicher Belastung: ja / nein

Verdauungsprobleme: ja / nein

Blasenprobleme: ja / nein

bei Geschlechtsverkehr: ja / nein

Lokalisation der Beschwerden:

Unterbauch ja / nein

Hüfte ja / nein

Sacrum ja / nein

LWS ja / nein

Sonstiges ja / nein was?

A10-02 Schmerz- und Medikamententagebuch
SCHMERZTAGEBUCH

Patientin Nr. _____

Datum: _____

Sehr geehrte Patientin,

anbei erhalten Sie 1-2 Bögen für ein Schmerztagebuch.

Bitte füllen Sie die Spalten **jeden Tag** gewissenhaft aus.

Vermerken Sie hier bitte, welche Medikamente Sie
einnehmen und in welcher Menge:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

31				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				

A 10-03 osteopathischer Befundbogen

Befundbogen

Patienten NR: _____

Datum: _____

General listening. Befundaufnahme mittels Bildkarte

Atmung

Tensionstest (--, -, 0, +, ++)

Thorax	Abdomen

Lokal listening

viscerale Dysfunktionen

Blase	Uterus	Ovar links	Ovar rechts
Dünndarm	Colon ascendens	Colon descendens	M. psoas links / rechts

Diaphragma thoraco-abdominale

Hochstand	Tiefstand	Torsion links	Torsion rechts
-----------	-----------	---------------	----------------

Sacrum

Extension	Flexion
Torsion links	Torsion rechts
sacral sag	Sacrum interossal

Craniale Dysfunktionen

SSB Flexion	SSB Extension
SSB Torsion links	SSB Torsion rechts
SSB SBR links	SSB SBR rechts
SSB Lateral Strain links	SSB Lateral Strain rechts
SSB Vertical Strain hoch	SSB Vertical Strain tief
SSB Kompression	RSM - Spannung

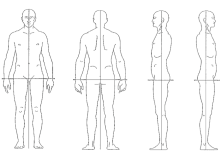
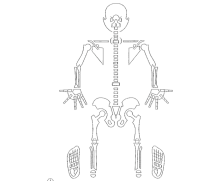
	Datum	Nr.	Befund/funktionelle Probleme:	HDZ
	Datum	Nr.	Befund/funktionelle Probleme:	HDZ

Abb. mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages; aus Frisch, Herberich: Programmierete Ultraschall des Bewegungsapparates - 3. überarb. u. erg. Aufl. - Berlin 1989, S. 59

A10-04 Einverständniserklärung interne Behandlung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr osteopathischer Therapeut hat Sie eingehend äußerlich untersucht. Aufgrund des von Ihnen geschilderten Beschwerdebildes könnte eine weitere Untersuchung im Bereich des Darmausgangs oder bei Frauen auch im Bereich der Vagina helfen, eventuelle lokale Ursachen weiter einzugrenzen. Diesen Untersuchungsvorgang nennt man Touché.

Die Art der Untersuchung ist Ihnen vielleicht vom Proktologen oder Gynäkologen bekannt. Auch in der Osteopathie kann diese Untersuchung angewandt werden.

1. Ihr osteopathischer Therapeut wird Sie gerne über die bisherigen Ergebnisse seiner Untersuchung informieren. Er wird Ihnen die Möglichkeiten erklären, die sich durch ein weiteres Vorgehen mittels Touché ergeben könnten. Er wird Ihnen auch den Vorgang an sich und die damit verbundenen Risiken erklären, so dass Sie eine freie Entscheidung darüber treffen können, ob Sie an sich selbst dieses Touché durchgeführt haben möchten oder nicht.
2. Wenn Sie sich unsicher fühlen, wird Ihnen Ihr Therapeut gerne die Möglichkeit einräumen, zu dieser Art der Untersuchung und Behandlung eine Begleitperson Ihres Vertrauens mitzubringen.
3. Falls Sie dieses Touché von einem mit Ihrem Geschlecht identischen Therapeuten durchgeführt haben möchten, hilft Ihnen Ihr Therapeut bei der Suche nach einer entsprechenden Person.
4. Hiermit weist Sie Ihr Therapeut ausdrücklich darauf hin, dass es in Ihrer Entscheidungsfreiheit liegt, während der gesamten Dauer des Touchés jederzeit einen Abbruch des Vorgangs zu verlangen, dem der Therapeut auch sofort Folge leisten wird.
5. Nach eingehender mündlicher Aufklärung über die oben genannten Punkte räumt Ihnen Ihr Therapeut gerne die Bedenkzeit ein, die Sie zu einer eigenen Entscheidungsfindung bezüglich eines beabsichtigten Touchés benötigen. Diese Bedenkzeit kann durchaus bis zum nächsten Behandlungstermin dauern, wenn Sie dies wünschen.
6. Falls Sie diese ausführliche Aufklärung erhalten haben, können Sie dies in beiderseitigem Interesse auf diesem Formular quittieren. Einen Durchschlag erhalten Sie auf Ihren Wunsch hin sofort.
7. Wir osteopathisch tätigen Therapeuten fühlen uns diesem Vorgehen im Interesse einer seriösen Berufsausübung verpflichtet. Deshalb haben Sie als Patient die Möglichkeit, sich bei Unregelmäßigkeiten jederzeit persönlich an den Verband der Osteopathen Deutschland e.V. (VOD e.V.) in Wiesbaden zu wenden.

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Ich bin mündlich ausführlich über die bisherigen Untersuchungsergebnisse und über alle oben genannten Punkte informiert worden.
- Ich stimme einem weiteren Vorgehen mittels Touché zu, bei Wahrung meiner Entscheidungsfreiheit, dass auf meinen Wunsch hin der Vorgang jederzeit abubrechen ist.

Ort, Datum

Unterschrift

Schmerzempfindung

SES

Patient /
Patientin: _____

Heutiges Datum: _____

Untersuchungsleiter /
Untersuchungsleiterin: _____

BEARBEITUNGSHINWEISE

Die nachfolgenden Aussagen dienen der näheren Beschreibung Ihrer *Schmerzempfindung*. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, ob die vorgegebene Empfindung für *Ihre Schmerzen* stimmt. Sie haben bei jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten:

- 4 = trifft genau zu
- 3 = trifft weitgehend zu
- 2 = trifft ein wenig zu
- 1 = trifft nicht zu.

Bitte machen Sie ein Kreuz *auf die Zahl*, die für Sie am besten zutrifft. Bitte machen Sie *in jeder Zeile* ein Kreuz und lassen Sie bei der Beantwortung keine Aussage aus.

Gemeinsam mit dem Untersuchungsleiter / der Untersuchungsleiterin wird vorher festgelegt, auf welchen Zeitraum sich die Beurteilung Ihrer Schmerzen beziehen soll.

Beziehen Sie sich bei der Beurteilung:

- auf die typischen Schmerzen in der letzten Zeit, d.h. ca. in den letzten 3 Monaten
- auf die typischen Schmerzen in den letzten Tagen
- auf die Schmerzen in dem Moment, in dem Sie diesen Bogen bearbeiten

(Zutreffendes bitte ankreuzen).

TEIL A

	trifft genau zu	trifft weit- gehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
1. Ich empfinde meine Schmerzen als quälend	4	3	2	1
2. Ich empfinde meine Schmerzen als grausam	4	3	2	1
3. Ich empfinde meine Schmerzen als erschöpfend	4	3	2	1
4. Ich empfinde meine Schmerzen als heftig	4	3	2	1
5. Ich empfinde meine Schmerzen als mörderisch	4	3	2	1
6. Ich empfinde meine Schmerzen als elend	4	3	2	1
7. Ich empfinde meine Schmerzen als schauderhaft	4	3	2	1
8. Ich empfinde meine Schmerzen als scheußlich	4	3	2	1
9. Ich empfinde meine Schmerzen als schwer	4	3	2	1
10. Ich empfinde meine Schmerzen als entnervend	4	3	2	1
11. Ich empfinde meine Schmerzen als marternd	4	3	2	1
12. Ich empfinde meine Schmerzen als furchtbar	4	3	2	1
13. Ich empfinde meine Schmerzen als unerträglich	4	3	2	1
14. Ich empfinde meine Schmerzen als lähmend	4	3	2	1

TEIL B

15. Ich empfinde meine Schmerzen als schneidend	4	3	2	1
16. Ich empfinde meine Schmerzen als klopfend	4	3	2	1
17. Ich empfinde meine Schmerzen als brennend	4	3	2	1
18. Ich empfinde meine Schmerzen als reißend	4	3	2	1
19. Ich empfinde meine Schmerzen als pochend	4	3	2	1
20. Ich empfinde meine Schmerzen als glühend	4	3	2	1
21. Ich empfinde meine Schmerzen als stechend	4	3	2	1
22. Ich empfinde meine Schmerzen als hämmernd	4	3	2	1
23. Ich empfinde meine Schmerzen als heiß	4	3	2	1
24. Ich empfinde meine Schmerzen als durchstoßend	4	3	2	1

Bitte überprüfen Sie nochmals, ob Sie auch nichts ausgelassen haben.

ROHWERTE (nur für Auswertungszwecke)

Rohwert Teil A Rohwert Teil B Rohwerte Teilskalen: Rhyth. L.E. Temp.
(rot) (blau) (grün)

A10-06 SF36

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben?	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i>						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) Beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft <i>jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

A11 Liste der Abbildungen im Anhang

Abb. A1: Interventionsgruppe- Dauer der Beschwerden	S. 134
Abb. A2: Kontrollgruppe- Dauer der Beschwerden	S. 135
Abb. A3: Interventionsgruppe aktiver/sensorischer Score	S. 150
Abb. A4: Kontrollgruppe aktiver/sensorischer Score	S. 150

A12 Liste der Tabellen im Anhang

Tab. A1: Eingangsdaten Interventionsgruppe	S. 128
Tab. A2: Eingangsdaten Kontrollgruppe	S. 128
Tab. A3: Vergleich der Eingangswerte beider Gruppen	S. 129
Tab. A4: Independent Samples Test 1	S. 130
Tab. A5: Gruppenstatistik	S. 131
Tab. A6: Independent Samples Test 2	S. 131
Tab. A7: Gruppenstatistik 2	S. 132
Tab. A8: Independent Samples Test 3	S. 132
Tab. A9: Subskalen des SES	S. 133
Tab. A10: Anamnesedaten (Interventionsgruppe)	S. 133
Tab. A11: Anamnesedaten Kontrollgruppe	S. 133
Tab. A12: Zyklusdauer Interventionsgruppe- Probanden zugeordnet	S. 133
Tab. A13: Zyklusdauer Kontrollgruppe-Probanden zugeordnet	S. 134
Tab. A14: Interventionsgruppe- Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin	S. 135
Tab. A15: Kontrollgruppe- Zuordnung der Beschwerdedauer zur Probandin	S. 136
Tab. A16: Deskriptive Daten / Testung auf Normalverteilung	S. 136
Tab. A17: Descriptives	S. 137
Tab. A18: SES- affektiver Summenscore	S. 138
Tab. A19: SES- sensorischer Summenscore	S. 139
Tab. A20: SES- Summenscore VORHER-NACHHER	S. 140
Tab. A21: SES-sensorischer Summenscore NACHHER	S. 141
Tab. A22: Gruppenstatistik	S. 142
Tab. A23: Independent Samples Test VORHER-NACHHER 1	S. 142
Tab. A24: Interventionsgruppe- Paired Samples Statistics	S. 143
Tab. A25: Interventionsgruppe- Paired Samples Correlation	S. 143
Tab. A26: Interventionsgruppe- Paired Samples Test	S. 144
Tab. A27: Kontrollgruppe- Paired Samples Statistics	S. 144
Tab. A28: Kontrollgruppe- Paired Samples Correlation	S. 145
Tab. A29: Kontrollgruppe- Paired Samples Test	S. 145
Tab. A30: Interventionsgruppe- Descriptive Statistics	S. 147

Tab. A31: Kontrollgruppe- Descriptive Statistics	S. 149
Tab. A32: Interventionsgruppe- Descriptive Statistics	S. 151
Tab. A33: Kontrollgruppe- Descriptive Statistics	S. 153
Tab. A34: Descriptives	S. 155
Tab. A35: Psychische Summenskala	S. 156
Tab. A36: Körperliche Summenskala	S. 157
Tab. A37: Psychische Summenskala- NACHHER	S. 158
Tab. A38: Tests of Normality	S. 159
Tab. A39: Intergruppenvergleich- Gruppenstatistik	S. 159
Tab. A40: Independent Samples Test 4	S. 160
Tab. A41: Interventionsgruppe- Paired Samples Statistics 2	S. 161
Tab. A42: Interventionsgruppe- Paired Samples Correlations 2	S. 161
Tab. A43: Interventionsgruppe- Paired Samples Test 2	S. 162
Tab. A44: Kontrollgruppe:Paired Samples Statistics	S. 162
Tab. A45: Kontrollgruppegruppe- Paired Samples Correlations 2	S. 163
Tab. A46: Kontrollgruppe- Paired Samples Test 2	S. 163
Tab. A47: Einzelwerte der acht Items	S. 164
Tab. A48: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Correlations	S. 165
Tab. A49: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Statistics	S. 166
Tab. A50: Langzeitergebnisse- Schmerzempfindung (SES)- Paired Samples Test	S. 167
Tab. A51: Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Test	S. 168
Tab. A52: Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Correlations	S. 169
Tab. A53: Interventionsgruppe- SF-36- Follow-up, Paired Samples Statistics	S. 170
Tab. A54: Viszerale Dysfunktionen	S. 171
Tab. A55: Sakrumdysfunktionen	S. 171
Tab. A56: Kraniale Dysfunktionen	S. 172