

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Können der TSH-Wert und zyklisches prämenstruelles  
Spotting einen nichtinvasiven Marker für die Diagnostik  
einer Endometrioseerkrankung darstellen?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Lena Birke  
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Alexandra P. Bielfeld

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Marion Rapp

Meinen Eltern,  
meiner Schwester,  
meinem Ehemann  
und meinen Kindern in Liebe und Dankbarkeit.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Birke, L., Baston-Büst, D.M., Krüssel, J.S., Fehm T.N., Bielfeld, A.P., (2021), Can TSH level and premenstrual spotting constitute a non-invasive marker for the diagnosis of endometriosis? *BMC Women's Health*, 21(1), 1-9.

## Zusammenfassung

Endometriose ist eine der häufigsten benignen gynäkologischen Erkrankungen. Etwa 10% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind betroffen [1]. Bei Sterilitätspatientinnen ist die Prävalenz deutlich höher und wird mit ca. 30-56% angegeben [2, 3]. Jedes Jahr erkranken rund 40.000 Frauen in Deutschland neu an Endometriose. Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Endometriose ist die Laparoskopie mit histologischer Sicherung des Befundes. Auch heute noch beträgt die Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und der definitiven Diagnosestellung im Schnitt 6,7 Jahre [4]. Die hohen Kosten für das Gesundheitswesen, die Operationsrisiken, die mit einem laparoskopischen Eingriff einhergehen, die psychische und physische Belastung und das lange Intervall, welches vom Symptombeginn bis zur Diagnosesicherung besteht, unterstreichen den Stellenwert, Marker für eine nichtinvasive Diagnostik zu finden. Bis heute steht allerdings kein zuverlässiger nichtinvasiver Marker zur Verfügung. Aus diesem Grund untersuchten wir, ob der TSH-Wert und zyklisches prämenstruelles Spotting einen nichtinvasiven Marker für die Diagnostik einer Endometrioseerkrankung darstellen können. Zusätzlich wurde eine Kombination mit den Parametern Dysmenorrhö und Dyspareunie untersucht. Diese Dissertationsarbeit soll daher einen Beitrag zur Früherkennung und der Möglichkeit einer nichtinvasiven Diagnostik der Endometrioseerkrankung darstellen.

Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie 637 infertile Patientinnen im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 im Universitären Interdisziplinären Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD) untersucht. In diesem Kollektiv zeigten 107 Patientinnen eine chirurgisch gesicherte Endometriose. Zudem wurden 60 Patientinnen ohne Endometriose in die Studie eingeschlossen.

In der Untersuchungsgruppe (UG) berichteten 51% über das Auftreten von prämenstruellem Spotting, in der Kontrollgruppe (KG) waren es 22%. Der mittlere TSH-Wert lag in der UG bei  $3,21 \pm 1,89 \mu\text{U/ml}$  bei Patientinnen mit einer Schilddrüsendysfunktion und bei  $1,78 \pm 0,71 \mu\text{U/ml}$  bei Schilddrüsengesunden, in der KG betrug dieser  $2,52 \pm 1,31 \mu\text{U/ml}$  bei Patientinnen mit Schilddrüsendysfunktion und  $1,68 \pm 0,65 \mu\text{U/ml}$  bei Schilddrüsengesunden. 69% der Frauen mit Endometriose litten unter Dysmenorrhö und 32% unter Dyspareunie. Von Dysmenorrhö waren in der KG 37% betroffen und 7% von Dyspareunie.

Bei der Detektion einer Endometriose mit nichtinvasiven Markern ergibt sich entsprechend ihrer Sensitivitäten folgende Rangordnung: TSH-Wert (52%), Prämenstruelles Spotting (51%), die Kombination der beiden zuvor genannten Marker (33%), zusätzlich in Kombination mit Dysmenorrhö (25%), zusätzlich in Kombination mit Dyspareunie (14%), Kombination aller 4 Marker (12%).

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Endometriose für Frauen bei Vorhandensein von einer Schilddrüsendysfunktion, prämenstruellem Spotting, Dysmenorrhö oder Dyspareunie erhöht ist. Aufgrund der niedrigen Sensitivität reicht die Evidenz jedoch leider nicht aus, diese als alleinige Marker für die Detektion von Endometriose in der klinischen Routine zu empfehlen. Jedoch können sie im Falle einer Verdachtsdiagnose helfen, diese zu stützen.

## Summary

Endometriosis is one of the most common benign gynecological diseases. About 10 % of all women in the reproductive-age are affected. The prevalence of endometriosis in women with infertility has been estimated to be up to 30-56 %. In Germany about 40.000 new cases are diagnosed every year. Gold standard for the diagnosis of the disease is the combination of a laparoscopy and the histological verification. Up until today the median lag time between the onset of clinical symptoms and definitive diagnosis is 6.7 years on average. High health care costs, surgical risks associated with the laparoscopic surgery, the mental and physical strain and the long period between onset of symptoms and final diagnosis underline the need for a non-invasive marker for the diagnosis of endometriosis. To date, there is no reliable non-invasive marker implemented in the clinical routine. For this reason, we investigated whether TSH and premenstrual spotting may be non-invasive markers for the diagnosis of endometriosis. In addition, we examined a combination with the parameter's dysmenorrhea and dyspareunia. This thesis shall contribute to the early detection and the possibility of a non-invasive diagnosis of endometriosis.

We conducted a retrospective case-control study among 637 infertile women at the Department of Obstetrics, Gynecology and REI (UniKiD), Düsseldorf between January 2015 and December 2016. Of these, 107 patients with surgically confirmed endometriosis and 60 patients without endometriosis were included in the study.

51% in the endometriosis group (EG) and 22% in the control group (CG) reported premenstrual spotting. The mean TSH value was  $3.21 \pm 1.89$   $\mu$ U/ml for women with thyroid dysfunction and  $1.78 \pm 0.71$   $\mu$ U/ml for thyroid healthy women in the EG and  $2.52 \pm 1.31$   $\mu$ U/ml for women with thyroid dysfunction and  $1.68 \pm 0.65$   $\mu$ U/ml for thyroid healthy women in the CG. In the EG, 69% patients reported dysmenorrhea and 32% dyspareunia. 37 % patients in the CG were affected by dysmenorrhea and 7 % by dyspareunia.

In our cohort, diagnosis of endometriosis with non-invasive markers according to their sensitivity yields the following ranking: increased TSH level (52%), premenstrual spotting (51%), combination of both previous parameters (33%), addition of dysmenorrhea (25%), addition of dyspareunia (14%) and combination of all parameters (12%).

The results of our study suggest that the risk of endometriosis for women is increased by the presence of thyroid dysfunction, premenstrual spotting, dysmenorrhea or dyspareunia. However, due to the low sensitivity, the evidence is not sufficient to recommend these as exclusive markers for the detection of endometriosis in routine diagnostics.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ART</b>	<i>Assisted reproductive technologies</i> – Techniken der assistierten Reproduktion	<b>mRNA</b>	<i>Messenger ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
<b>CA</b>	<i>Cancer antigen</i>	<b>ng</b>	Nanogramm
<b>cm</b>	Zentimeter	<b>NK</b>	Natürliche Killerzellen
<b>COX</b>	Cyclooxygenase	<b>NSAR</b>	Nicht-steroidale Antirheumatika
<b>dl</b>	Deziliter	<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>FSH</b>	follikelstimulierendes Hormon	<b>pg</b>	Pikogramm
<b>ft3</b>	freies Trijodthyronin	<b>rASRM</b>	<i>Revised Classification of the American Society of Reproductive Medicine</i>
<b>ft4</b>	freies Thyroxin	<b>SELDI-TOF-MS</b>	<i>Surface-enhanced-laser-desorption/ionization time-of-flight</i> Massenspektrometrie
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing-Hormon	<b>SNP</b>	Single-Nukleotid-Polymorphismen
<b>ICAM-1</b>	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>	<b>SOR</b>	schwache ovarielle Responderin
<b>ICSI</b>	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	<b>T3</b>	Trijodthyronin
<b>Ig</b>	Immunglobulin	<b>T4</b>	Thyroxin
<b>IL</b>	Interleukin	<b>Tg-AK</b>	Thyreoglobulin-Antikörper
<b>IU</b>	<i>International Unit</i> – Internationale Unit	<b>TIE</b>	tief infiltrierende Endometriose
<b>IUI</b>	Intrauterine Insemination	<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>IVF</b>	In vitro Fertilisation	<b>TNM</b>	Tumor, Nodus, Metastasen
<b>KG</b>	Kontrollgruppe	<b>TPO-AK</b>	Thyreoperoxidase-Antikörper
<b>KI</b>	Konfidenzintervall	<b>TRAK</b>	TSH-Rezeptor-Antikörper
<b>l</b>	Liter	<b>TSH</b>	Thyreoida-stimulierendes Hormon
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon	<b>UG</b>	Untersuchungsgruppe
<b>MALDI-TOF-MS</b>	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight</i> Massenspektrometrie	<b>VCAM-1</b>	<i>Vascular cell adhesion protein 1</i>
<b>mg</b>	Milligramm	<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>ml</b>	Milliliter	<b><math>\mu</math></b>	Mikro
<b>miRNA</b>	<i>Micro ribonucleic acid</i>		
<b>mU</b>	Milliunit		

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Endometriose.....	1
1.1.1	Definition .....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	1
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese .....	1
1.1.4	Einteilung und Klassifikation .....	4
1.1.5	Klinik und Symptomatik.....	5
1.1.6	Diagnostik .....	6
1.1.7	Therapie.....	7
1.2	Prämenstruelles Spotting.....	14
1.3	Endometriose und Schilddrüse .....	15
1.4	Endometriose und Infertilität .....	17
1.4.1	Medikamentöse Therapie .....	19
1.4.2	Minimale und milde Endometriose (rASRM I-II).....	19
1.4.3	Mäßig und schwere Endometriose (rASRM III-IV).....	20
1.4.4	Tief infiltrierende Endometriose .....	20
1.4.5	Endometriom.....	20
1.4.6	Assistierte Reproduktion .....	20
1.5	Ziele der Arbeit .....	21
2	„Can TSH level and premenstrual spotting constitute a non-invasive marker for the diagnosis of endometriosis?“, Birke, L., Baston-Büst, D.M., Krüssel, J.S., Fehm T.N., Bielfeld, A.P., BMC Women’s Health, 21(1): 1-9, (2021).....	22
3	Diskussion .....	23
3.1	Biomarker zur Diagnostik einer Endometriose .....	23
3.1.1	Glykoproteine.....	24
3.1.2	Immunzellen und Sekretionsprodukte.....	25
3.1.3	Antikörper.....	27
3.1.4	Komplementfaktoren.....	28
3.1.5	Hormone .....	29
3.1.6	Angiogenese .....	29
3.1.7	Adhäsionsmoleküle.....	31
3.1.8	Proteomik und Genomik .....	31
3.2	Kinderwunsch und Endometriose .....	33
3.2.1	Implantationsrate, Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate .....	34
3.2.2	Intrauterine Insemination (IUI) .....	36
3.2.3	In-vitro-Fertilisation/Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (IVF/ICSI) ...	37
3.2.4	Fehlgeburten.....	38
3.3	Schlussfolgerungen .....	38
4	Literaturverzeichnis.....	40

# **1 Einleitung**

## **1.1 Endometriose**

### **1.1.1 Definition**

Endometriose ist definiert als das Vorkommen von endometriumartigen Zellverbänden außerhalb des Cavum uteri [5].

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Endometriose gehört zu den häufigsten gutartigen gynäkologischen Erkrankungen und ist zyklus- und östrogenabhängig. Die Angaben zur Prävalenz variieren stark in der Literatur, ca. 10% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind betroffen [1, 6]. Bei Sterilitätspatientinnen wird die Prävalenz mit ca. 30-56% angegeben [2, 3]. Jedes Jahr erkranken rund 40.000 Frauen in Deutschland neu an Endometriose [7]. Das typische Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt zwischen dem 29. und 39. Lebensjahr [8]. Die volkswirtschaftliche Bedeutung durch Arbeitsausfall und medizinische Versorgung, wie Operationen, Krankenhausaufenthalte und Arztbesuche, ist beachtenswert. Eine familiäre Häufung der Endometriose wurde beobachtet [9].

### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Die genauen Ursachen und die Entstehung der Endometriose sind bis heute nicht bekannt. Es werden verschiedene Modelle diskutiert. Bisher kann keine Theorie alle Formen dieser Krankheit hinreichend erklären. Man geht davon aus, dass ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren zu der Erkrankung einer Endometriose führen.

Die Transplantationstheorie nach John A. Sampson geht davon aus, dass während der Menstruation Endometriumzellen retrograd durch die Tuben in die Peritonealhöhle gelangen. Dort kommt es zur Implantation der Gewebeteile und Entstehung von Endometrioseläsionen [10]. Für diese Theorie spricht weiterhin, dass Frauen mit uterinen Fehlbildungen, bei denen der vaginale Abfluss des Menstruationssekretes gehemmt ist, ein erhöhtes Endometrioserisiko aufweisen [11, 12]. Die retrograde Menstruation scheint jedoch ein physiologisches Phänomen zu sein und betrifft etwa 90% aller Frauen. Jedoch bleibt unklar, warum sie nur bei einem Teil der Frauen zur Ausbildung einer Endometriose führt [13].

Bei der Metaplasietheorie, die auf R. Meyer zurückgeht, liegt der Ursprung der Endometrioseherde in pluripotenten Zölonzellen, aus denen entwicklungsgeschichtlich das Endometrium und das Peritoneum entstammen. Die Umwandlung in endometriumartige Zellen entsteht unter dem Einfluss verschiedener Stimuli wie hormonelle Einflüsse, Wachstumsfaktoren, inflammatorische oder mechanische Reize [14]. Diese Theorie erklärt das Entstehen von extraperitonealen Herden [15, 16].

Die *Endometriotic Disease* Theorie von Koninckx *et al.* [17] greift die Implantationstheorie von Sampson und Meyer auf, die zwar die Entstehung von Endometrioseläsionen erklären, jedoch nicht darauf eingehen, welche Faktoren das Wachstum, die Ausbreitung und die unterschiedliche Ausprägung der Endometriose begünstigen und warum manche Frauen erkranken und andere wiederum nicht. Bei dieser Theorie wird die retrograde Menstruation, das Vorhandensein von teilungsaktiven Endometriumzellen in der Peritonealflüssigkeit und die Adhäsion und Implantation einiger dieser Zellen an für Endometrium atypische Lokalisationen als physiologisch angesehen. Normalerweise werden diese Zellen durch die Immunantwort des Körpers, zum Beispiel durch Makrophagen, entfernt. Begünstigt wird eine Anheftung und Implantation ihrer Ansicht nach, wenn das Mesothel durch Verletzungen, Infektionen, Entzündungen oder übermäßige retrograde Menstruation beschädigt ist. Zusätzlich scheinen auch Umwelteinflüsse, wie eine Reizung durch Dioxin, eine Rolle zu spielen [18]. In einer aktuelleren Theorie wird angenommen, dass eine genetische Veränderung der Endometriumzellen und modulierende biologische Eigenschaften zu einer Manifestation der Erkrankung führen. Die Eigenschaften der Zellen und das Wachstum vergleichen die Autoren mit denen eines benignen Tumors. Weiterhin hat die Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit einen entscheidenden Einfluss auf die Progression und das Abheilen der Erkrankung. Hierbei scheinen Zytokine, eine verminderte Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK), Angiogenesefaktoren, Hormone und Wachstumsfaktoren in der Peritonealflüssigkeit eine Rolle zu spielen. Die Art der zellulären Veränderung bestimmt zusammen mit lokalen Faktoren ob sich Endometriumzellen zu typischen Läsionen, einer tief-infiltrierenden oder Ovarialendometriose entwickeln [17].

Dass immunologische und entzündliche Prozesse pathogene Faktoren darstellen, wurde auch in anderen Untersuchungen nachgewiesen. In der immunologischen Theorie wird davon ausgegangen, dass Endometriumfragmente, die in die Peritonealhöhle gelangen, durch einen Defekt des Immunsystems nicht entfernt werden und somit eine Implantation und ein Wachstum der Fragmente möglich ist [19]. Neben einer geringeren Zytotoxizität von NK wurde eine reduzierte Aktivität von zytotoxischen T-Zellen, eine erhöhte Aktivität von Makrophagen, eine Dysregulation der Zytokinsekretion und eine erhöhte B-Zellaktivität mit gesteigerter Synthese von Antikörpern gefunden. Diese Phänomene scheinen die Entstehung von Endometrioseherden zu begünstigen [20].

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der Entstehung der Endometriose ist das von Leyendecker und Kollegen entwickelte Archimetra-Konzept, aus dem später das *Tissue Injury and Repair Concept* abgeleitet wurde. Entwicklungsgeschichtlich besteht der Uterus aus der Archimetra und der später entwickelten Neometra. Die Archimetra umfasst das Endometrium und das darunterliegende *Stratum subvasculare* des Myometriums. Die äußeren Muskelschichten, das *Stratum vasculare* und das *Stratum supravasculare* des Myometriums, stellen die Neometra dar [21, 22]. Physiologisch ist der Uterus während des Zyklus durch wechselnd starke Kontraktionen, mechanischer Belastung ausgesetzt. Die daraus entstehenden Gewebsverletzungen gehen mit Reparaturmechanismen einher (*tissue injury and repair*), bei denen es lokal zur Expression von Cytochrom P450 Aromatase und Produktion von Estradiol kommt. Sie gehen davon aus, dass bei Patientinnen mit Endometriose eine Funktionsstörung im Bereich des endometrial-myometrialen Übergangs vorliegt. Durch eine östrogengesteuerte Hyperperistaltik des Uterus kommt es in diesem Bereich zu Mikrotraumen. Diese führen zum Herauslösen von endometrialen Basalzellen und zum Verschleppen dieser über die Tuben in den Bauchraum, wo sie implantieren und Endometrioseherde bilden. Da diese dislozierten Zellen teilweise Stammzell-Charakter aufweisen, können Endometrioseläsionen mit Drüsen-, Stroma- und Muskelzellen entstehen. Andererseits können die Zellen der Basalis auch kontinuierlich das Myometrium infiltrieren und eine Adenomyose bilden [23, 24].

Es gibt Hinweise, dass genetische Faktoren bei der Entstehung von Endometriose eine Rolle spielen. In mehreren Studien wurde eine familiäre Häufung beobachtet,

was dafürspricht. So konnte ein Zusammenhang zwischen Verwandten ersten Grades und dem Erkrankungsrisiko für Endometriose gezeigt werden [25, 26]. Zusätzlich unterstützen Zwillingsstudien das Vorhandensein einer genetischen Komponente [27, 28]. In einer Vielzahl von Studien wurden vor allem Kandidatengene untersucht, bei denen versucht wurde „*Single-Nukleotid-Polymorphismen* (SNP) zu identifizieren“ [29]. Dies sind Gene, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von zentraler Relevanz für eine Erkrankung sind. Eine Reihe von genetischen Varianten wurden darüber identifiziert. Es wurden unter anderem Abweichungen bei Steroid- und Hormonrezeptoren, Zytokinen, Adhäsionsmolekülen, Matrixenzymen, sowie bei Genen, die den Zellzyklus regulieren, gefunden. Der genaue Vererbungsmodus ist bis heute jedoch immer noch unklar, vielmehr scheinen mehrere Gene die Entstehung der Krankheit zu beeinflussen. Tiefgehendere Einblicke in die Molekularbiologie könnten in Zukunft vielleicht nicht nur ein besseres Verständnis für die Pathogenese ermöglichen, sondern auch neue Ansatzpunkte für die Diagnostik und Therapie ergeben [30, 31].

#### **1.1.4 Einteilung und Klassifikation**

In Deutschland wird die Endometriose häufig nach ihrer Lokalisation in drei verschiedene Formen eingeteilt:

*Endometriosis genitalis interna = Adenomyosis uteri*

*Endometriosis genitalis externa*

*Endometriosis extragenitalis*

Bei der *Endometriosis genitalis interna* befinden sich Endometrioseherde innerhalb des Myometriums. Bei der *Endometriosis genitalis externa* sind dahingegen die weiblichen Geschlechtsorgane innerhalb des kleinen Beckens wie vor allem die Ovarien, Ligamenta sacrouterina und das Beckenperitoneum betroffen. Unter einer *Endometriosis extragenitalis* versteht man, wenn sich Endometrioseherde außerhalb des kleinen Beckens befinden, zum Beispiel in Blase, Darm oder selten Lunge, zentrales Nervensystem, Lymphknoten [32]. Eine in der Literatur gebräuchliche Einteilung ist die Unterscheidung zwischen *Adenomyosis uteri*, peritonealer, ovarieller und tief infiltrierender Endometriose. Letztere wird als der Befall des Septum rectovaginale, des Fornix vaginae, des Retroperitoneums

(Beckenwand, Parametrium) sowie des Darmes, Ureters und der Harnblase definiert [33].

International am weitesten verbreitet ist die Klassifikation der rASRM (*Revised Classification of the American Society for Reproductive Medicine*). Hierbei erfolgt die intraoperative Einteilung der *Endometriosis genitalis externa* anhand eines Punktesystems. Beurteilt werden Anzahl, Oberflächenausdehnung und Lokalisation der Endometrioseherde sowie die Infiltrationstiefe. Weiterhin gehen das Ausmaß von Adhäsionen und der Befall des Douglasraumes in die Bewertung mit ein. Anhand der Summe der vergebenen Punkte erfolgt die Einteilung in die Stadien I-IV: I = minimal, II = mild, III = mäßig, IV = schwer. Diese Klassifikation berücksichtigt jedoch nicht die Wachstumsformen der extragenitalen und tief infiltrierenden Endometriose (TIE) [34]. Für die Beurteilung der tief infiltrierenden Endometriose wurde als Ergänzung zum rASRM-Score von der Stiftung Endometriose-Forschung die ENZIAN-Klassifikation erarbeitet. Sie orientiert sich anhand der onkologischen TNM-Klassifikation. Die Lokalisation der Läsionen wird in drei möglichen Ebenen angegeben: A beschreibt das vertikale Kompartiment des Douglasraumes, der Vagina und des Uterus, B umfasst das horizontale Kompartiment im Bereich der *Ligamenta sacrouterina* und den Parametrien bis hin zur Beckenwand, C beschreibt die Infiltration des Rektums. Des Weiteren wird die Größe der Endometrioseherde in 1 cm, 1-3 cm und >3 cm angegeben. Endometrioseläsionen, die außerhalb des kleinen Beckens vorkommen, werden durch das Präfix „F“ gekennzeichnet: Mit FB wird die Beteiligung der Blase benannt, mit FU die Beteiligung des intrinsischen Teils der Ureteren. FA beschreibt die Adenomyose des Uterus, FI die Infiltration des übrigen Darmes (Sigma, Caecum, Appendix, Ileum) und mit FO plus genauerer Benennung werden andere Lokalisationen beschrieben. Um die Komplexität der Ausdehnung darzustellen, sind Mehrfachnennungen vorgesehen [35].

### **1.1.5 Klinik und Symptomatik**

Die durch die Endometriose hervorgerufenen Beschwerden sind vielfältig und können von Frau zu Frau sehr unterschiedlich sein. Die Endometriose kann aber auch vollkommen asymptomatisch verlaufen und erst im Rahmen einer Sterilitätsabklärung oder als Zufallsbefund während einer Laparoskopie diagnostiziert werden [36, 37]. Das Leitsymptom ist starke Dysmenorrhö, die häufig 1-2 Wochen vor der Menstruation einsetzt, an Schmerzintensität zunimmt und mit

dem Einsetzen der Menstruation rückläufig ist [38]. Daneben bestehen häufig auch chronisch rezidivierende, zyklusabhängige als auch dauerhafte Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie. Weiterhin können Zyklusanomalien wie Hypermenorrhöen und Menorrhagien vorkommen. Bei einem Befall der Blase kann es zur Hämaturie, beim Darmbefall zur Hämatochezie kommen [39, 40]. Diese Symptome können einzeln aber auch in Kombination auftreten. Die Intensität der Beschwerden korreliert dabei nicht mit der Lokalisation und der Aktivität der Endometrioseläsionen [41]. Als weiteres wichtiges Symptom der Endometriose steht die Infertilität im Vordergrund [2].

### **1.1.6 Diagnostik**

Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Endometriose ist die Laparoskopie mit histologischer Sicherung des Befundes [42]. Aufgrund der Vielfältigkeit der Symptomatik wird die Endometriose häufig aber erst spät erkannt. So erfolgt die Diagnosestellung, vom Auftreten der Symptomatik bis zur chirurgischen Sicherung der Diagnose, im Schnitt erst nach 6,7 Jahren [4]. Hadfield *et al.* [43] beschreiben, dass die Diagnose sogar erst nach 11,7 Jahren in den USA und nach 8 Jahren in Großbritannien gestellt wird.

Im Rahmen der Laparoskopie können die exakte Lokalisation, das Ausmaß und der Aktivitätsgrad beurteilt werden. Die Endometrioseherde können ein unterschiedliches morphologisches Erscheinungsbild aufweisen. Sie können blasig, hell, rot, braun, blau, schwarz oder narbig-weiß erscheinen, wobei die roten Läsionen als aktiv und die weißen als inaktive Herde gelten [34, 44, 45]. Im Ovar können sich Zysten bilden, die als Folge von Einblutung einen braunen Flüssigkeitsinhalt enthalten und deshalb auch als „Schokoladenzysten“ bezeichnet werden [34].

Bei anamnestischen Angaben über therapieresistente Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Dyspareunie, postkoitale Blutungen, sowie ungewollte Kinderlosigkeit sollte daher an eine Endometriose gedacht werden. Insbesondere dann, wenn gleichzeitig mehrere Symptome vorhanden sind [40].

Bei der SpekulumEinstellung können bei einer Endometriose livide Verfärbungen sichtbar und bei der Palpation schmerzhaft Knötchen und Verhärtungen im Bereich der Scheidenwand zu tasten sein. Die vaginale Untersuchung kann aber auch unauffällig sein und ist daher alleine für die Diagnosestellung nicht ausreichend [46].

Zur weiteren Diagnostik werden bildgebende Verfahren wie transvaginale Sonographie und Magnetresonanztomografie eingesetzt.

Insgesamt ist die Möglichkeit der Diagnostik mit bildgebenden Verfahren zwar verbessert, weist aber weiterhin eine geringe Sensitivität auf, insbesondere für die Erfassung der Endometriose des Peritoneums. Die transvaginale Ultraschalluntersuchung eignet sich besonders für die Erfassung von Endometriomen. Diese weisen häufig ein typisches Echomuster auf: Heterogenes Erscheinungsbild, glatte Begrenzung, verstärkte Wanddicke, echoarme bis echoreiche Echogenität [33, 47]. Die Magnetresonanztomografie weist eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer tief infiltrierenden Endometriose auf [48].

Es wurden bereits verschiedene Biomarker zur Diagnostik einer Endometriose untersucht. May *et al.* [49] geben in ihrer Übersichtsarbeit einen Überblick über mehr als 100 Marker, die auf eine Endometriose hinweisen können. Eine Vielzahl von Studien beschäftigten sich mit dem *Cancer Antigen 125* (CA 125). Hirsch *et al.* [50] fanden deutlich höhere CA 125 Werte im Serum von Patientinnen mit Endometriose als bei der Kontrollgruppe. Als weitere andere Marker wurden Zytokine (Interleukin (IL)-6, IL-8, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interferon- $\gamma$ , aber auch Antikörper (Immunglobulin G (IgG)-Level, Antinukleärer Antikörper), Immunzellen (NK-Zellen, Monozyten), Glykoproteine (CA19-9, CA15-3, CA-72, Alpha-1-Fetoprotein, Carcinomaembryonales Antigen), Zelladhäsionsmoleküle (*Intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) und *vascular cell adhesion protein 1* (VCAM-1), Hormone (Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Leptin, Prolactin) und Angiogenesefaktoren (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)) im Serum, Plasma und Urin untersucht [49].

Es gibt aber trotz der intensiven Bemühungen derzeit keinen Biomarker, der mit ausreichender Spezifität und Sensitivität und einem hohen positiven und negativen prädiktiven Vorhersagewert für die Diagnose einer Endometriose zulässt. Die Etablierung nichtinvasiver Marker ist daher weiterhin intensiver Gegenstand der aktuellen Forschung.

### **1.1.7 Therapie**

Als Therapieoptionen stehen die medikamentöse und die chirurgische Therapie zur Verfügung. Häufig werden sie kombiniert eingesetzt. Da bis heute Ätiologie und Pathogenese der Endometriose nicht abschließend geklärt sind, besteht kein

kausaler Therapieansatz, sondern ein rein symptomorientierter. Daher sollte sich die Wahl der Therapie nach den individuellen Bedürfnissen der Patientin richten, welches die jeweilige Schmerzsymptomatik, die Lokalisation der Endometriose, das Alter und einen vorhandenen Kinderwunsch berücksichtigen [51].

Eine wesentliche Indikation für eine operative Therapie besteht bei dem Vorliegen von Dysmenorrhö, bei ausgeprägter Dyspareunie, bei Infertilität sowie bei ausgedehnten Veränderungen von Organstrukturen [52]. Für die operative Therapie stehen die Laparoskopie und die Laparotomie zur Verfügung. Auch wenn es in Bezug auf die Wirksamkeit der beiden Verfahren keinen signifikanten Unterschied gibt, wird die Laparoskopie der Laparotomie vorgezogen. Vorteile der Laparoskopie sind unter anderem eine geringere Komplikationsrate, geringere Kosten und eine schnellere Genesung [53–55]. Ziel ist hierbei die vollständige Entfernung aller Endometrioseherde. Dabei werden alle sichtbaren Endometrioseherde mit Exzision, Koagulation oder Vaporisation mittels Laser beseitigt. Die Studienlage in Bezug auf die Überlegenheit einer der Techniken ist uneinheitlich [56, 57]. So konnte in einer aktuellen Metaanalyse bei der Anwendung von Ablation im Vergleich zur Exzision kein signifikanter Unterschied bei der Reduktion des visuellen Analogskala-Scores für Endometriose-assoziierte Schmerzen (Dysmenorrhoe, Dyschezie und Dyspareunie) bei minimaler bis milder Endometriose gefunden werden [56]. Wiederum kam die Arbeitsgruppe um Pundir zu dem Ergebnis, dass eine Exzision dem ablativen Verfahren bei der Reduktion des Gesamtschmerzes überlegen ist [57]. Beide Arbeitsgruppen kommen allerdings zu dem Schluss, dass die Datenlage für eine abschließende Bewertung insgesamt unzureichend ist [56, 57]. Zusätzlich können während der Operation Adhäsionen gelöst und ovarielle Endometriome ausgeschält werden [58]. Im Fall von tief infiltrierender Endometriose und bei Verdacht auf organüberschreitende Befunde sollte die Therapie in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Hierbei haben sich kombinierte Verfahren wie eine vaginale Resektion, laparoskopisch-assistiertes vaginales Vorgehen oder eine Laparotomie bewährt. Falls notwendig, zum Beispiel bei Harnblasen- oder Darmbeteiligung, sollten komplexere Eingriffe interdisziplinär (mit Chirurgen und Urologen) geplant und durchgeführt werden [52]. Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Adenomyosis uteri kann eine Hysterektomie eine effektive Therapie darstellen [33, 59, 60]. Bei infertilen Frauen mit Kinderwunsch steht jedoch der Organerhalt im Vordergrund. Eine operative

Sanierung kann die Chancen einer spontanen Konzeption und auch bei Konzeption durch Methoden der assistierten Reproduktion verbessern [61].

Die Rezidivrate ist leider sehr hoch. Die Angaben für das erneute Auftreten von Beschwerden nach Beendigung der Therapie variieren in der Literatur. Guo [62] beschreibt in seiner Übersichtsarbeit eine Rezidivhäufigkeit von 21,5% nach 2 Jahren und 40-50% nach 5 Jahren. Daher stellt eine Kombination aus operativer und medikamentöser Therapie ein etabliertes Behandlungskonzept dar [62, 63].

Die medikamentöse Therapie der Endometriose umfasst die hormonelle Therapie und die Schmerztherapie. Da die Endometriose eine östrogenabhängige Erkrankung ist, beruht die Wirkung der gegenwärtigen hormonellen Therapie auf die Unterdrückung der ovariellen Funktion und damit auf einer Hemmung der Östrogen Produktion. Durch die Absenkung des Östrogenspiegels kommt es zur Regression der Endometrioseherde [64]. Zum Einsatz kommen Gestagene, Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga). Zur Schmerzreduktion werden nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet [65].

Gestagene und Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate hemmen durch eine negative Rückkopplung die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Durch die Unterdrückung der GnRH-Freisetzung im Hypothalamus kommt es zum Abfall des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und durch die damit gestörte Eizellreifung zur Reduktion der Östrogensynthese in den Ovarien [66]. Der dadurch erzeugte Östrogenentzug führt zur Atrophie vorhandener Endometrioseherde. Ein weiterer Effekt ist die antiinflammatorische Wirkung durch die Reduktion von Entzündungsmediatoren und der Einfluss auf Wachstumsfaktoren wie VEGF und *nerve growth factor* [67]. Gestagene scheinen zusätzlich die Apoptoserate im Endometrium zu erhöhen [68]. Mögliche Nebenwirkungen bei Gestageneinnahme sind Durchbruchblutungen, Gewichtszunahme, Wasserretention, Akne, Libidoverlust, Brustspannen, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen und Hitzewallungen. Bei Einnahme eines kombinierten, meist gestagenbetonten, oralen Kontrazeptivums treten weniger Durchbruchblutungen als bei Gestagenmonopräparaten auf. Weitere Vorteile sind eine bessere Zykluskontrolle und ein höherer antikonzeptiver Schutz. Jedoch ist das Thromboserisiko erhöht [69]. In einer aktuellen Arbeit von Casper

[70] wird als Therapie der Wahl eine Gestagenmonotherapie empfohlen. Er vermutet, dass der Östrogenanteil der oralen Kontrazeptiva einen Risikofaktor für die Progredienz der Erkrankung darstellt [70]. Hierbei bezieht er sich auf eine Studie von Chapron *et al.* [71], die bei Frauen, die in der Vergangenheit wegen schwerer Dysmenorrhö orale Kontrazeptiva eingenommen haben, vermehrt Fälle von tief infiltrierender Endometriose im späteren Leben aufgezeigt haben. Jedoch bleibt unklar, inwieweit die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums für die Entwicklung einer Endometriose verantwortlich ist.

Effektiver in der Suppression der ovariellen Funktion sind die GnRH-Analoga. Durch eine Bindung an die GnRH-Rezeptoren kommt es durch stetige Überstimulation der Hypophyse zur Senkung des LH/FSH Spiegels. Dies hat eine *Down-Regulation* der GnRH-Rezeptoren und eine Senkung des Östrogenspiegels bis auf postmenopausale Werte zur Folge [69]. Klimakterium-ähnliche Beschwerden wie Hitzewallungen, Scheidentrockenheit und Osteoporose bei Langzeitanwendung lassen sich beobachten. Um Nebenwirkungen zu minimieren, wird eine *Add-back*-Therapie in Form von Substitution eines niedrig dosierten Östrogen Präparats empfohlen. Dennoch sollte die Therapiedauer mit einem GnRH-Analagon auf 6 Monate begrenzt sein [33, 72]. Eine gängige Therapie ist die Behandlung mit GnRH-Agonisten. In den letzten Jahren wird vermehrt die Bedeutung von GnRH-Antagonisten untersucht. Diese wirken im Vergleich zu den GnRH-Agonisten durch eine direkte Rezeptorblockade. Sie scheinen einen schnelleren Abfall des Gonadotropinspiegels zu bewirken. In einer Studie von Küpker *et al.* [73] wurde bei der Anwendung von 3 mg Cetrorelix über 8 Wochen ein Ausbleiben der charakteristischen Nebenwirkungen bei Östrogenentzug beobachtet. Jedoch war die Stichprobe mit n=15 sehr klein. In einer aktuellen randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie untersuchte die Arbeitsgruppe von Taylor und Kollegen [74] den GnRH-Antagonisten Elagolix an 1285 Frauen. Sie zeigten eine signifikante Reduktion von Dysmenorrhö und nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen nach 3 und 6 Monaten. Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, reduzierte Knochendichte waren ähnlich wie bei der Einnahme von GnRH-Agonisten.

Lange Zeit war das Testosteronderivat Danazol der Goldstandard in der Endometriosetherapie. Aufgrund der ausgeprägten androgenen Nebenwirkungen

wie Gewichtszunahme, Akne, Hirsutismus, Virilisierung und Veränderung der Stimmlage wird Danazol bei gleicher Wirksamkeit wie GnRH-Agonisten nur noch selten eingesetzt [69, 75].

Zur Behandlung von Dysmenorrhö und chronischen Unterbauchschmerzen werden häufig NSAR eingesetzt. Als effektiv haben sich die unselektiven Cyclooxygenase (COX)-Hemmer wie Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac erwiesen. Studien haben die Wirksamkeit von NSAR auf Dysmenorrhö belegt [76]. In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass in ektopen Endometriumgewebe vermehrt COX-2-Rezeptoren vorhanden sind. Die Überexprimierung von COX-2-Rezeptoren und die gesteigerte Freisetzung von Prostaglandinen in ektopen Endometriumzellen scheinen an der Pathogenese der Endometriose beteiligt zu sein [77]. NSAR beeinflussen die Funktion der Enzyme COX-1 und COX-2. In den Arbeiten von Dogan *et al.* [78] und Kilico *et al.* [79] konnte in einer tierexperimentellen Studie gezeigt werden, dass selektive COX-2-Inhibitoren das Wachstum von Endometrioseläsionen hemmen und eine Regression dieser bewirken können. Selektive COX-2-Inhibitoren haben zwar weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Magen- und Duodenalulzera. Andererseits ist bekannt, dass bei längerfristiger Einnahme von selektiven COX-2-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist [80]. Daher ist dieser Ansatz zur Dauertherapie nicht geeignet.

Bei unzureichender Schmerzreduktion sollte die Anbindung an eine Ambulanz für Schmerztherapie in Erwägung gezogen werden.

Diverse Therapiekonzepte stehen zur Behandlung der Endometriose zur Verfügung. Als Entscheidungshilfen dienen in Deutschland die „Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ [33] und *ESHRE guideline: management of women with endometriosis* [81].

Die Therapieempfehlung der „Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ richtet sich nach der klinischen Manifestation der Erkrankung. Bei Patientinnen mit asymptomatischer Endometriose ohne Kinderwunsch besteht keine Notwendigkeit für eine chirurgische oder medikamentöse Therapie. Eine Ausnahme stellt jedoch z. B. die endometriosebedingte Harnleiterstenose mit Hydronephrose als eine absolute Indikation dar. Im Falle einer peritonealen, ovariellen oder tief-infiltrierenden Endometriose ist eine laparoskopische Entfernung der Herde die Therapie der

Wahl. Postoperativ werden eine medikamentöse Rezidivprophylaxe, sowie eine Behandlung der Schmerzsymptomatik mit Gestagenen, oralen Kontrazeptiva oder GnRH-Analoga empfohlen. Bei der Therapie ovarieller Endometriome sollte die Zystenwand komplett entfernt werden, eine alleinige medikamentöse Therapie ist unzureichend [33]. Allerdings wird die chirurgische Sanierung von Endometriomen zunehmend diskutiert, da sie in der Regel eine Verschlechterung der ovariellen Reserve mit sich bringt, die bei mehrfach operierten Patientinnen von extremem Ausmaß sein kann. Daher werden heutzutage Endometriome häufig zunächst nur ultrasonographisch beobachtet. Die Empfehlungen bei Endometriose und Infertilität werden im nachfolgenden Paragraphen 1.4 beschrieben.

Insgesamt müssen bei der Planung der Therapie die Bedürfnisse der Patientin, die Nebenwirkungen der Medikamente und die Risiken einer operativen Intervention berücksichtigt werden. Die Therapieoptionen sollten individuell mit der Patientin abgestimmt werden. Über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der einzelnen Therapien sollte die Patientin informiert und aufgeklärt werden.

Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Therapieregimen können die Beschwerden in vielen Fällen verbessert werden. Jedoch ist die Linderung auch häufig unzureichend oder es kommt zu Rezidiven der Erkrankung. Neu gewonnene Erkenntnisse in der Pathogenese ermöglichen die Entwicklung neuer Therapieansätze. In den vergangenen Jahren wurde intensiv nach Alternativen geforscht.

Die Beobachtung, dass bei Frauen mit Endometriose im ektopen Endometrium eine Hochregulierung des Enzyms Aromatase mit einer lokalen Überproduktion von Östrogenen gefunden wurde, führt zu der Annahme, dass Aromatasehemmer einen wirksamen Therapieansatz darstellen können. Sie hemmen die Umwandlung von Androgenen in Östrogene [82]. In einer Übersichtsarbeit von Ferrero *et al.* [83], in der 10 Studien ausgewertet wurden, wurde die Wirksamkeit von Aromatasehemmern bei der Behandlung von Endometriose-assoziiierter Schmerzen untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass durch die Behandlung mit Aromatasehemmern in Kombination mit oralen Kontrazeptiva, Gestagenen oder GnRH-Analoga eine Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Übelkeit, Durchfall, ein erhöhtes Osteoporoserisiko bei Langzeitanwendung und Kopfschmerzen. Im

Vergleich zu GnRH-Analoga sind die Hitzewallungen unter Aromatasehemmer jedoch milder und seltener [84].

Obwohl die Therapie mit Aromatasehemmern ein interessanter Ansatz ist, sollten vor dem routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag weitere Studien abgewartet werden. Die Anwendung von Aromatasehemmern ist Patientinnen mit schweren therapierefraktären Schmerzen vorbehalten [81].

Weitere Medikamente, die die Wirkung von Östrogenen und Progesteron auf die Endometrioseherde beeinflussen, sind selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren und selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren. In mehreren Studien wurden selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren untersucht. Raloxifen führte in einem Rattenmodell zur signifikanten Regression von Endometrioseläsionen [85]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit Bazedoxifen konnte bei Mäusen ebenfalls eine Größenreduktion der Endometrioseläsionen nachgewiesen werden [86]. Jedoch musste eine randomisierte kontrollierte Studie mit 93 Frauen, die bei operativ bestätigter Endometriose und chronischen Unterbauchschmerzen Raloxifen erhielten, vorzeitig abgebrochen werden, da bei den Frauen im Vergleich zur Placebo-Gruppe eher eine Zunahme chronischer Unterbauchschmerzen auftrat [87]. Eine sechsmonatige Behandlung mit Mifepriston, ein Progesteron- und Glukokortikoid-Rezeptorantagonist, führte in einer Studie von Kettel *et al.* [88] zur Schmerzreduktion, jedoch war die Stichprobengröße mit n=9 Frauen sehr klein.

Inwieweit selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren oder selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren eine Alternative in der Therapie für eine Endometriose darstellen sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Endometriose spielt die Angiogenese. Im klinischen Erscheinungsbild fällt oft die hypervaskuläre Umgebung des Endometrioseherdes als erstes auf. Zusätzlich wurde bei Frauen mit Endometriose eine erhöhte Konzentration von Angiogenesefaktoren in der Peritonealflüssigkeit gefunden [89]. Einen möglichen Therapieansatz bieten daher Substanzen mit antiangiogener Wirkung, denen unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrunde liegen. Djokovic und Calhaz-Jorge [90] geben in ihrer Übersichtsarbeit einen Überblick über Substanzen mit antiangiogener Wirkung, die in den letzten Jahren untersucht wurden. Hierzu gehören die Dopaminagonisten Cabergolin und Quinagolid, die COX-2-Inhibitoren Rofecoxib und Parecoxib, die

Immunmodulatoren Lipoxin A4, Rapamycin und Pentoxifyllin, die Statine Simvastatin, Atorvastatin und Lavastatin, Fenofibrate, Rosiglitazone und Pioglitazone, die im Zellkern Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren aktivieren, Bevacizumab, Anti-VEGF-A-Antikörper und weitere Substanzen.

Trotz vielversprechender Ergebnisse liegt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bei Patientinnen mit Endometriose vor, so dass weitere Studien erforderlich sind.

## **1.2 Prämenstruelles Spotting**

Als prämenstruelles Spotting wird eine schwache Blutung wenige Tage vor dem Einsetzen der eigentlichen Menstruation bezeichnet. Es ist ein häufiges Symptom bei Corpus-Luteum-Insuffizienz. Hierbei kommt es durch eine Follikelreifungsstörung zu einer verminderten Progesteron-Sekretion, wodurch es zu einer inadäquaten Differenzierung des Endometriumepithels und zum vorzeitigen Abbau der Uterusschleimhaut kommt, das unter anderem mit prämenstruellen Schmierblutungen einhergeht [91, 92]. Als mögliche Ursache werden verschiedene Faktoren mit einer Corpus-Luteum-Insuffizienz in Zusammenhang gebracht. Schultze-Mosgau *et al.* [93] geben in ihrer Arbeit eine Übersicht über mögliche Ursachen für eine Lutealphaseninsuffizienz. Es wird angenommen, dass diese auf einer geringeren FSH-Konzentration in der Follikelphase, einer geringeren LH- und FSH-Konzentration zur Ovulation, einer verminderten Progesteronwirkung am Endometrium und einer Erhöhung des Prolaktinspiegels basiert. [93, 94]. Als weitere Ursache wird eine reduzierte Aktivität des Pulsgenerators im Hypothalamus angenommen. Aber auch eine beschleunigte Luteolyse, inadäquate endometriale Progesteronrezeptoren, Stress und Medikamente werden als Ursache diskutiert [93].

Des Weiteren kann prämenstruelles Spotting einen Hinweis auf eine Endometriose sein. Heitmann *et al.* [95] beobachten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem prämenstruellem Spotting und einer histologisch gesicherten Endometriose. Die Ergebnisse einer weiteren Studie von Ashrafi *et al.* [96] zeigte bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Prävalenz für prämenstruelles Spotting (32% vs. 12%). Die genaue Ursache für das Entstehen von prämenstruellem Spotting bei Patientinnen mit Endometriose ist bisher aber unklar. Cunha-Filho *et al.* [97] beobachten bei Patientinnen mit

milder/minimaler Endometriose eine höhere Prävalenz der Corpus-Luteum-Insuffizienz.

### **1.3 Endometriose und Schilddrüse**

Die Hauptfunktion der Schilddrüse ist die Produktion der Hormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Sie regulieren das Wachstum und andere essentielle Stoffwechselprozesse des Körpers. Die Synthese wird durch die hypothalamo-hypophysäre-periphere Hormonachse reguliert. Bei einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird der Körper im Falle einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) unzureichend mit T3 und T4 versorgt. Bei Erwachsenen beruht die Unterfunktion am häufigsten auf einer autoimmunen Genese (Hashimoto Thyreoiditis) oder einem extremen Jodmangel. Die Patienten leiden sehr oft unter schneller Ermüdbarkeit, Antriebsarmut, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme und Obstipation. Es kann zu Haarausfall und bei Frauen zu Zyklusanomalien kommen [98]. Diese lassen sich dadurch erklären, dass es durch den Abfall von T3/T4 zu einer vermehrten Freisetzung von Thyreotropin-releasing-Hormon im Hypothalamus kommt. Die dadurch vermehrte Freisetzung von Prolaktin hemmt die Freisetzung von GnRH, sodass es zu erniedrigten Östrogenspiegeln kommt, was eine sekundäre Amenorrhö zur Folge hat [99].

Wegweisend für die Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung die Bestimmung der Schilddrüsenhormone. Beim Vollbild einer Hypothyreose ist im Labor das freie T3 (fT3) und T4 (fT4) im Serum erniedrigt, gleichzeitig ist die TSH-Konzentration erhöht. Die latente Hypothyreose ist durch erhöhte TSH-Werte gekennzeichnet, während fT3 und fT4 im Normbereich liegen. Als Ursache der Hashimoto-Thyreoiditis wird eine durch das Immunsystem vermittelte Entzündung des Schilddrüsenorgans vermutet, bei der T-Lymphozyten und die durch Plasmazellen gebildete Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) und Thyreoglobulin-Antikörper (TG-AK) im Laufe der Jahre einen Untergang der Thyreozyten bewirken. Zur Diagnosesicherung sind in den meisten Fällen TPO-AK nachweisbar, zusätzlich sind häufig TG-AK positiv. Weiterhin findet man im Labor eine latente oder manifeste hypothyreotische Stoffwechsellaage. Die Therapie besteht in der Substitution von L-Thyroxin unter regelmäßiger Verlaufskontrolle der Laborparameter.

Eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ist durch eine übermäßige Produktion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 gekennzeichnet. Die häufigsten Ursachen sind der Morbus Basedow und die funktionelle Schilddrüsenautonomie. Klinisch können sich ein Gewichtsverlust trotz vermehrtem Appetit, Unruhe, Nervosität, vermehrtes Schwitzen, Herzrasen und eine erhöhte Stuhlfrequenz zeigen. Die manifeste Hyperthyreose ist Labordiagnostisch durch einen erniedrigten TSH-Wert, bei gleichzeitig erhöhten fT3 und fT4 Werten, charakterisiert. Ein erniedrigtes basales TSH bei im Normbereich liegendem fT3 und fT4 spricht für eine latente Hyperthyreose. Bei der Autoimmunerkrankung Typ Morbus Basedow kommt es durch Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) zur Stimulation der Schilddrüse. Klinisch ist er, neben den oben genannten Symptomen einer Hyperthyreose, durch die sogenannten Merseburger Trias (Exophthalmus, Struma, Tachykardie) gekennzeichnet. Die Diagnose wird durch den Nachweis von TRAK und TPO-AK gestützt. Als Therapieoptionen stehen die medikamentöse thyreostatische Therapie, die operative und die Radiojodtherapie zur Verfügung. Zunächst sollte immer mithilfe von Thyreostatika eine euthyreote Stoffwechsellage hergestellt werden [98].

Die Referenzbereiche der Schilddrüsenparameter des Zentrallabors der Universitätsklinik Düsseldorf sind im Folgenden dargestellt:

Parameter	Referenzbereich
TSH	0,27-4,20 µIU/ml
fT3	2,00-4,40 pg/ml (2,6-5,1 ng/l)
fT4	0,73-1,95 ng/dl (9,1-19,1 pg/ml)
TPO-AK	<80 U/ml negativ; 80-150 U/ml grenzwertig; >150 U/ml positiv
Tg-AK	AK <40 IU/ml
TRAK	<9 % unauffällig, 9-14% fraglich positiv, >14% positiv

**Tabelle 1:** Laborparameter mit Referenzbereich, Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf

Für Frauen mit Kinderwunsch und bei Schwangerschaft ist der Referenzbereich für den TSH-Wert enger gefasst. Die Leitlinien der *American Thyroid Association* empfehlen bei Frauen mit Kinderwunsch einen TSH <2,5 mIU/l, bei Schwangerschaft liegt die Empfehlung im ersten Trimester bei 0,1 - 2,5 mIU/l, im zweiten Trimester bei 0,2 - 3,0 mIU/l und im dritten Trimester bei 0,3 - 3,0 mIU/l [100].

In mehreren Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Endometriose und Schilddrüsenerkrankungen beobachtet [101–104].

In den Ergebnissen der Querschnittsstudie von Sinaii *et al.* [103], mit 3680 Frauen aus den USA, zeigt sich bei Frauen mit Endometriose eine höhere Prävalenz der Hypothyreose (9,6% versus 1,5%,  $p < 0,0001$ ), es wurde kein signifikanter Unterschied bei einer Hyperthyreose gefunden. Abalovich *et al.* [101] und Poppe *et al.* [102] beobachten ein gehäuftes Auftreten von TPO- AK (25% und 29%). Jedoch konnte in der Studie von Albalovich *et al.* [101] kein signifikanter Effekt gezeigt werden. Zu anderen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Petta [105]. Sie untersuchten, ob Endometriose vermehrt mit einer Autoimmunthyreoditis oder einer Schilddrüsendysfunktion einhergeht. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. In einer aktuelleren Studie von Yuk *et al.* [104] aber weisen die Ergebnisse auf eine Assoziation zwischen Morbus Basedow und Endometriose hin. In Bezug auf Endometriose und Hypothyreose und Endometriose und Autoimmunthyreoiditis konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

Als eine mögliche Erklärung für ein vermehrtes Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen bei Patientinnen mit Endometriose wird die Parallelität zu Autoimmunerkrankungen diskutiert. So wird sowohl bei einer Autoimmunthyreoditis als auch bei Endometriose eine abnorme Funktion der B- und T-Lymphozyten, eine polyklonale B-Zell-Aktivierung und eine Gewebeschädigung beobachtet [104, 106]. Die Ähnlichkeit zu einer Autoimmunerkrankung wird durch die Ergebnisse von Sinaii *et al.* [103] gestützt. Hierbei finden sie bei Frauen mit Endometriose eine höhere Prävalenz von systematischem Lupus erythematodes, Sjögren Syndrom, Rheumatoider Arthritis und Multiple Sklerose im Vergleich zur Kontrollgruppe. Trotz zahlreicher Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Endometriose und einer Schilddrüsendysfunktion bisher aber nicht ausreichend geklärt werden.

#### **1.4 Endometriose und Infertilität**

Die Fertilität ist bei Frauen mit Endometriose häufig eingeschränkt. Die Angaben in der Literatur zur Infertilität bei Endometriose schwanken zwischen 30-56% [2, 3]. Von Infertilität kann gesprochen werden, wenn trotz regelmäßigem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb von 12 Monaten keine

Schwangerschaft eintritt [107]. Obwohl eine Unfruchtbarkeit häufig mit Endometriose assoziiert wird, ist ein kausaler Zusammenhang nicht geklärt [33]. Als eine mögliche Ursache wird die durch Adhäsionen bedingte Veränderung der Anatomie des kleinen Beckens angenommen. Dadurch kann die Tubenmotilität eingeschränkt sein, was eine Beeinträchtigung der Eiabnahme und des Transports zur Folge haben könnte [108]. Die Ergebnisse mehrerer Studien haben gezeigt, dass nach operativer Entfernung von Endometriosezysten die ovarielle Reserve reduziert ist [109, 110]. Goodman *et al.* [111] fanden 2016 in einer prospektiven Studie darüber hinaus, dass bei Frauen mit Endometriomen die ovarielle Reserve auch unabhängig von einer Operation eingeschränkt ist. Nach einer Zystektomie kam es temporär zu einem Abfall der Anti-Müller-Hormon-Konzentration, welche wiederum nach 6 Monaten keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten zeigte, die ja aber schon reduziert waren im Vergleich zum gesunden Kollektiv. Zusätzlich scheinen Endometriosezysten eine im Vergleich zum peripheren Blut erhöhte Konzentration an freiem Eisen, reaktiven Sauerstoffspezies, proteolytischen Enzymen und Entzündungsmediatoren zu enthalten. Diese haben Einfluss auf das Gewebe des Ovars und führen möglicherweise zur beobachteten Reduktion der ovariellen Reserve [112]. Als weiterer Einflussfaktor wird ein verändertes peritoneales Milieu vermutet. In diesem Zusammenhang scheinen vor allem Zytokine eine reduzierte Fertilität zu begünstigen. So wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Zytokinprofile identifiziert, die mit Endometriose-assoziiierter Infertilität in Zusammenhang gebracht wurden [113]. Es wurden erhöhte Konzentrationen von TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, *Transforming growth factor-beta 1* und IL-8 in der Peritonealflüssigkeit bei infertilen Frauen nachgewiesen [113, 114]. Jørgensen *et al.* [115] fanden wiederum signifikant erhöhte Konzentrationen von *Stem cell growth factor-beta*, IL-8, *Hepatocyte growth factor* und *Monocyte chemoattractant protein-1*, während IL-13 signifikant erniedrigt war. Welche genaue Rolle die einzelnen Zytokine im Zusammenhang mit Infertilität spielen, ist nicht vollständig geklärt. So scheint das pro-inflammatorische Milieu die Fruchtbarkeit zu beeinflussen, indem es eine verringerte Gameten- und Embryonenqualität bedingt, sich auf den Transport der Gameten in den Tuben und die endometriale Rezeptivität auswirkt [113]. Die bestehende chronische Entzündung scheint auch Grund für ein Implantationsversagen zu sein [116]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen

mit Endometriose die Implantationsrate, die Schwangerschaftsrate und die Zahl der Lebendgeburten reduziert ist [117]. Als weiterer Aspekt der Infertilität wird das Syndrom des luteinisierten unruptierten Follikels genannt. Hierbei bleibt die Freisetzung einer Eizelle aus dem Follikel im Rahmen der Ovulation aus, wobei es dennoch zur Bildung eines Gelbkörpers mit Progesteronanstieg kommt, was gehäuft bei Frauen mit Endometriose beobachtet wurde [118].

Das primäre Ziel bei Endometriose und Kinderwunsch ist die Wiederherstellung der Fertilität. Als Therapieoptionen stehen die medikamentöse Therapie, die operative Sanierung und Techniken der assistierten Reproduktion (ART) zur Verfügung. Hierbei spielt das operative Vorgehen eine wichtige Rolle. Die Empfehlung der deutschen und europäischen Leitlinien richten sich nach dem Stadium der Endometriose [33, 81].

#### **1.4.1 Medikamentöse Therapie**

Eine alleinige medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Fertilität bei Frauen mit milder/minimaler Endometriose wird nicht empfohlen [81, 119].

#### **1.4.2 Minimale und milde Endometriose (rASRM I-II)**

Die Therapieempfehlung zur operativen Sanierung basiert auf der Studie von Marcoux *et al.* [61] und Parazzini [33, 120]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die Resektion von Endometriose im Vergleich zu einer rein diagnostischen Laparoskopie nach 36 Wochen zu einer höheren Schwangerschaftsrate geführt hat (30,7% vs. 17,7%). Die Gruppe um Parazzini [120] kam jedoch zu keinem signifikanten Ergebnis. Die Prävalenz in der Resektionsgruppe lag nach 12 Monaten bei 23,5%, während sie in der Gruppe mit alleiniger diagnostischer Laparoskopie bei 28,9% lag. Zurückzuführen ist die Divergenz der Ergebnisse wahrscheinlich auf die unterschiedliche Größe des untersuchten Patientenkollektivs. Marcoux *et al.* [61] randomisierten insgesamt 341 Frauen während es bei Parazzini *et al.* [120] nur 101 waren. In einer aktuelleren *Chochrane*-Analyse von Duffy *et al.* [121] an 973 Patientinnen kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine laparoskopische Intervention zu einer Zunahme der Schwangerschaftsrate und der Lebensgeburten führt. Die Ergebnisse von Marcoux *et al.* [61] gingen in die Analyse mit ein, die Studie von Parazzini *et al.* [120] wurde allerdings ausgeschlossen, da nach der Operation das GnRH-Analogen Tryptorelin eingesetzt werden durfte.

#### **1.4.3 Mäßig und schwere Endometriose (rASRM III-IV)**

Für Patientinnen mit mäßiger und schwerer Endometriose (rASRM III/IV) wird weder in der deutschen Leitlinie noch in den ESHRE-Leitlinien eine klare Empfehlung formuliert, da für die Bewertung randomisiert kontrollierte Studien fehlen. Eine Operation kann erwogen werden [81]. Allerdings beschreiben Wang und Kollegen in einem aktuellen Fallbericht eine erhöhte spontane Schwangerschaftsrate (57%) nach operativer Therapie [122].

#### **1.4.4 Tief infiltrierende Endometriose**

Bei Patientinnen mit TIE und Kinderwunsch steht der Erhalt der Ovarien und des Uterus im Vordergrund. Für die Aussprache einer Empfehlung zur operativen Resektion ist die Datenlage unzureichend [33]. Die Ergebnisse zwei aktueller Metaanalysen deuten jedoch darauf hin, dass die Resektion einer TIE die spontane und die In vitro Fertilisation (IVF)-induzierte Schwangerschaftsrate erhöhen kann [123, 124].

#### **1.4.5 Endometriom**

Trotz einer operativ induzierten Reduktion der ovariellen Reserve nach Zystektomie wird die spontane Schwangerschaftsrate durch eine vollständige Exzision der Endometriosezyste verbessert und ist einer Fensterung und Koagulation überlegen [33, 125]. Trotzdem sollte jedes Mal individuell abgewägt werden, ob der Benefit der Operation die Dezimierung der ovariellen Reserve rechtfertigt und gebilligt werden kann.

#### **1.4.6 Assistierte Reproduktion**

Eine kontrollierte ovarielle Stimulation und eine Intrauterine Insemination (IUI) kann bei Frauen mit minimaler und milder Endometriose in Betracht gezogen werden [81]. Es gibt jedoch keine Evidenz für die erfolgreiche Anwendung von IUI bei mäßiger und schwerer Endometriose [126]. Bei ausbleibendem Erfolg, sollten weitere ART Verfahren wie in-vitro Fertilisation (IVF)/Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) in Betracht gezogen werden. [81]. Bei asymptomatischer mäßiger/schwerer Endometriose ist im Falle eines Rezidivs die ART einer erneuten Operation vorzuziehen [33, 127].

Bei Patientinnen mit Endometriomen >3cm wird zur Schmerzreduktion und besseren Follikelpunktierbarkeit vor ART eine Zystektomie empfohlen [81]. Eine

Verbesserung der Schwangerschaftsrate nach Zystektomie vor ART konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [128]. Daher sollten die Patientinnen über das Risiko einer sehr wahrscheinlichen Reduktion der ovariellen Reserve nach Operation aufgeklärt werden.

Die Theorie, dass eine ART eine Progression der Endometriose begünstigt und das Auftreten eines Rezidivs beeinflusst, wurde in mehreren Studien widerlegt [129–131] und kann den Patientinnen daher ohne Einschränkung empfohlen werden.

### **1.5 Ziele der Arbeit**

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob der TSH-Wert und zyklisches prämenstruelles Spotting einen nichtinvasiven Marker für die Diagnostik einer Endometrioseerkrankung darstellen können.

Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen Endometriose und einem TSH-Wert  $>2,5 \mu\text{U/ml}$  und zyklischen prämenstruellem Spotting, sowie

- Dysmenorrhö
- Dyspareunie
- Dysmenorrhö und Dyspareunie

untersucht. Zusätzlich wurden die Faktoren prämenstruelles Spotting und TSH-Wert als Einzelparameter betrachtet.

Die Dissertation soll einen Beitrag zur Früherkennung und der Möglichkeit einer nichtinvasiven Diagnostik der Endometrioseerkrankung sein und ist damit von großem gesundheitsökonomischem Interesse.

## 2 Publierte Originalarbeit

Birke et al. *BMC Women's Health* (2021) 21:336  
<https://doi.org/10.1186/s12905-021-01474-3>

BMC Women's Health

### RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Can TSH level and premenstrual spotting constitute a non-invasive marker for the diagnosis of endometriosis?

Lena Birke<sup>1</sup>, Dunja M. Baston-Büst<sup>1\*</sup>, Jan-Steffen Kruessel<sup>1</sup>, Tanja N. Fehm<sup>2</sup> and Alexandra P. Bielfeld<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** To date, there is no reliable non-invasive marker for the early detection and diagnosis of endometriosis available possibly resulting in a delayed diagnosis and consequently an unnecessary long ordeal for the individual woman. Therefore, the primary objective of the current study was to evaluate whether the combination of a thyroid-stimulating hormone (TSH) level > 2.5 µIU/ml and premenstrual spotting could serve as non-invasive markers of endometriosis. A secondary objective was to determine whether typical symptoms of endometriosis like dysmenorrhea and/or dyspareunia could increase the diagnostic reliability.

**Methods:** We conducted a retrospective, case–control study with 167 female patients at the Department of OB/GYN and REI (UnikID) of the medical center of the University of Düsseldorf, between January 2015 and December 2016. 107 women with surgically confirmed endometriosis were compared to 60 without endometriosis (controls). To evaluate the diagnostic accuracy, we considered sensitivity, specificity and predictive values. In order to assess the association between the non-invasive markers and endometriosis an odds ratio (OR) with a 95% confidence interval was calculated.

**Results:** In our cohort, diagnosis of endometriosis with non-invasive markers according to their sensitivity yielded the following ranking: increased TSH level, premenstrual spotting, combination of both previous parameters, addition of dysmenorrhea, addition of dyspareunia and combination of all parameters.

**Conclusion:** The existence of endometriosis should be taken into consideration when a patient suffers from thyroid dysfunction and premenstrual spotting. Apart from an increased TSH level, the presence of premenstrual spotting underlines the possible diagnosis of endometriosis with non-invasive markers and therefore, the patient's history needs to be taken into account carefully.

**Trial registration** The retrospective study was approved by the Ethics Committee of the medical faculty of the Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany, Registration number Düsseldorf: 5371R (approved: April 04th, 2016). Since the design of the study was retrospective no written informed consent was necessary.

**Keywords:** Dysmenorrhea, Dyspareunia, Endometriosis, Infertility, Marker, Thyroid dysfunction

### Background

Endometriosis is a common benign and chronic inflammatory disease in women that is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. About 10% of all reproductive-aged women are affected [1]. Endometriosis is frequently associated

\*Correspondence: [baston-buest@unikid.de](mailto:baston-buest@unikid.de)

<sup>1</sup> Department of OB/GYN and REI (UnikID), Medical Center, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany

Full list of author information is available at the end of the article.



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

with chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia and irregular uterine bleeding [2, 3]. The prevalence of endometriosis in women with infertility has been estimated to be up to 30–56% [4].

The diagnostic gold standard until today is the combination of laparoscopy and the histological verification of endometrial glands and/or stroma in the biopsies [5]. Potential complications of the surgical procedure are vascular injuries, anesthetic complications, damage to bowel, bladder and uterus, thromboembolism and wound infections [6]. Furthermore, the diagnosis of endometriosis tends to be strikingly delayed. Time-lags from 6.7 to 10.4 years between the first onset of clinical symptoms until surgical confirmation have been observed [7–9]. In addition to the impaired quality of life, there are increased health care costs for physician visits, surgery and hospitalization and loss of work time due to illness [7, 10]. In particular, reported symptoms such as abdominal pelvic pain, dysmenorrhea, menorrhagia, dyspareunia, postcoital bleeding and unwanted childlessness are associated with endometriosis. Especially, when several symptoms are present at the same time [11]. Consequently, the development of non-invasive markers has become a major focus of interest in the diagnosis of endometriosis [12]. The very recent hypothesis, that an abnormal intestinal permeability might play a role in the pathogenesis of endometriosis is therefore very interesting not only to understand the pathogenesis better but also as a possible non-invasive marker [13]. In general, exploring new techniques like metabolomics in the diagnosis of endometriosis seems to be a promising new approach by identifying metabolic alterations in endometriosis patients [14]. The possibility to discover those changes by means of a simple serum test makes it a promising approach. However, it is noteworthy, that a clinical examination and vaginal ultrasound are of course still very important tools in the comprehensive clinical examination.

So far several groups reported an association between endometriosis and thyroid dysfunction [15–19]. However, thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were considered seldom in the literature. Nevertheless, it was already described that TSH acts as a proliferative hormone on endometria of patients resulting in being an interesting target in the search of a non-invasive marker. So far, autoimmune thyroiditis has been investigated more closely and the prevalence of positive antibodies could be associated with endometriosis [16, 19].

Heitmann et al. reported a link between premenstrual spotting and histologically confirmed endometriosis and subsequently suggested that premenstrual spotting can be a marker in the diagnosis of endometriosis [20].

Up until now a combination of both markers—TSH and premenstrual spotting—was not considered as a diagnostic tool. Thus, the purpose of this study was to evaluate, whether a combination of the aforementioned two markers as well as dysmenorrhea and dyspareunia as common markers for endometriosis can increase the accuracy of a non-surgical diagnosis.

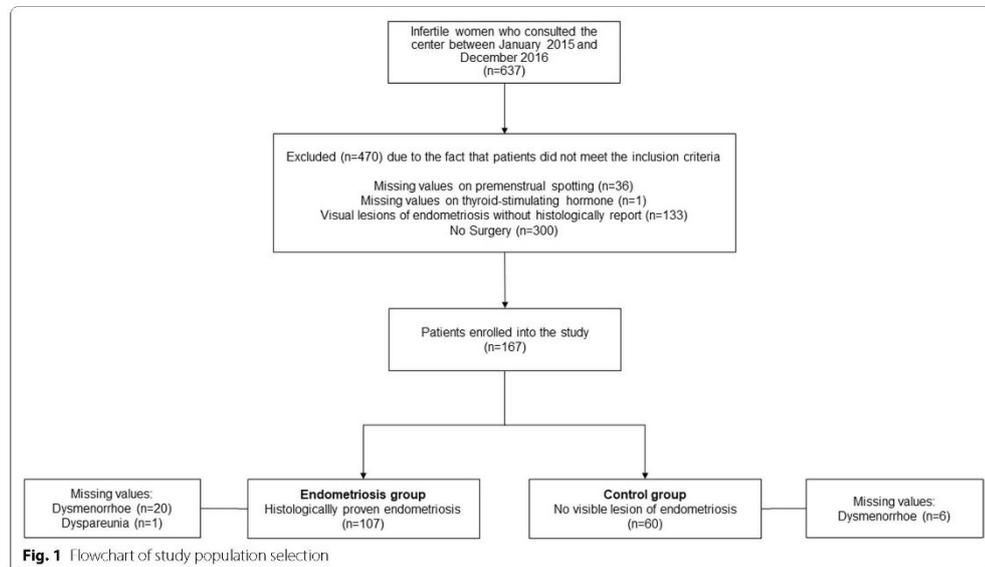
## Methods

This retrospective case-control study was conducted with 167 patients (107 (64%) cases and 60 (36%) controls) at the Department of OB/GYN and REI (UniKid) of the Medical Center of the University of Düsseldorf. The study has been approved by the Ethics Committee of the Heinrich-Heine University Düsseldorf (5371R [2016-04-04]). No written consent was necessary according to the Ethics Committee. Women who consulted the center, were included for infertility treatment between January 2015 and December 2016. The age ranged from 22 to 44 years, with a mean age of 35.38 years.

From the initially 637 patients included, 470 did not meet all inclusion criteria. Inclusion criteria for the endometriosis group (EG) were a histologically confirmed endometriosis and for the control group (CG) the surgical exclusion of endometriosis (Fig. 1).

Primary parameters of interest were serum TSH levels (blood was taken between 8 and 10 am) and premenstrual spotting. The recommended TSH level before pregnancy is  $< 2.5 \mu\text{IU/L}$  [21]. Patients with a basal TSH value  $> 2.5 \mu\text{IU/ml}$  started with levothyroxine. Forty four percent (73/167) of the women already took levothyroxine medication at the initial visit. Therefore, we stratified two different groups: TSH level above  $2.5 \mu\text{IU/ml}$  (with/without intake of levothyroxine) and TSH level less than  $2.5 \mu\text{IU/ml}$  with an intake of levothyroxine were considered as patients with thyroid dysfunction. Patients with TSH level less than  $2.5 \mu\text{IU/ml}$  without an intake of levothyroxine were regarded as thyroid-healthy.

Premenstrual spotting was defined as a light bleeding for 1–3 days before the onset of the menstrual flow. Patients were asked specifically for spotting, dysmenorrhea (abdominal pain/cramps during the menstrual flow) and dyspareunia (painful sexual intercourse). No information could be obtained from 20 patients in the EG and 6 patients in the CG concerning dysmenorrhea. Data about dyspareunia was missing in 1 case in the EG (Fig. 1). Additional information was adopted from patients' records including age, smoking, length of the menstrual cycle, number of pregnancies, life births und number of pregnancy loss. The information was collected from physicians at the initial visit by means of a structured questionnaire. Data concerning the severity of endometriosis according to revised American Society



of Reproductive Medicine (rASRM) score are shown in Table 1 [22].

The primary hypothesis (abbreviated as “H” and numbered) of this study was: (H1) Can the presence of

endometriosis be derived from a TSH level > 2.5 µU/ml in combination with premenstrual spotting?

Secondarily, the following hypotheses were tested: Is there an association between endometriosis and:

**Table 1** Baseline characteristics of patients included in the study, endometriosis group (EG) vs. control group (CG)

Characteristics	EG (n = 107)	CG (n = 60)	P value <sup>f</sup>
Age <sup>a</sup>	35.34 ± 3.48(107), median = 35	35.47 ± 4.62 (60), median = 36	> 0.05
rASRM endometriosis score (n)			
1	27		
2	40		
3	28		
4	12		
Smoker <sup>b</sup>			
Yes	16% (17)	17% (10)	> 0.05
Menstrual cycle length <sup>a</sup>	28.27 ± 2.23 (97) median = 28	28.18 ± 2.10 (48) median = 28	> 0.05
Pregnancies <sup>c</sup>	30% (32)	42% (25)	> 0.05
Life births <sup>d</sup>	9% (10)	22% (13)	< 0.05
Abortions <sup>e</sup>	22% (24)	33% (20)	> 0.05

<sup>a</sup> Data are presented as mean values ± standard deviations (absolute incidence), median

<sup>b</sup> Data are presented as percentage (absolute incidence)

<sup>c</sup> Number of patients who were pregnant before starting infertility treatment

<sup>d</sup> Number of patients who gave birth before starting infertility treatment

<sup>e</sup> Number of patients who had miscarriage(s) before starting infertility treatment

<sup>f</sup> A P value < 0.05 was considered significant

- (H2) a TSH level >2.5 µU/ml, premenstrual spotting as well as dysmenorrhea,
- (H3) a TSH level >2.5 µU/ml, premenstrual spotting and dyspareunia,
- (H4) a TSH level >2.5 µU/ml, premenstrual spotting, dysmenorrhea and dyspareunia,
- (H5) premenstrual spotting alone,
- (H6) thyroid dysfunction alone.

The descriptive statistical analysis for sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy were calculated for the TSH levels, premenstrual spotting and the symptoms of dysmenorrhea and dyspareunia. We also calculated an OR with 95% confidence intervals (Microsoft Excel 2019). Baseline characteristics between the different groups were compared using the two-tailed Student's t test and Levene's test (comparison of means) for analysis of continuous variables as well as Pearson's Chi-Quadrat-test for categorical variables (IBM SPSS Statistics Version 27). A P value <0.05 was considered statistically significant.

**Results**

The baseline characteristics of the 167 study participants are shown in Table 1 without any statistically significant differences between the groups with exception of the number of women who gave birth before starting infertility treatment. The primary aspect of interest was premenstrual spotting and serum TSH level.

51% patients in the EG and 22% in the CG reported premenstrual spotting. TSH level was 3.21 ± 1.89 µIU/ml in the EG vs 2.52 ± 1.31 µIU/ml in the CG for women with an intake of levothyroxine and 1.78 ± 0.71 µIU/ml in the EG vs 1.68 ± 0.65 µIU/ml in the CG for women without an intake of levothyroxine.

In the EG, 69% patients reported dysmenorrhea and 32% dyspareunia. Of the 60 women in the CG, 37% reported dysmenorrhea and 7% dyspareunia (Table 2).

The tested hypotheses of thyroid dysfunction and premenstrual spotting (H1), thyroid dysfunction, premenstrual spotting and dysmenorrhea (H2) and premenstrual spotting alone (H5) are highly significant associated with the presence of endometriosis (Table 3). The largest effect in predicting endometriosis was seen in the presence of premenstrual spotting (H5). No significant correlation was found between thyroid dysfunction and endometriosis in the EG alone, the combination of thyroid dysfunction, premenstrual spotting as well as dyspareunia (H3) and the combination of all 4 markers (H4) (Table 3).

Regarding the correlation between endometriosis and premenstrual spotting and endometriosis and the TSH level, premenstrual spotting yielded a sensitivity

**Table 2** Clinical aspects in patients with (EG) vs. without (CG) endometriosis

Parameters	EG (n = 107)	CG (n = 60)
Premenstrual spotting <sup>b</sup>	51% (55)	22% (13)
Dysmenorrhea	69% (60)	37% (20)
Missing value	19% (20)	0.1% (6)
Dyspareunia	32% (34)	7% (4)
Missing value	0.9% (1)	
TSH level <sup>a</sup>	3.21 ± 1.89 (47) <sup>c</sup>	2.52 ± 1.31 (26) <sup>c</sup>
	1.78 ± 0.71 (60) <sup>d</sup>	1.68 ± 0.65 (34) <sup>d</sup>

TSH: Thyroid-stimulating hormone

<sup>a</sup>Data are presented as mean values ± standard deviations (absolute incidence), median

<sup>b</sup>Data are presented as percentage (absolute incidence)

<sup>c</sup>Women with intake of levothyroxine

<sup>d</sup>Women without intake of levothyroxine

**Table 3** Association between the non-invasive markers and endometriosis

Tested hypothesis	Odds ratio	95% CI	P value <sup>a</sup>
H1 (n = 167)	2.7546	1.22–6.23	0.0149
H2 (n = 141)	3.3169	1.17–9.38	0.0238
H3 (n = 166)	3.1319	0.87–11.3	NS
H4 (n = 140)	2.2368	0.59–8.53	NS
H5 (n = 167)	3.8240	1.86–7.87	0.0003
H6 (n = 167)	1.0980	0.58–2.07	NS

Data are given as mean and 95% confidence interval

CI: Confidence interval, NS: not significant

<sup>a</sup>A P value < 0.05 was considered significant

of 51.40%. TSH level yielded a sensitivity of 52.34% (Table 4).

Both markers (H1) could correctly classify 51.50% of the women, yielding to a sensitivity of 32.71%.

Combining the markers dysmenorrhea and dyspareunia, the sensitivity for the different groups (H2–H4) differed and were overall low with 25.29% for H2, 14.15% for H3 and 11.63% for H4 (Table 4).

**Discussion**

Applying both markers, increased TSH and premenstrual spotting resulted in a correct diagnosis of endometriosis in 52% of the women in our cohort. Adding symptoms as dysmenorrhea and dyspareunia did not increase the diagnostic accuracy substantially. Endometriosis was correctly classified in 50% of the women with thyroid dysfunction, premenstrual spotting and dysmenorrhea. Considering premenstrual spotting alone, endometriosis was correctly classified in 61% of the women.

**Table 4** Performance of premenstrual spotting, TSH level > 2.5 µIU/ml, dysmenorrhea and/or dyspareunia as marker for non-invasive diagnostic of endometriosis

Tested hypothesis	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Accuracy (%)
H1 (n = 167) <sup>a</sup>	32.71	85	79.55	41.46	51.50
H2 (n = 141)	25.29	90.74	81.48	42.98	50.35
H3 (n = 166)	14.15	95	83.33	38.51	43.37
H4 (n = 140)	11.63	94.44	76.92	40.16	43.57
H5 (n = 167)	51.40	78.33	80.88	47.47	61.08
H6 (n = 167)	52.34	50	62.12	37.04	51.50

<sup>a</sup>Data are presented as percentage

To our knowledge, this is the first study to assess a combination of the non-invasive markers TSH level and premenstrual spotting for the precise non-invasive prediction of endometriosis prediction. The advantages of these markers are that they are simple to obtain and easily available. Therefore, premenstrual spotting and the TSH level should be routinely incorporated in the patient's history.

Previous studies reported that premenstrual spotting is associated with endometriosis [20, 23–25]. The exact cause of premenstrual spotting in women with endometriosis is unknown though. A possible explanation is that they are more often affected by luteal phase deficiency [26]. In our group, women with endometriosis had a higher prevalence of premenstrual spotting (51%) compared to controls (22%). The results of the present study differ from those reported by Heitmann et al. [19] who detected premenstrual spotting in 89% (34/38) of women with endometriosis vs 11% (4/42) in controls and had a sensitivity of 76% and specificity of 90% which is higher than in our investigation. However, this discrepancy could be explained by the smaller number of patients who were enrolled. Moreover, Heitmann et al. analyzed 80 consecutive patients consulting an infertility clinic [20].

In contrast to the latter study, but comparable to our data, a retrospective observation showed 32% (106/332) of women with endometriosis reporting premenstrual spotting. By comparison, only 12% (42/341) of patients in the CG were affected. With 673 women, the number of patients was larger than our group size [23].

Already in the 1980s, an association between premenstrual spotting and endometriosis was found in a study with 55 infertile women. 35% (8/23) had premenstrual spotting while in the comparison group only 6% (2/32) of patients reported premenstrual spotting [25]. A prospective questionnaire-based study with 1200 women found no statistically significant difference between the groups in relation to premenstrual spotting [24]. A limitation

of the aforementioned study though is the fact, that the patients answered the questionnaire without medical guidance. Therefore, it is possible that some individuals may have misinterpreted questions or misunderstood the name of specific symptoms or diseases. In our study, symptoms were asked by trained physicians which surely is an advantage.

Concerning TSH level alone and the presence of endometriosis, no significant difference could be found in our study (OR = 1.1, 95% CI 0.58–2.07).

Similar results were reported by Petta et al. [27]. They did not find a significant correlation between hypothyroidism, hyperthyroidism and autoimmune thyroid disease in patients with endometriosis.

Until today, the Sampson theory of the endometriosis pathogenesis is a widely accepted hypothesis, based on observation that endometriotic implants in the pelvis result from retrograde menstruation of endometrial tissue through the fallopian tubes. This theory though is certainly not the only explanation nor does it explain all sites of endometriosis deposits suggesting a contribution of other factors. A field that gained compelling attention recently is the area of stem cells: here in particular the role of stem cells and their involvement in the pathogenesis of endometriosis. As it is currently published, the endometrium contains stem/progenitor cells responsible for the regular regeneration which also play a role in the onset of endometriosis. Those stem cells have the capacity to explain endometriotic lesions in the peritoneal cavity and areas reachable via vascular or lymphatic spread but cannot explain the onset of endometriotic lesions in secluded areas. Here, multipotent stem cells originating from bone marrow (BMDSCs) represent a source of stem cells that can explain remote endometriotic lesions e.g. in the brain and prostate. It is noteworthy, that endometriosis can interfere with the normal recruitment of BMDSCs to the uterus and therewith inducing a dysfunctional endometrium possibly explaining the relatively high number of patients with infertility/subfertility [28, 29].

Genetic factors are believed to play another central role in the pathogenesis of endometriosis. Very recently, new concepts regarding a genetic predisposition emerged. Several single nucleotide polymorphism (SNPs) have been associated with the disease, for example in the region of the wingless-type mammalian mouse tumor integration site family member 4 (WNT4), vezatin (VEZT) and follicle stimulating hormone beta polypeptide (FSHB) [30, 31]. Those genes are known to be involved in molecular mechanisms associated with proliferation and development of endometriotic lesions. In this regard it is of interest, that discrepancies regarding genetic associations due to the individuals' ethnic background exist, as shown in a study of a Mediterranean population displaying no association of the aforementioned SNPs with the risk to develop endometriosis [32]. Furthermore, current research suggests a link between a disturbed microbiome and the pathogenesis of endometriosis. Particularly gram-negative phyla like Proteobacteria, Bacteroides and Negativicutes of various microbiome sites were increased [33].

Not only bacteria but also cells of the immune system seem to be a player in the onset of endometriosis. Recent findings showed that invariant Natural Killer T-cells (iNKT), a specialized subset of T cells, combining innate and adaptive immunologic characteristics, are capable of secreting Th1 and Th2 cytokines which makes them a candidate for the regulation of endometriosis occurrence [34].

Another new approach is the detection of small bowel permeability by investigation of lipopolysaccharides plasma values and urinary excretion of mannitol and lactulose as non-invasive markers. Significantly higher lipopolysaccharides plasma levels were found in the endometriosis group, whereas the results of mannitol and lactulose were not significant [13]. The application of metabolomics for biomarker discovery is another promising method. Using <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance NMR spectroscopy the group of Murgia and co-workers showed a significant increase in  $\beta$ -hydroxybutyric acid and glutamine, whereas tryptophan was decreased in serum of endometriosis patients [14].

The interest in non-invasive biomarkers is evident in various fields of medicine and findings in one area might be translated to others. Therefore, Fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip is a novel interesting non-invasive method for the detection of iron deficiency e.g. The study group by Hennig et al. has succeeded in detecting zinc protoporphyrin without blood sampling in adults and infants for the first time [35, 36]. In the future, it is desirable to find a similar specific marker for endometriosis.

For the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a liver biopsy was necessary up until now. In a systematic review, microRNAs (miRNAs) in serum and plasma were found "to segregate NAFLD from NASH" [37]. MiRNA-122 showed a diagnostic odds ratio of 9.1 and MiRNA-34a of 6.25 in the diagnosis of NAFLD vs. healthy controls. In our study, comparison of EG with healthy women showed an OR of 2.75 suggesting a greater susceptibility. Interestingly, circulating miRNAs may also be promising candidates for the non-invasive diagnosis of endometriosis as several miRNAs have been identified to be dysregulated [38]. Another recent study suggested that the use of a panel of six miRNAs allows clinicians to differentiate between endometriosis and other gynecologic pathologies [39].

The pain symptoms most commonly attributed to endometriosis are dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain. Nevertheless, data concerning the prevalence of dysmenorrhea vary from 68 to 82.5% [23, 24, 40–43], which coincides with our result (69%). Ballard et al. reported the prevalence of dysmenorrhea with only 24.6% in a large cohort study [11]. A possible explanation for these different results is the individual sense of pain. Thus, age, gender, race, cultural background and mental health might influence people in the way how they perceive pain [44].

Additionally, endometriosis may also develop asymptotically and is sometimes only diagnosed with approaches of infertility or during a laparoscopy for infertility reasons [1, 45, 46]. The symptom dyspareunia has been a common finding in previous studies ranging from 9 to 72% [11, 23, 24, 40–43]. In our study, 32% of women confirmed dyspareunia. As stated above, the different perception of pain may be also of influence here.

Nonetheless, both symptoms may serve as important anamnestic indicators of endometriosis.

In patients with a clinical suspicion of endometriosis, laparoscopy with histological verification is performed to confirm the diagnosis. However, a negative histology does not rule out an endometriosis. On the contrary, endometriosis lesions can also be found in apparently normal peritoneum [47, 48]. With the help of an easily feasible non-invasive method, the diagnosis could be confirmed earlier and prolonged suffering might be avoided. Furthermore, there would be no surgical risks for women without endometriosis who would otherwise need a laparoscopy because of chronic pelvic pain [49]. There is a debate about whether a late diagnosis also implies a progression of the disease which could possibly be prevented by an earlier diagnosis [50, 51]. Furthermore, it needs to be discussed that a late or even too late diagnosis of endometriosis, particularly

of ovarian associated endometriomas, might lead to the development of ovarian cancer. A current review highlights, that the risk of developing ovarian cancer on the basis of ovarian endometriosis is stupendous although it is still not clear how much higher the absolute risk is. In this regard it is important to mention, that the majority of endometriosis-related ovarian carcinomas develop in the presence of atypical ovarian endometriosis [52].

Up to date, non-invasive diagnostic methods cannot replace the laparoscopy detection of endometriosis, but the establishment of a non-invasive marker holds a great challenge.

With this work, we would like to point out that the presence of the non-invasive markers premenstrual spotting, thyroid dysfunction and/or dysmenorrhea may indicate endometriosis. It is advisable to sensitize and thoroughly inform the patient about the disease, especially if the patient desire to have children. However, mentioning the presumption of a possible endometriosis might cause anxiety and fear. On the other hand, it might be a relief for many women to be informed about the causes of their symptoms, especially, that there is no serious underlying illness like cancer [53].

The results of our study indicate that the likelihood of suffering from endometriosis is increased if there are several symptoms present at the same time. Therefore, incorporating asking for non-invasive markers like elevated TSH and spotting in the first counselling seems to support an early diagnosis of endometriosis. Future studies might investigate similar or further markers including miRNAs e.g. that might predict endometriosis with non-invasive markers with a good accuracy.

Our study has some limitations: on the one hand is to the retrospective study design and on the other hand missing data for dysmenorrhea 16% (26/167) and dyspareunia 0.6% (1/167). This needs to be considered when interpreting results.

## Conclusions

We found a significant association between endometriosis, premenstrual spotting and the TSH level. The diagnosis of endometriosis should be carefully considered, especially in the presence of premenstrual spotting. Furthermore, in case of infertility, an early consultation of a center for endometriosis and reproductive medicine is advisable.

## Abbreviations

TSH: Thyroid-stimulating hormone; EG: Endometriosis group; CG: Control group; rASRM: Revised American society for reproductive medicine; H: Hypothesis; BMDSC: Bone marrow-derived stem cell; SNP: Single nucleotide

polymorphism; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; NASH: Non-alcoholic steatohepatitis; miRNA: Micro RNA.

## Acknowledgements

Not applicable.

## Authors' contributions

LB: data collection, data analysis, manuscript writing. DMB-B: project development, data analysis, data approval, manuscript writing and editing. JSK: manuscript editing. TNF: manuscript editing. APB: project development, data analysis, data approval, manuscript writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available due to identifying information, but are available from the corresponding author upon reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The retrospective study was approved by the Ethics Committee of the medical faculty of the Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany, Registration number Düsseldorf: 5371R (approved: April 04th, 2016).

### Consent to publish

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of OB/GYN and REI (UnikID), Medical Center, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany.

<sup>2</sup>Department of OB/GYN, Medical Center, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany.

Received: 16 May 2021 Accepted: 7 September 2021

Published online: 20 September 2021

## References

- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
- Matarese G, de Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003;9:223–8. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(03\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(03)00051-0).
- Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009;92:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>.
- Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, de Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
- Miranda CS, Carvajal AR. Complications of operative gynecological laparoscopy. *JSL*. 2003;7:53–8.

7. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.
8. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012;27:3412–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>.
9. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40:83–9. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1603217>.
10. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27:1292–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des073>.
11. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. *BJOG*. 2008;115:1382–91. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>.
12. Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F, Taylor RN. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier. *Fran Reprod Sci*. 2013;20:483–99. <https://doi.org/10.1177/1933719113477495>.
13. Viganò D, Zara F, Pinto S, Loddo E, Casula L, Soru MB, et al. How is small bowel permeability in endometriosis patients? a case control pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:1010–4. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1766440>.
14. Murgia F, Angioni S, D'Alterio MN, Pirarba S, Noto A, Santoru ML, et al. Metabolic profile of patients with severe endometriosis: a prospective experimental study. *Reprod Sci*. 2021;28:728–35. <https://doi.org/10.1007/s40302-020-00370-9>.
15. Sinaïi N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17:2715–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>.
16. Abalovich M, Mittelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:279–83. <https://doi.org/10.1080/09513590701259542>.
17. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M, Cela V. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol: Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013;29:36–41. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705391>.
18. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod*. 1991;6:338–45. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137335>.
19. Poppe K, Glinroer D, van Steirteghem A, Tournayre H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*. 2002;12:997–1001. <https://doi.org/10.1089/105072502320908330>.
20. Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, Chow GE, Burney RO. Premenstrual spotting of  $\geq 2$  days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(358):e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.041>.
21. de Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543–65. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>.
22. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817–21. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81391-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81391-X).
23. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhond MR, Talebi M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2016;10:11–21. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4763>.
24. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 1991;98:558–63. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb10370.x>.
25. Wentz AC. Premenstrual spotting: its association with endometriosis but not luteal phase inadequacy. *Fertil Steril*. 1980;33:605–7. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)44772-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)44772-2).
26. Cunha-Filho JSL, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res*. 2001;33:216–20. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14945>.
27. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22:2693–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem267>.
28. Laganà AS, Salmeri FM, Vitale SG, Triolo O, Götte M. Stem cell trafficking during endometriosis: may epigenetics play a pivotal role? *Reprod Sci*. 2018;25:978–9. <https://doi.org/10.1177/1933719116687661>.
29. Pluchino N, Taylor HS. Endometriosis and stem cell trafficking. *Reprod Sci*. 2016;23:1616–9. <https://doi.org/10.1177/1933719116671219>.
30. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: Insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20:702–16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.
31. Holdsworth-Carson SJ, Fung JN, Luong HTT, Sapkota Y, Bowdler LM, Wallace L, et al. Endometrial vezzatin and its association with endometriosis risk. *Hum Reprod*. 2016;31:999–1013. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew047>.
32. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a Mediterranean population. *Int J Mol Sci*. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.
33. D'Alterio MN, Giuliani C, Scicchitano F, Laganà AS, Otolina NM, Sorrentino F, et al. Possible role of microbiome in the pathogenesis of endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73:193–214. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04788-2>.
34. Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM, Granese R, Palmara VI, Ban Frangež H, et al. Natural killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:941–9. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-4004-7>.
35. Homann C, Hennig G, Maier F, Stepp H, Holdt LM, Vogeser M, et al. Non-invasive measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in children. *Pediatr Res*. 2019;85:349–54. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0247-x>.
36. Hennig G, Homann C, Teksan I, Hasbargen U, Hasmiüller S, Holdt LM, et al. Non-invasive detection of iron deficiency by fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip. *Nat Commun*. 2016;7:10776. <https://doi.org/10.1038/ncomms10776>.
37. Liu C-H, Ampuero J, Gil-Gómez A, Montero-Vallejo R, Rojas Á, Muñoz-Hernández R, et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2018;69:1335–48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.008>.
38. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019;22:296–302. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>.
39. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050>.
40. Calhaz-Jorge C, Mol BW, Nunes J, Costa AP. Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Hum Reprod*. 2004;19:2126–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh374>.
41. Flores I, Abreu S, Abac S, Fourquet J, Laboy J, Rios-Bedoya C. Self-reported prevalence of endometriosis and its symptoms among Puerto Rican women. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;100:257–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.08.010>.
42. Chapron C, Dubuisson J-B, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9:115–9. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60117-X](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60117-X).
43. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, Keckstein J. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:1018–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep013>.

44. Rahim-Williams B, Riley JL, Williams AKK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: Do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med.* 2012;13:522–40. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01336.x>.
45. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril.* 2002;78:773–6. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03336-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03336-8).
46. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med.* 1991;36:513–5.
47. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698–704. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>.
48. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril.* 1990;53:984–8. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53571-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53571-7).
49. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14:467–94. <https://doi.org/10.1053/beog.1999.0086>.
50. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod.* 2013;28:2026–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/det243>.
51. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Serial laparoscopies over 30 months show that endometriosis in captive baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) is a progressive disease. *Fertil Steril.* 1996;65:645–9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58168-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58168-0).
52. Králíčková M, Laganà AS, Ghezzi F, Vetricka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:1–10. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05358-8>.
53. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86:1296–301. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.054>.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **3 Diskussion**

### **3.1 Biomarker zur Diagnostik einer Endometriose**

Auf der Suche nach nichtinvasiven Methoden zur frühzeitigen Diagnostik einer Endometriose sind in den letzten Jahren Biomarker vermehrt ins Blickfeld geraten. Ein Biomarker ist ein objektiv bestimmbares biologisches Merkmal, dessen Vorhandensein oder vermehrtes Vorkommen in Geweben und Körperflüssigkeiten ein unverwechselbares, physiologisches oder auf einen Krankheitszustand hindeutendes Kennzeichen ist [132]. Biomarker können zum Beispiel Hormone, Proteine oder Enzyme sein und aus Blut, Harn, Körperflüssigkeiten oder Gewebe gewonnen werden. Im Allgemeinen wurden Marker im Blut, Urin, Gewebe und in der Peritonealflüssigkeit von Endometriose Patientinnen untersucht. Da die genaue Ursache und Entstehung der Endometriose bis heute nicht bekannt sind und Endometriose eine Krankheit mit vielen Gesichtern ist, ist es für die Wissenschaft weiterhin eine Herausforderung einen geeigneten diagnostischen Marker zu finden. Eine Diagnose basierend auf Symptomen zu stellen, erweist sich aufgrund der Heterogenität der klinischen Symptome als schwierig. So können Frauen Anzeichen wie Dysmenorrhö, Dyspareunie und chronische Unterbauchschmerzen aufweisen, aber auch asymptomatisch sein. Es kann auch nur die Infertilität im Vordergrund stehen. Zudem sind Symptome schwer objektivier- und messbar. Gerade das Schmerzempfinden ist sehr individuell. Wie bereits die Ergebnisse anderer Studien zeigten, kamen auch wir in unserer Studie zu dem Schluss, dass die Symptome prämenstruelles Spotting, Dysmenorrhö und Dyspareunie einen Hinweis geben, dass eine Endometriose vorliegen kann [40, 95, 133, 134]. Die Evidenz jedoch nicht ausreichend ist, um eine Endometriose sicher zu diagnostizieren. Das Blut ist dahingegen ein gutes Medium, um einen Biomarker zu bestimmen. Eine Blutuntersuchung ist leicht durchzuführen, wiederholbar, wird in der Regel gut vom Patienten toleriert und ist im Vergleich zur Operation kostengünstiger und weniger invasiv. Die Ergebnisse sind jedoch von der Zuverlässigkeit der Labortechniken abhängig und Biomarker können Schwankungen unterliegen [135]. Eine Urinuntersuchung als nichtinvasive Methode eignet sich gut aufgrund der schnellen Zugänglichkeit. Jedoch wurde in den letzten Jahren Urin im Vergleich zu Blut weniger untersucht. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Marker im Urin weniger

spezifisch zu sein scheinen. Zusätzlich ergab eine Analyse, dass Proteine im normalen Urin zu 70% aus der Niere selbst und nur zu 30% aus dem Organismus stammen [136, 137]. Eine Biopsie des Endometriums ist zwar invasiver als eine Blutuntersuchung, die Probe lässt sich aber vaginal, ambulant und ohne Anästhesie mit Hilfe einer Kürette oder einer sogenannten „Pipelle“ entnehmen und ist daher weniger invasiv als eine Laparoskopie. Bei der Untersuchung und Interpretation ist es wichtig zu beachten, dass das Endometrium zyklischen Veränderungen unterliegt. Diese Gegebenheit macht das Endometrium als zu untersuchendes Material mit einer Variabilität in der Genexpression besonders [137, 138]. Peritonealflüssigkeit kann während der LSK entnommen werden oder minimal invasiv über eine transvaginale Aspiration.

Eine weitere Herausforderung beim Auffinden eines geeigneten Biomarkers ist die Tatsache, dass Endometrioseherde nicht nur in der Bauch- und Beckenhöhle, sondern auch in weit abgelegenen Bereichen, wie im Thorax gefunden wurden [15]. Auch kann das Vorhandensein von Komorbiditäten zu einer Verzerrung von Biomarkern führen. Sinaai *et al.* [103] berichten von einer höheren Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dies könnte zu einer erhöhten Konzentration an Zytokinen und Antikörpern im Blut führen, was ein falsch positives Ergebnis ergeben könnte [139]. Wie oben bereits erwähnt, wurden in einem umfangreichen Review von May *et al.* [49] mehr als 100 vermeintliche Biomarker im Serum, Plasma und Urin in insgesamt 161 Studien identifiziert. Sie kamen zu dem Schluss, dass kein Biomarker und auch nicht ein Paneel von Biomarkern zur Routinediagnostik einer Endometriose geeignet sind. Zu der gleichen Schlussfolgerung gelangten auch Fassbender *et al.* [137]. Auch Nisenblat *et al.* [135] kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie evaluierten 112 Blut-Biomarker anhand von 141 Studien mit 15.141 Probanden. Im Folgenden werden die vielversprechendsten und am häufigsten untersuchten Marker näher evaluiert.

### **3.1.1 Glykoproteine**

Eine Vielzahl von Studien untersuchte das Glykoprotein CA 125 [50, 140, 141]. CA 125 wird „als Oberflächenantigen von Derivaten des Zölomepithels“ (Pleura, Peritoneum und Perikard) exprimiert [142]. Ausgehend von der Metaplasietheorie, lag es nahe diesen Marker zu untersuchen. Es zeigten sich bei Patientinnen mit

Endometriose signifikant erhöhte Werte. Hirsch *et al.* [140] ermittelten in einer Metaanalyse an 14 Studien bei einem CA 125 Wert  $\geq 30$  units/ml eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 93%, für einen CA 125 Wert  $\leq 30$  units/ml eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 80%. Eine höhere Sensitivität wurde im Stadium III/IV gefunden (63% vs. 24% mit  $p = 0,001$ ). Auch eine Kombination mit CA19-9 und Interleukin-6 konnte den diagnostischen Aussagewert nicht verbessern [141]. Eine Erhöhung von CA 125 wurde auch im Zusammenhang mit anderen benignen und malignen Pathologien beschrieben. So wurden bei Krebserkrankungen der Lunge, Brust, des Endometriums und des Gastrointestinaltrakts erhöhte Werte gefunden, aber auch bei gutartigen Erkrankungen der Leber und des Gastrointestinaltrakts, sowie bei entzündlichen Erkrankungen des Ovars und Uterus. Erhöhte Werte findet man typischerweise auch bei einem Ovarialkarzinom. Hier gilt CA 125 am zuverlässigsten und wird als Verlaufparameter eingesetzt [143]. Zur Diagnose einer Endometriose ist die Anwendung von CA 125 insgesamt nicht geeignet. Die Tatsache, dass unterschiedliche Pathologien Einfluss auf CA 125 haben, könnte zu falsch positiven Ergebnissen führen. Andere untersuchte Glykoproteine wie CA 19-9, CA 15-3, CA-72, Alpha-1-Fetoprotein, Carcinoembryonales Antigen und beta-2 Mikroglobulin sind CA 125 in Bezug auf die diagnostische Testgenauigkeit insgesamt nicht überlegen [49].

### **3.1.2 Immunzellen und Sekretionsprodukte**

Folglich der Annahme, dass Veränderungen im Immunsystems und entzündliche Prozesse eine Rolle bei der Pathogenese von Endometriose spielen, wurden zahlreiche Immunzellen und deren Sekretionsprodukte untersucht. Es wurden unterschiedliche Typen von Zytokinen, einschließlich IL-2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, -15, -16, -18, TNF- $\alpha$ , *chemokine receptor type 1* und *monocyte chemotactic protein 1*, Immunzellen wie Makrophagen, NK, B- und T- Lymphozyten, Komplementfaktoren C3, C3a, C3c, C4 und Antikörper wie IgG-Level und antiendometriale Antikörper erforscht [49].

Zytokine sind Signalmoleküle des Immunsystems, die von Leukozyten und anderen Immunzellen sezerniert werden. Die am häufigsten untersuchten Zytokine sind IL-6 und TNF $\alpha$  [143]. Als proinflammatorisches Zytokin initiiert IL-6 durch die Stimulation von B- und T-Lymphozyten eine Entzündungsreaktion [144]. In mehreren Studien

konnten erhöhte IL-6-Level im Serum und in der Peritonealflüssigkeit beobachtet werden [144–147]. Jiang *et al.* [144] fanden bei Patientinnen mit Endometriose signifikant höhere IL-6-Level im Serum und in der Peritonealflüssigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Martinez *et al.* [146] und Othman *et al.* [147]. Die Ergebnisse einer Studie von Bedaiwy *et al.* [145] ergaben für IL-6 eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 67%, für TNF $\alpha$  betrug die Sensitivität 100% und die Spezifität 89%. Jedoch ist der Stichprobenumfang von n=20 (Serum) / 28 (Peritonealflüssigkeit) untersuchten Endometriose Patientinnen für IL-6 und n=21 (Serum) / 28 (Peritonealflüssigkeit) für TNF- $\alpha$  gering. Wiederum andere Studien kamen zu dem Schluss, dass Endometriose keinen Einfluss auf den IL-6-Level hat [141, 148]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum einen durch unterschiedliche Cut-off-Werte erklärt werden, zum anderen könnte die unterschiedliche Wahl der Gruppen eine Rolle spielen. Während Jee *et al.* [148] Frauen mit zystischen Adnextumoren in ihre Studie einschlossen, untersuchten Othman *et al.* [147] Frauen mit Infertilität oder Unterbauchschmerzen.

Die Messungen anderer Zytokine (IL-2, -4, -10, -12, -13, -15, -16, -18) erbachten keine zusätzlichen Erkenntnisse im Zusammenhang mit Endometriose [143].

Kontroverse Angaben liegen in der Literatur über eine Assoziation von B- und T-Lymphozyten und Endometriose vor. So wurden erhöhte und reduzierte Anzahlen von B-Lymphozyten bei vorliegender Erkrankung gefunden. In anderen Studien ließen sich keine Unterschiede feststellen. Diese gegensätzlichen Ergebnisse können zum einen durch die unterschiedlich angewendeten Messverfahren erklärt werden (Polymerase-Kettenreaktion, Durchflusszytometrie, Immunhistochemie), zum anderen wurde in den Studien verschiedene Materialproben untersucht: Blut/Serum, Peritonealflüssigkeit, Endometrium. Weiterhin wurden unterschiedliche Zelltypen der B-Zellen bestimmt: CD19, CD20, sCD23, Plasmazellen und Immunglobuline[149]. Ähnlich gegensätzliche Ergebnisse zeigten Untersuchungen an T-Lymphozyten [49].

Als weitere Immunzellen wurden NK in der Peritonealflüssigkeit, im Endometrium und im peripheren Blut untersucht. NK sind Lymphozyten mit zytotoxischer Granula, die an der Abtötung virusinfizierter und entarteter Zellen beteiligt sind. Eine reduzierte Aktivität von NK könnte daher die Entstehung von Endometrioseherden begünstigen [150]. Uterine NK übernehmen weiterhin in der zweiten Zyklushälfte

(Lutealphase) und bei der Implantation des Embryos eine wichtige immunologische Rolle [151]. Allerdings legen Studien interessanterweise nahe, dass sich eine erhöhte Anzahl und/oder Änderung ihrer Funktion negativ auf die Einnistung des Embryos auswirken können und im Zusammenhang mit wiederholtem Implantationsversagen und Fehlgeburten stehen [152, 153]. Freitag *et al.* [154] untersuchten, ob uterine NKs und Plasmazellen bei infertilen Patienten mit Endometriose im Zusammenhang mit wiederholtem Implantationsversagen und Fehlgeburten stehen, fanden hier aber keinen signifikanten Unterschied. Sie konnten jedoch zeigen, dass Endometriosepatientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen ein 1,3 mal höheres Risiko für das Vorliegen einer chronischen Endometritis aufweisen. Ebenso zeigten sie, dass eine erhöhte Anzahl von Plasmazellen in Endometriumbiopsien vorlag und damit ein indirekter Nachweis einer chronischen Endometritis vorhanden war. Andere Arbeitsgruppen haben eine reduzierte Aktivität von NK bei Frauen mit Endometriose beobachtet, auch wurde eine Korrelation mit dem Schweregrad gefunden [155, 156]. Ho *et al.* [157] fanden bei Frauen mit Endometriose ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Zytotoxizität von NK in der Peritonealflüssigkeit, jedoch nicht im peripheren Blut. Allerdings war der Stichprobenumfang mit  $n=30$  klein. Neben NK scheinen auch peritoneale Makrophagen eine Rolle bei der Pathogenese der Endometriose zu spielen. Inwieweit eine Veränderung in Zahl und Funktion von Immunzellen wie B- und T-Lymphozyten, NK und Makrophagen die Ursache oder das Ergebnis einer Endometriose sind, ist jedoch weiterhin unklar [158].

### **3.1.3 Antikörper**

Durch die Beobachtung, dass die Endometriose Gemeinsamkeiten mit einer Autoimmunerkrankung aufweist, wurden zahlreiche Antikörper untersucht [103]. Vielversprechende Ergebnisse brachte die Untersuchung von antiendometrialen Antikörpern. Antiendometriale Antikörper wurden sowohl im Serum als auch in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit Endometriose nachgewiesen [159–162]. In der Studie von Randall *et al.* [162] wurde eine Sensitivität und Spezifität von 87% ermittelt. Sie verglichen Patientinnen mit laparoskopisch diagnostizierter Endometriose mit den Ergebnissen eines antiendometrialen Antikörper-Assays. Dieses Untersuchungsverfahren erwies sich jedoch für Routinediagnostik zu aufwendig und ist daher nicht geeignet. In einer anderen Studie von Gajbhiye *et al.* [161] wurde eine Prävalenz von antiendometrialen IgG-Antikörpern in 33% und

antiendometrialen IgM-Antikörpern in 37% bei Frauen mit Endometriose gefunden. Auch wurde die Gesamtkonzentration von den Immunglobulinen IgG, IgM und IgA im Serum und der Peritonealflüssigkeit bestimmt. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant [163].

#### **3.1.4 Komplementfaktoren**

Komplementfaktoren sind ein Teil des unspezifischen Immunsystems und an der Erkennung von Pathogenen beteiligt. Untersucht wurde, ob das Komplementsystem eine Rolle in der Pathogenese der Endometriose spielt. Das Komplementsystem besteht aus mehr als 30 Proteinen, die als inaktive Vorstufen im Blut zirkulieren. Sie erkennen Pathogene antigenunabhängig, aktivieren sich kaskadenartig und bewirken eine Verstärkung der Entzündungsreaktion. Die Aktivierung des Komplementsystems kann auf drei Wegen erfolgen: dem klassischen Weg, dem alternativen Weg und dem Lektinweg. Trotz unterschiedlicher Aktivierungswege ist das zentrale Produkt die Bildung einer C3-Konvertase, die nach Aktivierung in die gemeinsame Endstrecke C5-C9 mündet und im Rahmen der Komplementkaskade einen Membranangriffskomplex bildet. Dieser bildet Poren in der Zellmembran und leitet so eine Zellyse ein [164]. Zusätzlich zur lytischen Aktivität induziert das Komplementsystem wichtige immunologische Effektorfunktionen einschließlich Opsonisierung, Phagozytose, Entfernung von apoptotischen Zellen, Zelltrümmern und Immunkomplexen. Es fördert die Entzündungsreaktion und bildet eine Brücke zwischen angeborener und erworbener Immunität. Mehrere Studien haben eine Veränderung in der Regulation des Komplementsystems beschrieben, was zu einer für Endometriose charakteristischen chronischen Entzündung führt. C3 ist das am häufigsten untersuchte Komplementprotein im Zusammenhang mit Endometriose [165]. Die Arbeitsgruppe von Kabut beschäftigte sich mit den Komplementfaktoren C3c, iC3b, C4 und SC5b-9 im Serum und der Peritonealflüssigkeit in Relation zum Stadium der Erkrankung. Sie fanden höhere Konzentrationen von C3c, C4 und SC5b-9 und eine erniedrigte Konzentration von iC3b im Serum und in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu den gesunden Kontrollen [164]. Karadadas und Kollegen untersuchten C3a, C5a und C6 im Serum und fanden signifikant erhöhte Konzentrationen von C3a und C6 [166]. Fassbender *et al.* [167] fanden wiederum keinen signifikanten Unterschied in den C3a Konzentrationen im Serum zwischen Frauen mit und ohne Endometriose. Eine pathologische Aktivierung des Komplementsystems spielt auch bei anderen

Erkrankungen wie Systemischer Lupus Erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Dermatomyositis und ANCA-assoziierte Vaskulitis eine Rolle [168]. Wie oben bereits beschrieben, wird auch bei Endometriose eine Parallelität zu Autoimmunerkrankungen diskutiert [103]. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Mechanismen zu bestimmen, die an der Regulation der Komplementsystemaktivierung beteiligt sind [164].

### **3.1.5 Hormone**

Es ist bekannt, dass die Endometriose eine östrogenabhängige Erkrankung ist und dass es durch eine Absenkung des Östrogenspiegels, wie z.B. in der Menopause, zur Regression der Endometrioseherde kommt [64]. Steroidhormone spielen bei der Pathogenese der Endometriose eine Rolle und es wurde beobachtet, dass es im ektopen Endometrium durch eine Hochregulierung des Enzyms Aromatase zu einer lokalen Überproduktion von Östrogenen kommt. Dennoch wurde keine relevante Veränderung der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Serum gefunden [49, 82, 169]. Durch eine von Hirschowitz und Kollegen beobachteten Zusammenhang zwischen Endometriose und Galaktorrhoe wurde häufig das durch den Hypophysenvorderlappen produzierte Hormon Prolaktin untersucht [49, 170]. In einigen Studien konnten signifikant höhere Prolaktinkonzentrationen bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden. Andere konnten diese Beobachtung wiederum nicht bestätigen [49, 171, 172]. Bilibio *et al.* [171] ermittelten bei einem *Cutt-off-Wert* von 14,8 ng/ml eine Sensitivität von 45% und eine Spezifität von 94% und für einen *Cutt-off-Wert* von >20 ng/ml eine Sensitivität von 21% und eine Spezifität von 99%. Trotz der hohen Spezifität, ist die Sensitivität aber zu gering, um die Bestimmung von Prolaktin als Routinetest in der Endometriosedagnostik einzusetzen. Auch andere untersuchte Hormone wie LH, FSH und Leptin zeigten sich als Biomarker für nicht geeignet [49].

### **3.1.6 Angiogenese**

Es gibt Hinweise, dass die Angiogenese bei der Entstehung der Endometriose eine Rolle spielt. Bei der Angiogenese kommt es durch eine Vielzahl proliferationsfördernder Stoffe, unter anderem VEGF als wesentlicher Faktor, zur Endothelproliferation und Kapillaraussprossung. Erhöhte VEGF-Konzentrationen konnten bei Frauen mit Endometriose in der Peritonealflüssigkeit und im Serum nachgewiesen werden [173–176]. Entsprechend ist eine erhöhte Gefäßdichte im

Bereich der Endometrioseherde zu finden. [173]. Es wird vermutet, dass eine gesteigerte Expression von VEGF die Implantation der durch retrograde Menstruation in die Peritonealhöhle gelangten Endometriumfragmente begünstigt [45, 173]. In mehreren Studien wurden erhöhte VEGF-Werte im Zusammenhang mit Endometriose gefunden [135]. Hierbei variierten die festgelegten *Cut-off-Werte*, Sensitivitäten und Spezifitäten. In der Studie von Mohamed und Kollegen lag der *Cutt-off Wert* für VEGF im Serum bei 680 pg/ml, die Sensitivität betrug 93% und die Spezifität 97% [176]. In der Untersuchung von Foda und Aal [175] lag der *Cutt-off-Wert* bei 236 pg/ml, die Sensitivität betrug 92% und die Spezifität 77%. Sie untersuchten zusätzlich VEGF in der Peritonealflüssigkeit, in der ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Konzentrationen gefunden wurden ( $p < 0,001$ ) [175]. Eine weitere Studie von Vodolazkaia *et al.* [177] ermittelten einen *Cutt-off-Wert* im Serum von 1,5 ng/ml. Die Sensitivität und Spezifität war mit 50% und 60% im Vergleich deutlich geringer. Diese Unterschiede sind zum Teil durch die Auswahl und die Größe des Patientenkollektivs zu erklären. Die Gruppe von Mohamed untersuchten in einer prospektiven randomisierten Fall-Kontroll-Studie 60 infertile Frauen mit laparoskopisch gesicherter Endometriose in der Follikelphase, Frauen mit Endometriose im rASRM Stadium III-IV wurden eingeschlossen [176]. Foda und Aal entnahmen in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie das Serum in der Follikelphase bei 95 infertilen Frauen mit laparoskopisch gesicherter Endometriose. Sie berücksichtigen die rASRM Stadien I-IV [175]. Vodolazkaia *et al.* [177] schlossen in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie 232 Fälle mit laparoskopisch gesicherter Endometriose und 121 Kontrollen ein. Das Serum wurde während der Laparoskopie in unterschiedlichen Zyklusphasen entnommen. Es wurden Frauen mit Infertilität und/oder Schmerzen untersucht. Weiterhin wurden in allen drei Studien unterschiedliche Nachweisverfahren verwendet: *Human VEGF Quantikine ELISA kit* [176], *Accucyte human VEGF kit* [175] und *Bio-Plex Protein Array System* [177]. Die Anwendung unterschiedlicher Verfahren könnte ebenfalls die Diskrepanz der Ergebnisse erklären. Andere Studien schlussfolgerten, dass die Konzentration von VEGF nicht von Endometriose beeinflusst ist [135].

Inwiefern VEGF als Biomarker eingesetzt werden kann, ist daher derzeit unklar.

### 3.1.7 Adhäsionsmoleküle

Koninckx *et al.* [17] vergleichen die Entstehung und das Wachstum von Endometrioseläsionen mit den Eigenschaften eines benignen Tumors. Neben der Bildung von Blutgefäßen spielen hierbei die Migration und Invasion der Zellen eine Rolle. Daher wurden Adhäsionsmoleküle erforscht. In einer aktuellen Studie von Kuessel *et al.* [178] wurden die Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 in ektopen Endometriumzellen, normalen Beckenperitoneum und im Serum bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Frauen untersucht. Hierbei zeigten sich im Serum bei Frauen mit Endometriose signifikant höhere Konzentrationen an sVCAM-1 ( $p < 0,001$ ) und geringere an sICAM-1 ( $p = 0,042$ ). Ebenfalls waren die *messenger ribonucleic acid* (mRNA)-Konzentrationen von VCAM-1 und ICAM-1 im ektopen Endometrium signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Das Verhältnis von sVCAM-1 zu sICAM-1 zeigte eine *Area Under the Curve* (AUC) von 0,929 (95%-KI 0,864–0,994) mit einer Spezifität von 87% und einer Sensitivität von 90% bei einem *Cut-Off-Wert* von 1,55. Wiederum konnte die Gruppe von Mosbah sowohl im Serum als auch in der Peritonealflüssigkeit keinen signifikanten Unterschied feststellen [179, 180].

### 3.1.8 Proteomik und Genomik

In den letzten Jahren stehen die Methoden der Proteomik und Genomik im Fokus der Forschung und haben neue Einblicke in der Molekularbiologie der Endometriose möglich gemacht. „Das zelluläre Proteom ist per definitionem die Gesamtheit der von einer Zelle gleichzeitig exprimierten Proteine und stellt damit ein präzises Abbild der zellulären Vitalität und Funktion dar. Durch das Herausfiltern bestimmter, für eine Erkrankung pathognomonischer Prozesse können diagnostisch verwertbare Informationen gewonnen werden und als Grundlage für die Früherkennung einer Fehlregulation und Erkrankungsneigung dienen. Für proteomische Untersuchungen sind neben Gewebebiopsien auch Serum, Peritonealflüssigkeit oder Urin geeignete Probenmaterialien“ [181]. Zu dieser Methode wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien veröffentlicht [182–184]. Vielversprechende Ergebnisse zeigte die Studie von Zheng und Kollegen. Im Serum wurde das Proteinprofil von 126 Patientinnen mit Endometriose untersucht und mit dem Profil von 120 Frauen ohne Endometriose verglichen. Sie identifizierten drei Protein Peaks mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 95%. Zur Analytik wurde die MALDI-TOF-MS (*Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight Massenspektrometrie*) Methode verwendet [183]. In einer anderen Studie wurden mittels SELDI-TOF-MS

(*Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight Massenspektrometrie*) 254 Serum Proben von 89 Frauen mit und 165 ohne Endometriose analysiert. Es wurden bei Frauen mit minimaler und milder Endometriose 5 Peptid und Protein Peaks identifiziert und eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 86% ermittelt. Bei Frauen mit mäßiger und schwerer Endometriose wurden ebenfalls 5 Peptid und Protein Peaks mit einer Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 81% identifiziert [184]. Zhao *et al.* [182] ermittelten bei einer kleineren Stichprobe mit 30 Endometriose Patientinnen und 20 Kontrollen eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 100%. Sie identifizierten ebenfalls 5 Peaks mittels MALDI-TOF-MS. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse ist der Einsatz von Proteomik-Technologien sehr zeit- und kostenaufwendig und daher für den routinemäßigen Einsatz aktuell nicht geeignet [49].

Die Tatsache, dass eine familiäre Häufung der Endometriose beobachtet wurde, lässt vermuten, dass genetische Faktoren bei der Entstehung eine Rolle spielen. Folglich ist auch die Identifizierung von genetischen Varianten, die für die Ausprägung der Endometriose verantwortlich sind, Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Genomik beschäftigt sich analog zur Proteomik mit der Gesamtheit aller Gene eines Organismus. Genomweite Assoziationsstudien werden genutzt, um genetische Variationen eines Genoms auf sogenannte SNPs zu untersuchen, die mit einem höheren Risiko für eine bestimmte Erkrankung assoziiert sind [169]. In einer Metaanalyse von Rahmioglu *et al.* [185] erwiesen sich sechs Loci als genomweit signifikant, mit rs12700667 auf 7p15.2 ( $p=1,6 \times 10^{-9}$ ), rs7521902 in der Nähe von WNT4 ( $p=1,8 \times 10^{-15}$ ), rs10859871 in der Nähe von VEZT ( $p=4,7 \times 10^{-15}$ ), rs1537377 in der Nähe von CDKN2B-AS1 ( $p=1,5 \times 10^{-8}$ ), rs7739264 in der Nähe von ID4 ( $p=6,2 \times 10^{-10}$ ) und rs13394619 im *growth regulation by estrogen in breast cancer 1* ( $p=4.5 \times 10^{-8}$ ). Pagliardini *et al.* [186] untersuchten basierend dieser Studie in einer Fall-Kontrolle-Studie fünf ausgewählte SNPs (rs13394619, rs4141819, rs7739264, rs17694933 und rs10859871). Die Ergebnisse ergaben für rs10859871 in der Nähe von VEZT eine Assoziation mit Endometriose (OR 1,43), während für die anderen untersuchten Loci kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte.

Ein weiterer interessanter Ausblick ist die Erforschung von Micro RNAs (miRNA). MiRNAs sind hoch konservierte, nichtkodierte RNAs, die an der Regulation der

Genexpression auf der posttranskriptionalen Ebene und damit an der zellulären Proteinsynthese beteiligt sind [137, 187]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Agrawal *et al.* [188] wurden die Ergebnisse von 9 Fall-Kontroll-Studien analysiert. Insgesamt wurde das Plasma oder Serum von 357 Fällen und 255 Kontrollen untersucht. Sie fanden 42 verschiedene fehlregulierte miRNAs, von denen 21 hochreguliert und 21 herunterreguliert waren. Lediglich eine fehlregulierte zirkulierende miRNA (miR-20a) ist in mehr als einer Studie beschrieben worden [188–190].

Zirkulierende miRNAs stellen vielversprechende Kandidaten für die nichtinvasive Diagnostik einer Endometriose dar. Insgesamt waren die Fallzahlen zwar gering, die Methoden wenig standardisiert und unterschiedliche Proben (Plasma oder Serum) und Techniken zur Analyse der Proben verwendet (*SYBR green quantitative RT-PCR Assay* [190], *One Step SYBR PrimeScript RT-PCR kit* [189]), so dass ein Vergleich nicht adäquat möglich ist, um einen Effekt mit klinisch relevanter Größe nachweisen zu können. Es scheint jedoch, dass ein Einsatz weiterer Studien die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens untermauern könnte.

### **3.2 Kinderwunsch und Endometriose**

Häufig bleibt der Kinderwunsch bei Frauen mit Endometriose unerfüllt. Die Prävalenz wird in der Literatur mit 30-56% angegeben [2, 3]. In welcher Weise Endometriose zur Infertilität führt, ist abschließend nicht geklärt. Neben den körperlichen Symptomen, unter denen die Frauen leiden, ist die ungewollte Kinderlosigkeit für viele Paare eine große Belastung, welche mit Traurigkeit, Sorgen, Verzweiflung und Ängsten einhergehen kann. In manchen Fällen kann es zu depressiven Zuständen kommen. So wurde in Studien beobachtet, dass die Signifikanz von Angst und Depressionen bei infertilen Paaren höher als bei fertilen Kontrollen ist [191, 192].

Wie in unserer Studie beschrieben handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. Zusätzlich zu den veröffentlichten Daten wurden weitere Parameter erfasst, die aufgrund von geringen Fallzahlen und fehlender Angaben nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse der UG im Vergleich zur KG in Bezug auf die Schwangerschaftsrate, Fehlgeburtenrate vor und nach Einleitung einer reproduktionsmedizinischen Therapie, die Lebendgeburtenrate

nach Einleitung der Therapie, die Rate an Inseminationen und IVF/ICSI Behandlungen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Grundgesamtheit der jeweiligen Gruppe, n=107 (UG) und n=60 (KG).

	UG (n=107)	KG (n=60)
Schwangerschaftsrate vor Beginn der Therapie	30% (32)	42% (25)
Schwangerschaftsrate während der Therapie	35% (37)	28% (17)
Implantationsrate	32% (34)	18% (11)
Lebendgeburtenrate	24% (26)	9% (5)
In Therapie gegangen	82% (88)	78% (47)
Nicht in Therapie gegangen	18% (19)	22% (13)
Insemination erhalten	20% (21)	12% (7)
IVF/ICSI erhalten	57% (61)	63% (38)
Fehlgeburtenrate vor Beginn der Therapie	22% (24)	33% (20)
Fehlgeburtenrate während der Therapie	10% (11)	25% (15)

**Tabelle 2: Weitere Merkmale der Untersuchungsgruppe (UG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)**

### **3.2.1 Implantationsrate, Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate**

In der UG betrug die Schwangerschaftsrate vor Einleitung einer reproduktionsmedizinischen Therapie 30% und ist niedriger als die der KG (42%). Das Patientenkollektiv umfasste Frauen, die sich aufgrund von Infertilität im UniKid vorstellten. Wie schon zuvor beschrieben, besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität. Allerdings sind die Ursachen einer Infertilität vielfältig und es bestehen auch andere Ursachen für einen unerfüllten Kinderwunsch. So kann beim Mann die Spermienproduktion, der Spermientransport und/oder die Spermienfunktion eingeschränkt sein. Weitere Sterilitätsursachen bei der Frau sind anatomische Hindernisse, Störungen des Hormonhaushaltes, eine gestörte Eizellreifung, ein gestörter Transport der Eizelle, Lebensgewohnheiten, das Alter oder auch angeborene Fehlbildungen [2, 193]. Die Anzahl der Personen, die während der Therapie schwanger geworden sind, ist in der UG höher (35% (UG) vs. 28 % (KG)). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass weniger Patientinnen aus der KG zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Therapie begonnen haben (78% (KG) vs. 82% (UG)). Auch ist bei dieser Berechnung die Anzahl der erfolgten Behandlungszyklen nicht berücksichtigt worden. Hier gilt aber, dass die Anzahl der Zyklen die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden steigern.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Implantationsrate und Schwangerschaftsrate bei Frauen mit Endometriose signifikant reduziert ist (Implantationsrate: 24% (UG) vs. 31% (KG),  $p=0,019$ , Schwangerschaftsrate: 45% (UG) vs. 58% (KG),  $p=0,039$ ), auch die Lebendgeburtenrate war bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (35% (UG) vs. 51% (KG),  $p=0,013$ ) [117]. Diese war in unserer Studie mit 24% (UG) im Vergleich zu 9% (KG) deutlich geringer, die Implantationsrate war in der Endometriosegruppe im Vergleich etwas höher (32% (UG) vs. 18% (KG)). Jedoch war die Fallzahl mit  $n=26$  (UG) und  $n=5$  (KG) bei der Lebendgeburtenrate und  $n=34$  (UG) und  $n=11$  (KG) für die Implantationsrate eher klein. Wiederum kamen Sung *et al.* [194] zu dem Schluss, dass die Schwangerschaftsrate und Implantationsrate bei Frauen mit Endometriose nicht reduziert ist (Schwangerschaftsrate: 28% vs. 29%, Implantationsrate 12% vs. 13%). Allerdings wurde in der KG nicht bei allen Patientinnen eine Endometriose operativ ausgeschlossen, sondern es wurden auch Frauen anhand der Anamnese und klinischen Untersuchungsbefunden in die Studie eingeschlossen, so dass eine Endometriose nicht sicher ausgeschlossen wurde. In einer Übersichtsarbeit über den Einfluss von Endometriose auf IVF wurde zusätzlich festgestellt, dass bei Frauen mit schwerer Endometriose die Implantations- und Schwangerschaftsrate signifikant niedriger als bei Frauen mit milder Endometriose ist (OR 0,6; 95%-KI 0,42-0,87) [195]. Als möglicher Fertilitätseinschränkender Faktor wird eine Beeinträchtigung der Eizellqualität bei Frauen mit Endometriose diskutiert. In diesem Zusammenhang scheint die Steroidsynthese in den Granulosazellen der Ovarialfollikel beeinträchtigt zu sein [196, 197]. Weiterhin bedingt laut Garrido und Kollegen eine erhöhte Konzentrationen von Progesteron und IL-6 und eine erniedrigte Konzentration von VEGF in der Follikelflüssigkeit eine reduzierte Eizellqualität [198]. Als weitere Faktoren wurden signifikant erhöhte Reaktive Sauerstoffspezies in der Follikelflüssigkeit gefunden. Diese werden mit zellschädigenden Vorgängen und Zelltod in Verbindung gebracht [199, 200]. Außerdem wird vermutet, dass ein eingeschränkter Transport der Eizelle für eine herabgesetzte Fruchtbarkeit verantwortlich ist. Es wurde bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu fertilen Kontrollen eine signifikant reduzierte Schlagfrequenz der Zilien in den Eileitern beobachtet [201]. Zusätzlich fanden Xia *et al.* [202] in einer aktuellen Studie eine verminderte Anzahl von Zilien, eine abgeschwächte kontraktile Aktivität der Eileiter und eine niedrigere

Kontraktionsfrequenz. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Faktoren eine wichtige Rolle bei Endometriose bedingter Infertilität spielen. Eine weitere Ursache der Infertilität bei Frauen mit Endometriose wird auf endometrialer Ebene vermutet. Hier scheint die reduzierte oder fehlende Expression vom Adhäsionsmolekül Integrin Alpha-v beta-3 Einfluss auf die Implantationsrate zu haben, was zu einer niedrigeren Schwangerschaftsrate führt [116]. Es wurde auch festgestellt, dass eine Veränderung mehrerer ausgewählter Gene im Endometrium von Patientinnen mit Endometriose die Anheftung des Embryos an die Gebärmutter Schleimhaut einschränken [199, 203]. Das in Kapitel 1.4 beschriebene proinflammatorische peritoneale Milieu scheint einen weiteren relevanten Einfluss auf die Sterilität zu haben.

### **3.2.2 Intrauterine Insemination (IUI)**

Endometriose ist eine häufige Indikation für den Einsatz von reproduktionsmedizinischen Methoden. Eine ovarielle Stimulation und IUI kann bei Frauen unter 35 mit minimaler und milder Endometriose erwogen werden, wenn keine weiteren Zusatzfaktoren hinzukommen, die aus reproduktionsmedizinischer Sicht gegen eine IUI sprechen [108]. In unsere Studie erhielten in der UG 20%, in der KG 12% der Frauen eine IUI. Eine unzureichende Datenlage lässt an dieser Stelle keine Aussage über die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate zu. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Tummon *et al.* [204] wurde bei Patientinnen mit minimaler oder milder Endometriose eine erhöhte Lebendgeburtenrate nach Stimulation mit FSH und IUI-Behandlung beobachtet. Werbrouck *et al.* [205] kommen zu dem Ergebnis, dass die Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate, unter Anwendung von hormoneller Stimulation und IUI nach laparoskopischer Resektion, bei Frauen mit minimaler und milder Endometriose vergleichbar mit denen von Frauen mit idiopathischer Infertilität ist. Einen ähnlichen Effekt beobachteten Göker *et al.* [206]. Die Arbeitsgruppe um Keresztúri [207] verglich die Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie bei Patientinnen mit Endometriose Stadium I-IV und kam zu dem Ergebnis, dass eine operative Sanierung der Endometriose gefolgt von einer kontrollierten ovariellen Stimulation und IUI die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate im Vergleich zur alleinigen operativen Behandlung signifikant erhöht (Schwangerschaftsrate: 53,4% vs. 38,5%,  $p=0,026$ ; und Lebendgeburtenrate: 48,3% vs. 34,2%,  $p=0,024$ ). Dagegen kamen Singh *et al.* [208]

zu dem Schluss, dass die monatliche Fruchtbarkeitsrate und Lebendgeburtenrate bei Frauen mit idiopathischer Infertilität höher als bei Frauen mit minimaler und milder Endometriose ist. Für beide Gruppen stellt eine ovarielle Stimulation mit IUI eine mögliche Behandlungsoption dar.

### **3.2.3 In-vitro-Fertilisation/Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (IVF/ICSI)**

Bei einem Alter über 35 Jahren, reduzierter männlicher Fertilität oder vorliegendem Tubenfaktor sollte die Indikation für eine IVF/ICSI-Therapie gestellt werden [108]. In unserer Studie erhielten in der UG 57%, in der KG 63% der Frauen eine IVF/ICSI-Therapie. Hamdan *et al.* [209] gelangen in ihrer Metaanalyse zu dem Fazit, dass die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit minimaler/milder Endometriose mit Frauen vergleichbar ist, die aufgrund anderer Sterilitätsfaktoren eine IVF erhielten. Während die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit mäßig/schwerer Endometriose im Vergleich geringer ist. Als Faktoren, die zu einer Verschlechterung der Lebendgeburtenrate bei Frauen mit Endometriose Stadium III-IV führen, werden Rauchen, *schwache ovarielle Responderin* nach den Bologna-Kriterien und das Stadium IV genannt [210]. Eine Frau gilt als *schwache ovarielle Responderin* (SOR), wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind: 1. Alter  $\geq 40$ , 2. frühere SOR ( $\leq 3$  Oozyten nach konventionellem Stimulationsprotokoll), 3. abnorme ovarielle Reserve ( $< 5-7$  Follikel bei Graaf-Follikel-Zählung oder Anti-Müller-Hormon  $< 0,5-1,1$  ng/ml) [211]. Juneau *et al.* [212] untersuchten, ob bei Frauen mit Endometriose, die sich einer IVF Behandlung unterzogen, eine erhöhte Aneuploidierate vorliegt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied zu Frauen des gleichen Alters gibt und ein geringerer Erfolg bei der ART auf viele pathologische Mechanismen zurückzuführen ist. Miravet-Valenciano *et al.* [213] schlussfolgern ebenfalls, dass die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nicht durch Endometriose reduziert ist sondern die Embryonen- und Oozytenqualität von Bedeutung sind.

Die Ergebnisse der Untersuchung von Opøien *et al.* [214] zeigen, dass es bei Frauen mit minimaler/milder Endometriose schneller zu einer Schwangerschaft kommt und die Lebendgeburtenrate höher ist, wenn eine operative Sanierung vor einer IVF-Behandlung erfolgt. Deshalb sollte jedoch nicht bei allen Patientinnen ein Operation vorgenommen werden, sondern beim Vorhandensein von Schmerzen in Betracht gezogen werden [81]. Vor einer IVF/ICSI-Behandlung scheint weiterhin

eine Behandlung mit GnRH-Analoga für 3-6 Monate zu einer signifikant höheren Schwangerschaftsrate zu führen [215]. Die Frage, ob Frauen mit TIE von einer Resektion vor einer IVF-Behandlung profitieren, wird kontrovers diskutiert [216]. Insgesamt sollte sich die Wahl der Therapie am individuellen Bedürfnis der Patientin orientieren [81, 216]. Bei Endometriose-assoziierten Infertilität ist die IVF/ICSI-Therapie in allen Endometriosestadien die am effektivsten beschriebene Behandlungsmethode [217].

#### **3.2.4 Fehlgeburten**

Es wird ein Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Endometriose beschrieben. In unserer Studie betrug die Abortrate vor Einleitung einer reproduktionsmedizinischen Therapie 22% und ist etwas geringer als die der KG (33%). Die Anzahl der Personen, die während der Therapie eine Fehlgeburt erlitten, ist ebenfalls geringer (10% (UG) vs. 25% (KG)). Dieses Ergebnis kann durch die kleine Fallzahl begründet werden. So zeigen wiederum die Ergebnisse mehrerer aktueller Studien, dass das Abortrisiko bei Patientinnen mit Endometriose erhöht ist [218–220]. Zullo *et al.* [218] kommen in ihrer Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit Endometriose ein signifikant höheres Risiko für Fehlgeburten im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose aufweisen. Zu dem gleichen Schluss kommt die Arbeitsgruppe um Kohl Schwartz *et al.* [220]. Zusätzlich wiesen Frauen im Endometriosestadium rASRM I/II eine höhere Fehlgeburtenrate im Vergleich zu Frauen im Endometriosestadium rASRM III/IV auf (42,1% vs. 30,8%). Sie sind der Ansicht, dass sich vor allem die Frühstadien durch eine hohe inflammatorische Aktivität auszeichnen, was sich ungünstig auf die Eizellreifung, die Embryonalentwicklung sowie die Endometriumrezeptivität auswirkt. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse einer Metaanalyse von Barbosa *et al.* [221] keinen Unterschied zwischen Frauen mit leichter (rASRM I/II) und schwerer (rASRM III/IV) Endometriose. Sie merken jedoch auch an, dass zwar für die Analyse eine große Anzahl an Studien eingeschlossen wurde, bewerten allerdings die Qualität dieser als eher gering [220].

### **3.3 Schlussfolgerungen**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Endometriose, zyklischem prämenstruellem Spotting und dem TSH-Wert besteht. Jedoch ist die Sensitivität leider zu gering, um diese Marker

für die Routinediagnostik einer Endometriose einzusetzen. Auch Kombinationen mit Dysmenorrhö und Dyspareunie konnten die Zuverlässigkeit nicht ausreichend erhöhen. Jedoch sollte beim Vorliegen dieser Symptome, vor allem wenn gleichzeitig mehrere vorhanden sind, der Verdacht auf das Bestehen einer Endometriose aufkommen. Im Falle von Infertilität sollte eine frühe Vorstellung in einem Endometriosezentrum mit Anbindung an ein Zentrum für Reproduktionsmedizin erfolgen.

## 4 Literaturverzeichnis

1. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA (2018) Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 51: 1–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
2. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T (2009) High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertility and Sterility* 92: 68–74.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>
3. Evans MB, Decherney AH (2017) Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 60: 497–502. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000295>
4. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, Cicco Nardone F de, Cicco Nardone C de, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT (2011) Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility* 96: 366.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>
5. Giudice LC, Kao LC (2004) Endometriosis. *The Lancet* 364: 1789–1799.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17403-5)
6. Eskenazi B, Warner ML (1997) Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24: 235–258. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70302-8)
7. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, Wurm P, Oppelt P (2012) Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 286: 667–670.  
<https://doi.org/10.1007/s00404-012-2361-z>
8. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL (2003) Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Human Reproduction* 18: 756–759.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/deg136>
9. Kennedy S, Mardon H, Barlow D (1995) Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 12: 32–34. <https://doi.org/10.1007/BF02214126>
10. Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of the endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14: 422–469

11. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA (1986) Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 154: 39–43
12. Olive DL, Henderson DY (1987) Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 69: 412–415
13. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM (1984) Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64: 151–154
14. Meyer R (1919) Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 36: 745–750
15. Davis AC, Goldberg JM (2017) Extrapelvic Endometriosis. *Semin Reprod Med* 35: 98–101. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597122>
16. Suginami H (1991) A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 165: 214–218
17. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S (1999) Implantation versus infiltration: The Sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol Obstet Invest* 47: 3–10
18. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH (1994) Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 9: 1001–1002. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138623>
19. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN (2001) Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 75: 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01630-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01630-7)
20. Riccio LdGC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C (2018) Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 50: 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010>
21. Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G (1999) The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial–subendometrial unit. *Human Reproduction* 14: 190–197
22. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G (1998) Endometriosis: A dysfunction and disease of the archimetra. *Human Reproduction Update* 4: 752–762

23. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G (2002) Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 17: 2725–2736
24. Leyendecker G, Wildt L, Mall G (2009) The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 280: 529–538. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1191-0>
25. Dalsgaard T, Hjordt Hansen MV, Hartwell D, Lidegaard O (2013) Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 28: 2284–2288. <https://doi.org/10.1093/humrep/det231>
26. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG (2008) Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* 278: 507–511. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0644-1>
27. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH (1997) Endometriosis in monozygotic twins. *Fertility and Sterility* 68: 941–942
28. Moen MH (1994) Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 59–62. <https://doi.org/10.3109/00016349409013396>
29. Wieser F, Wenzl R, Taylor RN, Diedrich K, Hornung D (2004) Genetik der Endometriose. *Gynäkologe* 37: 676–680. <https://doi.org/10.1007/s00129-004-1558-z>
30. Krishnamoorthy K, Decherney AH (2017) Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 60: 531–538. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000293>
31. Zhang Z, Ruan L, Lu M, Yao X (2019) Analysis of key candidate genes and pathways of endometriosis pathophysiology by a genomics-bioinformatics approach. *Gynecological endocrinology*: 1–6. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576609>
32. Renner S, Oppelt P, Binder H, Beckmann M (2006) Endometriose. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66: R61-R88. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924113>
33. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, Leffern I von, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, Wilde R-L de, Schweppe K-W (2014) National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74: 1104–1118. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383187>
34. American Society for Reproductive Medicine (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility* 67: 817–821

35. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, Buchweitz O, Greb R, Kandolf O, Mangold R, Masetti W, Neis K, Rauter G, Reeka N, Richter O, Schindler AE, Sillem M, Terruhn V, Tinneberg HR (2005) ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis). *Zentralbl Gynakol* 127: 275–281. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836904>
36. Rawson JM (1991) Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 36: 513–515
37. Moen MH, Stokstad T (2002) A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertility and Sterility* 78: 773–776. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03336-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03336-8)
38. Stoelting-Gettelfinger W (2010) A case study and comprehensive differential diagnosis and care plan for the three Ds of women's health: Primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea, and dyspareunia. *J Am Acad Nurse Pract* 22: 513–522. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2010.00544.x>
39. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A (2010) Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 27: 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
40. Ballard KD, Seaman HE, Vries CS de, Wright JT (2008) Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. *BJOG* 115: 1382–1391. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>
41. Vercellini P, Trespidi L, Giorgi O de, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG (1996) Endometriosis and pelvic pain: Relation to disease stage and localization. *Fertility and Sterility* 65: 299–304. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58089-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58089-3)
42. Garry R (2004) The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 16: 299–303. <https://doi.org/10.1097/01.gco.0000136496.95075.79>
43. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S (1996) Delay in the diagnosis of endometriosis: A survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 11: 878–880. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019270>
44. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, El-Zeky FA (1989) Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility* 51: 63–67. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60429-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60429-6)

45. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine J-M, Donnez J (1993) Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility* 59: 681–684. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55823-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55823-3)
46. Chapron C, Dubuisson J-B, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Dousset B (2002) Routine Clinical Examination Is Not Sufficient for Diagnosing and Locating Deeply Infiltrating Endometriosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9: 115–119. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60117-X](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60117-X)
47. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S (2002) A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 20: 630–634. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x>
48. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E (2009) Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility* 92: 1825–1833. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.005>
49. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM (2010) Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update* 16: 651–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009>
50. Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS (2017) Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 210: 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.002>
51. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008) Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 90: S260-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.057>
52. Keckstein J, Hucke J, Ulrich U (2007) Operative Therapie der Endometriose. *Gynäkologe* 40: 536–546. <https://doi.org/10.1007/s00129-007-2014-7>
53. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E (1996) Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertility and Sterility* 66: 706–711. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58622-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58622-1)

54. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, Vignali M (1998) Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 13: 2271–2274
55. Bateman BG, Kolp LA, Mills S (1994) Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertility and Sterility* 62: 690–695. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56989-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56989-1)
56. Burks C, Lee M, DeSarno M, Findley J, Flyckt R (2021) Excision versus Ablation for Management of Minimal to Mild Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 28: 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.028>
57. Pundir J, Omanwa K, Kooor E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P (2017) Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 24: 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.04.008>
58. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Koninckx PR, Garry R (2009) Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001300. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001300.pub2>
59. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA (2016) Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol* 23: 164–185. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.018>
60. Ajao MO, Oliveira Brito LG, Wang KC, Cox MKB, Meurs E, Goggins ER, Gu X, Vitonis AF, Einarsson JI, Cohen SL (2019) Persistence of Symptoms After Total vs Supracervical Hysterectomy in Women with Histopathological Diagnosis of Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol* 26: 891–896. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.09.002>
61. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S (1997) Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *The New England Journal of Medicine* 337: 217–222. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370401>
62. Guo S-W (2009) Recurrence of endometriosis and its control. *Human Reproduction Update* 15: 441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>
63. Singh SS, Suen MWH (2017) Surgery for endometriosis: Beyond medical therapies. *Fertility and Sterility* 107: 549–554. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.001>

64. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H (2002) Endometriosis: The pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 83: 149–155.  
[https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00260-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00260-1)
65. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, Ricci G (2014) Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int* 2014: 191967. <https://doi.org/10.1155/2014/191967>
66. Gezer A, Oral E (2015) Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health (Lond)* 11: 643–652. <https://doi.org/10.2217/whe.15.42>
67. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B (2016) Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflammation Research* 65: 183–192.  
<https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>
68. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y (2014) Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecological endocrinology* 30: 644–648.  
<https://doi.org/10.3109/09513590.2014.911279>
69. Halis G, Kopf A, Mechsner S, Bartley J, Thode J, Ebert AD (2006) Schmerztherapeutische Optionen bei Endometriose. *Deutsches Ärzteblatt* 103: 1146–1153
70. Casper RF (2017) Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and Sterility* 107: 533–536. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>
71. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet M-C, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F, Ziegler D de (2011) Oral contraceptives and endometriosis: The past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 26: 2028–2035. <https://doi.org/10.1093/humrep/der156>
72. Farmer JE, Prentice A, Breeze A, Ahmad G, Duffy JMN, Watson A., Pick A. (2003) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: Bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001297.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001297>

73. K pker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K (2002) Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 5: 12–16
74. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Rowan JP, Duan WR, Ng J, Schwefel B, Thomas JW, Jain RI, Chwalisz K (2017) Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *The New England Journal of Medicine* 377: 28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>
75. Brown J, Pan A, Hart RJ (2010) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
76. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M (2015) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001751. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub3>
77. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M (2002) Increased Expression of Cyclooxygenase-2 in Local Lesions of Endometriosis Patients. *Am J Reprod Immunol* 48: 50–56. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01101.x>
78. Dogan E, Saygili U, Posaci C, Tuna B, Caliskan S, Altunyurt S, Saatli B (2004) Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertility and Sterility* 82 Suppl 3: 1115–1120. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.033>
79. Kilico I, Kokcu A, Kefeli M, Kandemir B (2014) Regression of experimentally induced endometriosis with a new selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitor. *Gynecol Obstet Invest* 77: 35–39. <https://doi.org/10.1159/000356686>
80. Solomon Scott D., McMurray John J.V., Pfeffer Marc A., Wittes Janet, Fowler Robert, Finn Peter, Anderson William F., Zauber Ann, Hawk Ernest, Bertagnolli Monica (2005) Cardiovascular Risk Associated With Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *The New England Journal of Medicine* 352: 1071–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050405>
81. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, Bie B de, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E,

- Soriano D, Nelen W (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29: 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
82. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, Langoi D, Amin S, Yang S, Deb S (2004) Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med* 22: 45–50. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823026>
83. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V (2011) Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: A systematic review. *Reproductive biology and endocrinology* 9: 89. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>
84. Attar E, Bulun SE (2006) Aromatase inhibitors: The next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertility and Sterility* 85: 1307–1318. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.064>
85. Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausamann J, Nunes C, Strauss J, Vakerich K (2005) Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *Journal of investigative surgery* 18: 177–183. <https://doi.org/10.1080/08941930591004412>
86. Kulak J, Fischer C, Komm B, Taylor HS (2011) Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 152: 3226–3232. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1010>
87. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, Winkel C, Nieman LK (2008) Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 111: 88–96. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000297307.35024.b5>
88. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertility and Sterility* 65: 23–28. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58022-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58022-4)
89. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR (1993) Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 59: 778–782. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55859-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55859-2)
90. Djokovic D, Calhaz-Jorge C (2014) Angiogenesis as a Therapeutic Target in Endometriosis. *Acta Med Port* 27: 489–497. <https://doi.org/10.20344/amp.5244>

91. Sonntag B, Ludwig M (2012) An integrated view on the luteal phase: Diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 500–507.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x>
92. Lockwood CJ (2011) Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause* 18: 408–411. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31820bf288>
93. Schultze-Mosgau A, Otte S von, Thill M, Diedrich K, Griesinger G (2008) Corpus-luteum-Insuffizienz. *Gynäkologische Endokrinologie* 6: 154–159.  
<https://doi.org/10.1007/s10304-008-0278-1>
94. Soules MR, Clifton DK, Cohen NL, Bremner WJ, Steiner RA (1989) Luteal Phase Deficiency: Abnormal Gonadotropin and Progesterone Secretion Patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 813–820. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-4-813>
95. Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, Chow GE, Burney RO (2014) Premenstrual spotting of  $\geq 2$  days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. *Am J Obstet Gynecol* 211: 358.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.041>
96. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M (2016) Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *Int J Fertil Steril* 10: 11–21. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4763>
97. Cunha-Filho JSL, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP (2001) Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Hormone and metabolic research* 33: 216–220.  
<https://doi.org/10.1055/s-2001-14945>
98. Duale Reihe (2018) *Innere Medizin*, 4th edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
99. Fourman LT, Fazeli PK (2015) Neuroendocrine causes of amenorrhea-An update. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 812–824. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3344>
100. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W (2011) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21: 1081–1125.  
<https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
101. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O (2007) Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with

- infertility. *Gynecological endocrinology* 23: 279–283.  
<https://doi.org/10.1080/09513590701259542>
102. Poppe K, Glinoe D, van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B (2002) Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile Women. *Thyroid* 12: 997–1001. <https://doi.org/10.1089/105072502320908330>
103. Sinaii N., Cleary S.D., Ballweg M.L., Nieman L.K. and Stratton P. (2002) High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 17: 2715–2724.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>
104. Yuk J-S, Park E-J, Seo Y-S, Kim HJ, Kwon S-Y, Park WI (2016) Graves Disease Is Associated With Endometriosis: A 3-Year Population-Based Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)* 95: e2975.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002975>
105. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL (2007) Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod* 22: 2693–2697. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem267>
106. Nothnick WB (2001) Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertility and Sterility* 76: 223–231. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01878-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01878-7)
107. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J de, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S (2017) The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility* 108: 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
108. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertility and Sterility* 98: 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
109. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L (2012) Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: A systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertility and Sterility* 98: 1531–1538. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.009>
110. Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M, Miura K, Masuzaki H (2018) Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed)* 10: 92–102

111. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T (2016) Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 215: 589.e1-589.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>
112. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M (2014) The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: From pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human Reproduction Update* 20: 217–230. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt053>
113. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, Kayem G, Valverde EE, Fain O, Bornes M, Darai E, Mekinian A (2021) Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol* 85: e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>
114. Wu M-Y, Ho H-N (2003) The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 49: 285–296. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2003.01207.x>
115. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, Isaacson KB, Lauffenburger DA, Griffith LG, Qvigstad E (2017) Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertility and Sterility* 107: 1191-1199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>
116. Lessey BA, Kim JJ (2017) Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertility and Sterility* 108: 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.031>
117. Prapas Y, Goudakou M, Matalliotakis I, Kalogeraki A, Matalliotaki C, Panagiotidis Y, Ravanos K, Prapas N (2012) History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes. *Reprod Biomed Online* 25: 543–548. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.07.020>
118. Kaya H, Oral B (1999) Effect of ovarian involvement on the frequency of luteinized unruptured follicle in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 48: 123–126. <https://doi.org/10.1159/000010153>
119. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P (2007) Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000155.pub2>

120. Parazzini F (1999) Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: A randomized trial. *Hum Reprod* 14: 1332–1334
121. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ (2014) Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD011031.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub2>
122. Wang L, Xiong Y, Wang H, Zhong Q (2022) High spontaneous pregnancy and live birth rates in patients with stage III-IV endometriosis following surgical management. *Asian J Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.12.058>
123. Darai E, Cohen J, Ballester M (2017) Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 209: 86–94.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.024>
124. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A (2017) Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96: 688–693. <https://doi.org/10.1111/aogs.13152>
125. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W (2008) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004992. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.pub3>
126. Tanbo T, Fedorcsak P (2017) Endometriosis-associated infertility: Aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96: 659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
127. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P (1996) Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and Sterility* 65: 791–795. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58215-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58215-6)
128. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ (2010) Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008571.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008571.pub2>
129. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L (2011) IVF and endometriosis-related symptom progression: Insights from a prospective study. *Hum Reprod* 26: 2368–2372. <https://doi.org/10.1093/humrep/der208>

130. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S (2010) Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? *Journal of women's health* 19: 2063–2069.  
<https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1914>
131. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S (2006) Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertility and Sterility* 86: 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.016>
132. Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69: 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
133. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. (1991) Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 98: 558–563. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb10370.x>
134. Calhaz-Jorge C, Mol BW, Nunes J, Costa AP (2004) Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Hum Reprod* 19: 2126–2131. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh374>
135. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BWJ, Johnson N, Hull ML (2016) Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD012179.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>
136. Thongboonkerd V, Malasit P (2005) Renal and urinary proteomics: Current applications and challenges. *Proteomics* 5: 1033–1042.  
<https://doi.org/10.1002/pmic.200401012>
137. Fassbender A, Burney RO, O DF, D'Hooghe T, Giudice L (2015) Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int* 2015.  
<https://doi.org/10.1155/2015/130854>
138. Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Tulac S, Overgaard MT, Dosiou C, Le Shay N, Nezhat CN, Kempson R, Lessey BA, Nayak NR, Giudice LC (2006) Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology* 147: 1097–1121. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1076>

139. Ahn SH, Singh V, Tayade C (2017) Biomarkers in endometriosis: Challenges and opportunities. *Fertility and Sterility* 107: 523–532.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.009>
140. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS (2016) Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 123: 1761–1768. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14055>
141. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, Di Blasio AM (2004) Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod* 19: 1871–1876.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh312>
142. Cirkel U, Ochs H, Latussek B, Schneider HP (1991) Aussagekraft der Tumormarker CA 125, CA 19-9, CA 15-3 und CEA bei Endometriose (Value of the tumor markers CA 125, Ca 19-9, CA 15-3 and CEA in endometriosis). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 51: 626–631. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1026212>
143. Luisi S, Pinzauti S, Regini C, Petraglia F (2015) Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Womens Health (Lond)* 11: 603–610.  
<https://doi.org/10.2217/whe.15.46>
144. Jiang J, Jiang Z, Xue M (2019) Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecological endocrinology* 35: 571–575. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1554034>
145. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, Agarwal A (2002) Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trial. *Hum Reprod* 17: 426–431
146. Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A (2007) Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod* 22: 836–842.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/del419>
147. Othman EE-DR, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A (2008) Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 137: 240–246.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001>

148. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Moon SY (2008) Serum soluble CD163 and interleukin-6 levels in women with ovarian endometriomas. *Gynecol Obstet Invest* 66: 47–52. <https://doi.org/10.1159/000119091>
149. Riccio LGC, Baracat EC, Chapron C, Batteux F, Abrão MS (2017) The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. *J Reprod Immunol* 123: 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.001>
150. Dmowski PW, Braun DP (2004) Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18: 245–263. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.02.001>
151. Lash GE, Robson SC, Bulmer JN (2010) Review: Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua. *Placenta* 31 Suppl: S87-92. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.12.022>
152. Kuon R-J, Weber M, Heger J, Santillán I, Vomstein K, Bär C, Strowitzki T, Markert UR, Toth B (2017) Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 78. <https://doi.org/10.1111/aji.12721>
153. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Maziotis E, Kokkini G, Tsirligkani C, Bolaris S, Nikolettos K, Chronopoulou M, Pantos K, Simopoulou M (2021) The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines* 9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101425>
154. Freitag N, Pour SJ, Fehm TN, Toth B, Markert UR, Weber M, Togawa R, Kruessel J-S, Baston-Buest DM, Bielfeld AP (2020) Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? *Arch Gynecol Obstet* 302: 1487–1494. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05679-z>
155. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR (1991) Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and Sterility* 56: 45–51. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54414-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54414-8)
156. Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I (1994) Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: Relationship to disease pathogenesis. *Fertility and Sterility* 62: 1086–1088. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57082-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57082-4)

157. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY (1995) Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod* 10: 2671–2675
158. Ho HN, Wu MY, Yang YS (1997) Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 38: 400–412
159. Hatayama H, Imai K, Kanzaki H, Higuchi T, Fujimoto M, Mori T (1996) Detection of antiendometrial antibodies in patients with endometriosis by cell ELISA. *Am J Reprod Immunol* 35: 118–122
160. Badawy SZ, Cuenca V, Freliech H, Stefanu C (1990) Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 53: 930–932. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53534-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53534-1)
161. Gajbhiye R, Suryawanshi A, Khan S, Meherji P, Warty N, Raut V, Chehna N, Khole V (2008) Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. *Reprod Biomed Online* 16: 817–824
162. Randall GW, Gantt PA, Poe-Zeigler RL, Bergmann CA, Noel ME, Strawbridge WR, Richardson-Cox B, Hereford JR, Reiff RH (2007) Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 58: 374–382. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00523.x>
163. Confino E, Harlow L, Gleicher N (1990) Peritoneal fluid and serum autoantibody levels in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility* 53: 242–245. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53274-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53274-9)
164. Kabut J, Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A (2007) Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 88: 1298–1303. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.061>
165. Rahal D, Andrade F, Nisihara R (2021) Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunol Lett* 231: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.005>
166. Karadadas E, Hortu I, Ak H, Ergenoglu AM, Karadadas N, Aydin HH (2020) Evaluation of complement system proteins C3a, C5a and C6 in patients of endometriosis. *Clin Biochem* 81: 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.005>

167. Fassbender A, D'Hooghe T, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, Lessey BA (2009) Plasma C3a-des-Arg levels in women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 62: 187–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00728.x>
168. Galindo-Izquierdo M, Pablos Alvarez JL (2021) Complement as a Therapeutic Target in Systemic Autoimmune Diseases. *Cells* 10. <https://doi.org/10.3390/cells10010148>
169. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM (2019) New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem* 89: 59–77. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.002>
170. Hirschowitz JS, Soler NG, Wortsman J (1978) The Galcatorrhea-Endometriosis Syndrome. *The Lancet* 311: 896–898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90679-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90679-7)
171. Bilibio JP, Souza CAB, Rodini GP, Andreoli CG, Genro VK, Conto E de, Cunha-Filho JSL (2014) Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 78: 45–52. <https://doi.org/10.1159/000362272>
172. Lima AP, Moura MD, Rosa e Silva AAM (2006) Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Braz J Med Biol Res* 39: 1121–1127
173. Kressin P, Diedrich K, Malik E (2002) Endometriose und Angiogenese. *Gynäkologe* 35: 224–231. <https://doi.org/10.1007/s00129-002-1162-z>
174. McLaren J (2000) Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Human Reproduction Update* 6: 45–55
175. Foda AA, Aal IAA (2012) Role of some biomarkers in chronic pelvic pain for early detection of endometriosis in infertile women. *Middle East Fertility Society Journal* 17: 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2012.06.002>
176. Mohamed ML, El Behery MM, Mansour SAE-A (2013) Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 287: 77–82. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2539-4>
177. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, Moor B de, D'Hooghe TM (2012) Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of

- endometriosis. *Hum Reprod* 27: 2698–2711.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/des234>
178. Kuessel L, Wenzl R, Proestling K, Balendran S, Pateisky P, Yotova, Yerlikaya G, Streubel B, Husslein H (2017) Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising biomarker for diagnosing endometriosis. *Hum Reprod* 32: 770–779.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex028>
179. Mosbah A, Nabel Y, Khashaba E (2016) Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics* 134: 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.01.018>
180. O DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T (2018) Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 50: 72–83.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001>
181. Wölfler MM, Rath W, Hornung D, Maass N, Meinhold-Heerlein I (2010) Proteomische Techniken zur Diagnostik der Endometriose. *Gynäkologie* 43: 895–900. <https://doi.org/10.1007/s00129-010-2587-4>
182. Zhao Y, Liu Y-N, Li Y, Tian L, Ye X, Cui H, Chang X-H (2015) Identification of biomarkers for endometriosis using clinical proteomics. *Chin Med J* 128: 520–527. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151108>
183. Zheng N, Pan C, Liu W (2011) New serum biomarkers for detection of endometriosis using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Int Med Res* 39: 1184–1192.  
<https://doi.org/10.1177/147323001103900406>
184. Fassbender A, Waelkens E, Verbeeck N, Kyama CM, Bokor A, Vodolazkaia A, van de Plas R, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Ojeda F, Moor B de, D'Hooghe T (2012) Proteomics analysis of plasma for early diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol* 119: 276–285.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823fda8d>
185. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT (2014) Genetic variants underlying risk of endometriosis: Insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Human Reproduction Update* 20: 702–716.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>

186. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Viganò P, Di Blasio AM (2015) Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm vezatin as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Hum Reprod* 30: 987–993.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>
187. Thermann R (2008) Translationskontrolle durch Mikro-RNAs. *Biospektrum* 14: 243–245
188. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C (2018) The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 19: 599. <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>
189. Wang L, Huang W, Ren C, Zhao M, Jiang X, Fang X, Xia X (2016) Analysis of Serum microRNA Profile by Solexa Sequencing in Women With Endometriosis. *Reproductive sciences* 23: 1359–1370.  
<https://doi.org/10.1177/1933719116641761>
190. Jia S-Z, Yang Y, Lang J, Sun P, Leng J (2013) Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis. *Hum Reprod* 28: 322–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/des413>
191. Berardis D de, Mazza M, Marini S, Del Nibletto L, Serroni N, Pino MC, Valchera A, Ortolani C, Ciarrocchi F, Martinotti G, Di Giannantonio M (2014) Psychopathology, emotional aspects and psychological counselling in infertility: A review. *Clin Ter* 165: 163–169. <https://doi.org/10.7417/CT.2014.1716>
192. Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, Seibel M, Friedman R (1992) The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertility and Sterility* 58: 1158–1163. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55562-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55562-9)
193. Fainberg J, Kashanian JA (2019) Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res* 8.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
194. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB (1997) Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 14: 152–156. <https://doi.org/10.1007/bf02766132>
195. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C (2002) Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 77: 1148–1155

196. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Viganò P (2017) Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res* 10: 43. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0341-4>
197. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P (2016) Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 155: 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.023>
198. Garrido N, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A (2000) Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Human Reproduction Update* 6: 67–74. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.1.67>
199. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A (2008) Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility* 90: 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.093>
200. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, Li C, Zhou F, Zhou H, Lin X, Huang D, Zhang S (2020) Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol* 30: 101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>
201. Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, Chenoy R (2002) Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *The Lancet* 360: 1221–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11247-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11247-5)
202. Xia W, Zhang D, Ouyang J, Liang Y, Zhang H, Huang Z, Liang G, Zhu Q, Guan X, Zhang J (2018) Effects of pelvic endometriosis and adenomyosis on ciliary beat frequency and muscular contractions in the human fallopian tube. *Reprod Biol Endocrinol* 16: 48. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0361-y>
203. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC (2003) Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 144: 2870–2881. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0043>

204. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T (1997) Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertility and Sterility* 68: 8–12
205. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T (2006) No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 86: 566–571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.044>
206. Göker ENT, Özçakir HT, Terek MC, Levi R, Adakan S, Tavmergen E (2002) Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for infertility associated with endometriosis: A retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 266: 21–24
207. Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, Pásztor N, Sikovanyecz J, Zádori J, Márton V, Koloszar S, Szöllösi J, Németh G (2015) Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery. *Biomed Res Int* 2015: 282301. <https://doi.org/10.1155/2015/282301>
208. Singh M, Goldberg J, Falcone T, Nelson D, Pasqualotto E, Attaran M, Agarwal A (2001) Superovulation and intrauterine insemination in cases of treated mild pelvic disease. *J Assist Reprod Genet* 18: 26–29. <https://doi.org/10.1023/a:1026446612485>
209. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y (2015) Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 125: 79–88. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000592>
210. Roux P, Perrin J, Mancini J, Agostini A, Boubli L, Courbiere B (2017) Factors associated with a poor prognosis for the IVF-ICSI live birth rate in women with rAFS stage III and IV endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 34: 921–928. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0943-1>
211. Bublak R, Katzorke T (2013) IVF im natürlichen Zyklus: Schwache Responderinnen haben geringe Chancen. *gynäkologie + geburtshilfe* 18: 15. <https://doi.org/10.1007/s15013-013-0009-0>
212. Juneau C, Kraus E, Werner M, Franasiak J, Morin S, Patounakis G, Molinaro T, Ziegler D de, Scott RT (2017) Patients with endometriosis have aneuploidy

- rates equivalent to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertility and Sterility* 108: 284–288.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.038>
213. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gómez E, Garcia-Velasco JA (2017) Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertility and Sterility* 108: 28–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.002>
214. Opøien HK, Fedorcsak P, Åbyholm T, Tanbo T (2011) Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 23: 389–395.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.002>
215. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A (2006) Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004635.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>
216. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila Id (2017) To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod* 21: 120–125. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170027>
217. Macer ML, Taylor HS (2012) Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39: 535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>
218. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V (2017) Endometriosis and obstetrics complications: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 108: 667-672.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>
219. Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, Goffinet F, Ancel P-Y, Chapron C (2016) Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod* 31: 1014–1023.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew035>
220. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, Orelli S von, Imthurn B, Imesch P, Fink D, Leeners B (2017) Endometriosis, especially mild disease: A risk factor for miscarriages. *Fertility and Sterility* 108: 806-814.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.025>

221. Barbosa MAP, Teixeira DM, Navarro PAAS, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP (2014) Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 44: 261–278. <https://doi.org/10.1002/uog.13366>

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. Alexandra Bielfeld für die Überlassung des interessanten Themas und das entgegengebrachte Vertrauen. Ich bedanke mich zudem für die warmherzige Betreuung, die Gespräche, Anregungen und Diskussionen, die diese Arbeit vorangebracht haben.

Frau Dr. Dunja Baston-Büst danke ich ganz herzlich für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Daten und der Ausarbeitung des Manuskriptes.

Trotz ihrer umfangreichen beruflichen Verpflichtungen waren Frau Prof. Dr. Bielfeld und Frau Dr. Baston-Büst stets für mich erreichbar und immer eine große Hilfe. Ihre hilfsbereite und freundliche Art haben maßgeblich zum Gelingen der vorliegenden Dissertation beigetragen und mich auch in schwierigen Phasen meiner Promotion motiviert.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Jan-Steffen Krüssel in seinem Institut promovieren und forschen zu können und Frau Prof. Dr. Tanja Fehm für die Ermöglichung der Promotion in ihrer Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann Onno, der mich in allen Vorhaben bedingungslos und liebevoll unterstützt. Ich danke meinen Eltern für ihre langjährige und andauernde Unterstützung. Ebenso danke ich meiner Schwester Hanna für ihre Anregungen und Einbringung von Ideen, die diese Arbeit vorangebracht haben.

Ein großer Dank gilt Judith Gauch für ihre bedingungslose Unterstützung und den starken Rückhalt, der mir Kraft gegeben hat, meine Ziele zu erreichen.