

Aus dem

Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

**Zur Diagnostik und operativen Therapie der  
tiefinfiltrierenden Endometriose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Grube, Marcel Philip  
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Krämer

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Rausch

Tag der Disputation: 27.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition tiefinfiltrierende Endometriose	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Pathogenese	2
1.4	Pathologie	4
1.5	Klinik	5
1.6	Diagnostik	6
1.7	Stadieneinteilung	8
1.8	Therapie	11
1.9	Ziel der vorliegenden Arbeit	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	Einschlusskriterien	16
2.2	Ethikvotum	17
2.3	Etablierung des Studienkollektivs	18
2.4	Histopathologie und referenzpathologische Zweitbegutachtung	21
2.5	Datenerhebung	21
2.5.1	Kodierplan	21
2.5.2	Research Electronic Data Capture - REDCap	23
2.5.3	Datenbankprogrammierung	24
2.5.4	Datenerfassung	26
2.6	Statistische Auswertung	26
2.7	Zusammenfassung Studienablauf	27
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1	Studienkollektiv	28
3.2	Patientinnencharakteristika	29
3.3	Symptomatik und Indikationen zur operativen Therapie	30
3.4	Präoperative Diagnostik	32
3.5	Operative Parameter	37
3.6	Komplikationen	48
3.7	Histopathologischer Befund	50
3.8	Histopathologische Zweitbegutachtung	51
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Studienkollektiv	52
4.2	Präoperatives Management der tiefinfiltrierenden Endometriose	54
4.3	Operative Therapie	57

4.4	Histopathologische Befundung.....	60
4.5	Limitationen.....	62
4.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	63
5	<i>Zusammenfassung</i> .....	65
6	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	67
7	<i>Veröffentlichungen</i> .....	78
8	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i> .....	79
9	<i>Danksagung</i> .....	81
10	<i>Lebenslauf</i> .....	82
11	<i>Anhang</i> .....	84
11.1	Case Report Form (CRF) REDCap-Datenbank .....	84

## Abkürzungsverzeichnis

AGE	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fakultäten
CFR	Code of Federal Regulations
EFI	Endometriosis fertility index
EK	Einschlusskriterien
EM	Endometriose
FISMA	Federal Information Security Modernization Act
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
H&E	Hämatoxylin-Eosin
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ID	Identifikationsnummer
LH	Luteinisierendes Hormon
MIC	Minimal Invasive Chirurgie
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
rASRM	Revised Score of American Society of Reproductive Medicine
REDCap	Research Electronic Data Capture

TIE	Tiefinfiltrierende Endometriose
Uro	Urologisch

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition tiefinfiltrierende Endometriose**

Die tiefinfiltrierende Endometriose (TIE) stellt die spezielle Form einer der häufigsten gutartigen Erkrankungen in der Frauenheilkunde dar. Endometriose ist durch das Auftreten von Gebärmutterschleimhaut außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert („ektopes Endometrium“) (Hadfield, Mardon et al. 1996, Schweppe 2003, Giudice and Kao 2004, Capobianco, Cottone et al. 2017). Im speziellen Fall der tiefinfiltrierenden Endometriose lässt sich ektopes Endometrium nicht nur in oberflächlichen bzw. peritonealen, sondern auch in tieferliegenden Gewebeschichten bis hin zur parenchymatösen Organinfiltration nachweisen (Koninckx, Ussia et al. 2012). Im Allgemeinen wird die tiefinfiltrierende Endometriose daher als besonders schwere Ausprägung des Erkrankungsbildes angesehen. In vielen Fällen berichten Patientinnen über ausgeprägte klinische Beschwerdebilder, wie beispielsweise schwer kontrollierbare Schmerzen. Die medizinische Behandlung der tiefinfiltrierenden Endometriose ist komplex und kann behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor große Herausforderungen stellen (Giudice and Kao 2004).

## **1.2 Epidemiologie**

Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Endometriose sind limitiert und beruhen auf wenigen belastbaren Untersuchungen (Missmer and Cramer 2003). Man geht für die Endometriose insgesamt davon aus, dass die Erkrankung bei etwa sechs bis zehn Prozent aller Frauen im gebärfähigen Alter nachweisbar ist. Bei Patientinnen, die sich aufgrund endometriosetypischer Symptome in ärztliche Behandlung begeben, liegt die Prävalenz zwischen 35 und 90 Prozent (Houston 1984, Cramer and Missmer 2002, Giudice and Kao 2004, Fuldeore and Soliman 2017, Foti, Farina et al. 2018).

Auch Daten zur Inzidenz finden sich in der Literatur nur sehr eingeschränkt (Viganò, Parazzini et al. 2004). Für Deutschland ist davon auszugehen, dass pro Jahr bei etwa 40.000 Patientinnen die Erstdiagnose einer Endometriose gestellt wird. Damit einhergehend sind etwa 20.000 stationäre Behandlungsfälle pro Jahr zu verzeichnen (Haas, Chvatal et al. 2012).

Hinsichtlich des Erkrankungsalters lässt sich insbesondere aufgrund des Zusammenhangs der Erkrankung mit den weiblichen Geschlechtshormonen eine klare Assoziation der Endometriose zur Prämenopause konstatieren (Marquardt, Kim et al. 2019). Gemäß Haas et al. ist eine Hospitalisierung betroffener Patientinnen in der Gruppe der 20- bis 45-Jährigen mit mehr als 78% am größten. Die Autoren halten allerdings fest, dass auch peri- und postmenopausale Frauen durchaus an interventionsbedürftigen, durch eine

Endometriose bedingten Symptomen leiden können und in diesem Kontext ebenfalls einer Hospitalisierung bedürfen (Haas, Chvatal et al. 2012).

Im speziellen Fall der tiefinfiltrierenden Endometriose sind die verfügbaren epidemiologischen Daten im Vergleich zu den oben aufgeführten Angaben als noch weniger belastbar einzuschätzen. Weed et al. (Weed and Ray 1987) geben die Prävalenz tiefinfiltrierender endometriotischer Läsionen in der Prämenopause mit etwa einem Prozent an. Andere Autoren gehen davon aus, dass etwa 20 Prozent aller Endometriosepatientinnen an der tiefinfiltrierenden Form leiden (Vercellini, Aimi et al. 2000, Chapron, Fauconnier et al. 2003). Differenzierte Angaben zur Inzidenz der tiefinfiltrierenden Endometriose sind bis zum heutigen Tage nicht verfügbar.

Angaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter lassen sich auf Basis aktueller Literatur nicht abschließend machen. Gordts et al. deuten jedoch an, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der tiefinfiltrierenden Endometriose im Allgemeinen etwas höher als bei den anderen Formen der Erkrankung liegt (Gordts, Koninckx et al. 2017).

### **1.3 Pathogenese**

Zur Pathogenese der Endometriose existieren verschiedene Theorien und Erklärungsansätze. Inwieweit sich die Entstehung der tiefinfiltrierenden Endometriose hierbei von anderen Formen unterscheidet, lässt sich nach aktuellem Stand der Forschung nicht abschließend beurteilen. Keine der bisher verfügbaren Theorien kann die Entstehung der Endometriose allumfänglich und schlüssig erklären (Donnez 2017, Rolla 2019). Nicht nur aus diesem Grund stellt die Pathogenese der Endometriose nach wie vor ein dringendes Forschungsdesiderat in der Frauenheilkunde dar.

#### *Theorie der retrograden Menstruation*

Eine der ältesten Theorien stammt aus dem frühen 20. Jahrhundert. Sampson (Sampson 1927) beschreibt das Erkrankungsbild der Endometriose als Folge einer retrograden Menstruation, bei der Endometriumfragmente durch eine Passage der uterinen Adnexen in die Peritonealhöhle gelangen können. Durch eine Implantation des ektopen Endometriums kommt es im weiteren Verlauf zur Manifestation des Erkrankungsbildes der Endometriose (Sampson 1927). Spätere Untersuchungen konnten zeigen, dass an diesem Prozess nicht nur ausdifferenzierte Endometriumzellen beteiligt sind, sondern auch endometrioide Stammzellen eine Rolle zu spielen scheinen (Sasson and Taylor 2008).



### *Theorie der Dissemination endometrialer Zellen*

Ein weiterer Erklärungsansatz gründet auf der Dissemination endometrialer Zellen über das Blut- und Lymphgefäßsystem. Hierüber gelangen die Zellen zu den verschiedensten Lokalisationen innerhalb des Körpers und können dort durch Infiltration die jeweilige Organfunktion stören und weitere Symptome verursachen. Diese Theorie bietet insbesondere eine Erklärung für das Auftreten von distanten, parenchymatösen Endometrioseherden, wie zum Beispiel pulmonaler oder cerebraler Manifestationen (Sampson 1927, Abrao, Podgaec et al. 2006, Machado, Abrao et al. 2008, Noël, Chapron et al. 2008).

### *Theorie der Tissue Injury*

Jüngere Forschungsergebnisse begründen die so genannte Tissue-Injury-Theorie, die eine östrogenvermittelte Hyperperistaltik der Gebärmutter als wesentlichen Faktor in der Entstehung der Endometriose favorisiert. Hierdurch kommt es zu kleinen Traumata in allen Gewebeschichten des Uterus, die eine transmurale Migration endometrialer Zellen in das Myometrium und die Peritonealhöhle begünstigen (Leyendecker, Wildt et al. 2009, Leyendecker, Bilgicyildirim et al. 2015).

### *Theorie der peripheren Zelldifferenzierung*

Im Gegensatz zu den oben genannten, jeweils auf einem Transportmechanismus beruhenden Erklärungen, propagieren andere Autoren die Theorie einer peripheren, endokrin induzierten Zelldifferenzierung. Sie stützen sich dabei auf die Tatsache, dass mesotheliale Zellen des Peritoneums und epithelial differenzierte Zellen des Endometriums ursprünglich einer gemeinsamen embryonalen Zelllinie entstammen. Es wird davon ausgegangen, dass peritoneale Zellen nach endokrinem Stimulus durch Sexualhormone zu Gewebe mit endometrialem Charakter ausdifferenzieren und so zur Manifestation der Erkrankung „Endometriose“ führen können (Meyer 1919, Mehedintu, Plotogea et al. 2014, Bulun, Yilmaz et al. 2019).

### *Theorie der neonatalen Menstruation*

Im Kontext juveniler beziehungsweise prämenstrueller Manifestationen der Erkrankung wird in neueren Untersuchungen die Theorie der neonatalen Menstruation als Erklärungsansatz herangezogen. Unter dem Einfluss postnataler hormoneller Veränderungen tritt diese bei etwa fünf Prozent aller weiblichen Neugeborenen auf, wobei es über den oben beschriebenen Mechanismus der retrograden Menstruation zur intraperitonealen

Verteilung von Endometriumzellen kommen kann (Brosens and Benagiano 2013, Puttemans, Benagiano et al. 2017).

#### *Theorien der Molekularpathologie*

Molekulare Forschungsansätze zur Pathogenese der Endometriose propagieren eine Korrelation bestimmter Genvarianten mit dem Auftreten einer Endometriose. Untersuchungen hierzu befinden sich jedoch aktuell noch in einem sehr frühen Stadium (Treloar, Hadfield et al. 2002, Fung and Montgomery 2018, Deiana, Gessa et al. 2019, Koninckx, Ussia et al. 2019).

### **1.4 Pathologie**

Histopathologisch wird Endometriose als das Auftreten ektooper endometrialer Zellen mit entsprechendem umgebendem Stroma definiert (Burney and Giudice 2012). Als weiteres charakteristisches Merkmal und morphologisches Korrelat der zyklusabhängigen Beschwerdesymptomatik werden an der Zelloberfläche gelegene Östrogen- und Progesteronrezeptoren beschrieben (Burney and Giudice 2012, Brichant, Nervo et al. 2018). Eine allgemein anerkannte histopathologische Definition der tiefinfiltrierenden Endometriose existiert bis dato nicht (Bazot and Darai 2017). Im Vergleich zur oberflächlichen, oftmals eher multifokalen Form der Erkrankung, präsentiert sich die tiefinfiltrierende Endometriose in vielen Fällen unifokal. Ergänzend werden für die invasive Form der Erkrankung folgende zusätzliche spezifische Kriterien gefordert (Koninckx and Martin 1992, Koninckx, Ussia et al. 2012, Johnson, Hummelshoj et al. 2017, Koninckx, Ussia et al. 2019):

- Infiltration subperitonealer Gewebeschichten von mehr als fünf Millimeter
- Invasion parenchymatöser Organe

In der Literatur werden zudem weitere histopathologische Charakteristika der tiefinfiltrierenden Endometriose beschrieben:

- Infiltration von Nervengewebe als verstärkender Faktor der Schmerzsymptomatik (Anaf, Simon et al. 2002)
- Immunhistochemischer Nachweis einer neuronalen Innervation der Läsionen (Orellana, García-Solares et al. 2017)

- Eine die Läsion umgebende Entzündungsreaktion mit der Entwicklung einer durch Zytokinen bedingten Fibrose und Induration des Gewebes im Verlauf (Kobayashi, Higashiura et al. 2014)
- Immunhistochemischer Nachweis einer lymphonodalen Invasion als Zeichen der Dissemination (Abrao, Podgaec et al. 2006, Mechsner, Weichbrodt et al. 2008)

## 1.5 Klinik

Analog zum heterogenen histopathologischen Erscheinungsbild der tiefinfiltrierenden Endometriose zeigt sich auch das klinische Beschwerdebild der Erkrankung facettenreich. Im Gegensatz zur oberflächlichen Endometriose, die in vielen Fällen mit einer eher unspezifischen klinischen Beschwerdesymptomatik und/oder Infertilität assoziiert ist (Ballard, Lane et al. 2010), finden sich bei Patientinnen mit tiefinfiltrierender Endometriose zusätzlich häufig charakteristische Symptome.

### *Schmerzen*

Zu den Hauptsymptomen der tiefinfiltrierenden Endometriose zählen hierbei vor allem Schmerzen. Patientinnen leiden insbesondere unter Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie, Hämaturie oder Hämatochezie (Fauconnier and Chapron 2005).

In vielen Fällen kann bedingt durch den infiltrierenden Charakter der Erkrankung ein klarer Zusammenhang zwischen klinischer Beschwerdesymptomatik und anatomischer Lokalisation hergestellt werden (Fauconnier, Chapron et al. 2002, Haas, Oppelt et al. 2013). So wird beispielsweise die Infiltration des Septum rectovaginale oder der Ligamenta sacrouterina als ursächliches Korrelat für das klinische Beschwerdebild einer Dyspareunie angesehen (Giudice and Kao 2004, Andres Mde, Podgaec et al. 2014, Vercellini, Viganò et al. 2014, Zu, Meng et al. 2017).

### *Organdysfunktionen*

Neben dem Leitsymptom „Schmerz“ kann tiefinfiltrierende Endometriose auch zur Dysfunktion spezifischer Organsysteme führen. Bei etwa acht bis zwölf Prozent der Patientinnen werden in diesem Zusammenhang zum Beispiel intestinale Symptome, wie Obstipation, Diarrhoe, Dyschezie oder Hämatochezie beschrieben (Abrão, Petraglia et al. 2015). Eine Infiltration des Darmes, insbesondere des Rektosigmoids (Desplats, Vitte et

al. 2019), kann im Einzelfall sogar bis zu einer Stenose des jeweiligen Darmabschnitts führen (Roman, Ness et al. 2012).

Bei etwa 14 bis 19 Prozent der Patientinnen zeigt sich eine endometriotische Beteiligung des Harntraktes, die zu Dysurie oder Makrohämaturie führen kann (Gabriel, Nassif et al. 2011, Soriano, Schonman et al. 2011). Eine Infiltration des Ureters kann zum asymptomatischen Harnstau, im Einzelfall bis hin zum kompletten Verlust der jeweils betroffenen Niere führen (Muñoz, Jiménez et al. 2012, Knabben, Imboden et al. 2015).

### *Infertilität*

Für viele Patientinnen stellt sich neben der zuletzt beschriebenen Schmerzproblematik zusätzlich die Frage, ob Endometriose als Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches in Betracht gezogen werden muss. In der Literatur ist diesbezüglich eine klare Korrelation beschrieben, wenngleich die genauen Zusammenhänge hierbei bis zum heutigen Tage in letzter Konsequenz noch nicht verstanden sind (Foti, Farina et al. 2018) (Carvalho, Rossener et al. 2013).

### *Assoziierte Erkrankungen*

In Ergänzung zu den oben beschriebenen, klar mit der Endometriose assoziierten Symptomen, sind in der Literatur weitere Krankheitsbilder, insbesondere aus dem immunologischen und psychiatrischen Formenkreis im Zusammenhang mit der Endometriose beschrieben. Hierzu zählen in vielen Fällen beispielsweise Autoimmunerkrankungen und Depressionen (Facchin, Barbara et al. 2015, Pope, Sharma et al. 2015, Laganà, La Rosa et al. 2017, Parazzini, Esposito et al. 2017, Surrey, Soliman et al. 2018). Häufig stellt die Erkrankung daher nicht nur eine Belastung für die Patientin selbst, sondern auch für ihre Partnerschaft und ihr soziales Umfeld dar (Facchin, Barbara et al. 2015, Agarwal, Chapron et al. 2019). Im Kontext oftmals chronischer Krankheitsbilder geht Endometriose zudem in vielen Fällen mit einer verminderten Arbeitsleistung und dementsprechend negativen volkswirtschaftlichen Effekten einher (Nnoaham, Hummelshoj et al. 2011).

## **1.6 Diagnostik**

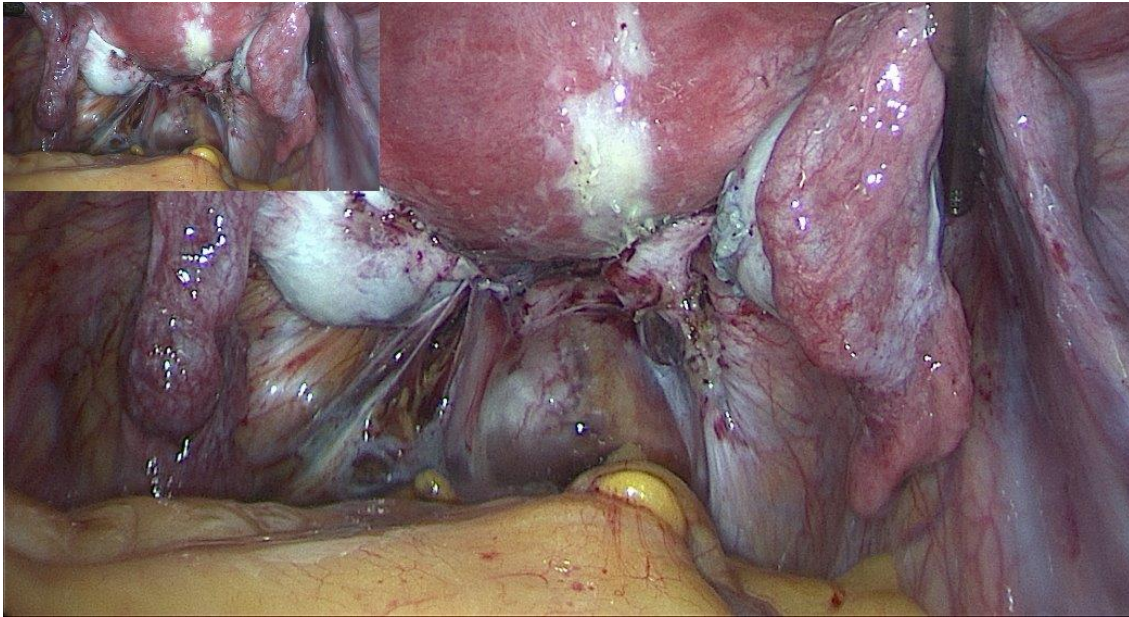
Die Diagnosestellung einer oberflächlichen oder auch tiefinfiltrierenden Endometriose kann sich insbesondere aufgrund der oftmals heterogenen klinischen Präsentation äußerst schwierig gestalten und sich daher über einen Zeitraum von mehreren Jahren

erstrecken (Ballard, Lane et al. 2010, Surrey, Soliman et al. 2020). In der Abklärung zyklusabhängiger Beschwerdebilder stellt die sorgfältige Anamnese und Untersuchung die diagnostische Grundlage der gynäkologischen Sprechstunde dar (Foti, Farina et al. 2018).

Neben der fachärztlichen Inspektion des äußeren Genitales kommt hierbei der rectovaginalen Tastuntersuchung eine besondere Bedeutung zu. Charakteristische Tastbefunde im Bereich des Septum rectovaginale oder der Ligamenta sacrouterina können einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer tiefinfiltrierenden Endometriose liefern. Mit der transvaginalen oder im Einzelfall auch endorektalen Sonografie sind subperitoneale Strukturen insbesondere im Bereich des Douglasraumes oder des Rektums sehr gut zu beurteilen (Bazot, Lafont et al. 2009, Hudelist, Oberwinkler et al. 2009).

Ergeben sich im Rahmen der spezialisierten gynäkologischen Abklärung Hinweise auf das Vorliegen einer tiefinfiltrierenden Endometriose, kann die Hinzunahme weiterer bildgebender Verfahren, wie zum Beispiel Koloskopie, Zystoskopie oder schnittbildgebender Verfahren, in Betracht gezogen werden (Bazot, Lafont et al. 2009, Di Paola, Manfredi et al. 2015, Bazot and Daraï 2017, Foti, Farina et al. 2018).

Letztendlich stellt die diagnostische Laparoskopie mit der Option zur histologischen Sicherung jedoch nach wie vor den Goldstandard in der Abklärung endometriostypischer Beschwerdebilder dar. Erst durch diese Form der invasiven Diagnostik lässt sich makroskopisch die genaue Ausdehnung der Läsionen und der damit verbundene Umfang eines sanierenden chirurgischen Eingriffs abschätzen und beurteilen (Bazot and Daraï 2017). Während kleine Endometrioseläsionen bereits direkt im Rahmen eines initial diagnostischen Eingriffs reseziert oder koaguliert werden können, liefert die diagnostische Laparoskopie bei sehr ausgedehnten Befunden tiefinfiltrierender Endometriose (Abbildung 1) im Rahmen eines zweizeitigen Konzepts entscheidende Hinweise über Ausmaß und Radikalität eines Folgeeingriffs zur vollständigen Resektion der tiefinfiltrierenden Läsionen.



**Abb. 1:** Intraoperativer Befund einer tiefinfiltrierenden Endometriose im Bereich der Ligamenta sacrouterina beidseits, sowie beginnend infiltrierend ins Septum rectovaginale (Universitätsfrauenklinik Tübingen)

## 1.7 Stadieneinteilung

Um das Ausmaß einer Endometriose standardisiert und möglichst objektiv beschreiben zu können, stehen dem behandelnden Arzt verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung:

### *EFI – Endometriosis Fertility Index*

Der EFI fokussiert sich vor allem auf die klinische Symptomatik der Infertilität. Ziel ist es, auf Basis von makroskopischem Ausmaß und Parametern aus der Anamnese der Patientin (Alter, Dauer der Sterilität, Schwangerschaftsanamnese) eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft binnen der nächsten 36 Monate zu treffen (Adamson and Pasta 2010).

### *rASRM*

Der rASRM-Score (revised Score of American Society of Reproductive Medicine, Abbildung 2) stellt das weltweit am weitesten verbreitete Klassifikationssystem dar. Basierend auf Lokalisation, Ausdehnung und Infiltration werden Punkte vergeben und so ein Gesamtscore errechnet. Die Ausdehnung der Endometriose wird je nach erreichter Gesamtpunktzahl in vier Stufen angegeben (Johnson, Hummelshoj et al. 2017).

Insgesamt geben die Stadien jedoch lediglich Auskunft über das makroskopische Ausmaß des intraperitonealen Befalls und korrelieren dabei nicht mit der Schmerzsymptomatik, der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder Schwangerschaftsraten (Vercellini, Trespidi et al. 1996, Guzick, Silliman et al. 1997).

Tiefinfiltrierende Endometriose wird in diesem Score nicht berücksichtigt (Haas, Shebl et al. 2013, Johnson, Hummelshoj et al. 2017, Andres, Borrelli et al. 2018).

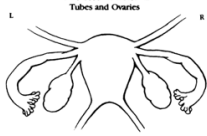
**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

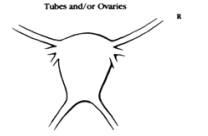
Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy: \_\_\_\_\_ Laparotomy: \_\_\_\_\_ Photography: \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment: \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis: \_\_\_\_\_  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total: \_\_\_\_\_

ENDOMETRIOSIS	PERITONEUM		
	<1cm	1-3cm	>3cm
Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2
	L Superficial	1	2
Ovary	R Deep	4	16
	L Deep	4	16
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	Complete	
	4	40	
ADHESIONS	Ovary		
	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
R Filmy	1	2	4
	4	8	16
L Filmy	1	2	4
	4	8	16
Dense	1	2	4
	4*	8*	16
TUBE	L Filmy	1	2
	Dense	4*	8*

If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.  
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles), white (W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown), or black (B) black, hemosiderin deposits, blue). Denote percent of total described as R, W, B, and H, \_\_\_\_%, and H, \_\_\_\_%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_ Associated Pathology: \_\_\_\_\_

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries: 

To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries: 

**EXAMPLES & GUIDELINES**

**STAGE I (MINIMAL)**      **STAGE II (MILD)**      **STAGE III (MODERATE)**

**STAGE III (MODERATE)**      **STAGE IV (SEVERE)**      **STAGE IV (SEVERE)**

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

**PERITONEUM**  
 Deep Endo - > 3cm -6  
 R. OVARY  
 Superficial Endo - < 1cm -1  
 Filmy Adhesions - < 1/3 -1  
 L. OVARY  
 Deep Endo - 1-3cm -16  
**TOTAL POINTS** -26

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

**PERITONEUM**  
 Superficial Endo - > 3cm -4  
 L. OVARY  
 Deep Endo - 1-3cm -32\*\*  
 Dense Adhesions - < 1/3 -8\*\*  
 R. OVARY  
 Filmy Adhesions - < 1/3 -1  
 L. TUBE  
 Dense Adhesions - < 1/3 -8\*\*  
 L. OVARY  
 Deep Endo - < 1cm -4  
 Dense Adhesions - < 1/3 -4  
**TOTAL POINTS** 52

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

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

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.  
 To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).  
 In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. \*Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).  
 The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc. should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Property of the American Society for Reproductive Medicine 1998  
 For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine,  
 1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216

Vol. 67, No. 5, May 1997      American Society for Reproductive Medicine      Revised ASRM classification: 1996      819      820      American Society for Reproductive Medicine      Revised ASRM classification: 1996      Fertility and Sterility®

Abb. 2: Revised Score of American Society of Reproductive Medicine (1997)

## #ENZIAN [spricht: „Hashtag-ENZIAN“]

Die #ENZIAN-Klassifikation (Abbildung 3) erlaubt nicht nur eine objektive Beschreibung oberflächlicher, sondern insbesondere auch tiefinfiltrierender endometriotischer Läsionen. Entsprechend der Lokalisation und Größe werden intraoperative Befunde gemäß #ENZIAN in bestimmte Gruppen bzw. Kompartimente eingeteilt (Tuttliès, Keckstein et al. 2005, Keckstein, Saridogan et al. 2021).

Burla et al. zeigen, dass der #ENZIAN-Score in seiner ursprünglichen Form (Abbildung 4) vor der Aktualisierung Ende 2020 (Tuttliès, Keckstein et al. 2005) auch für Befunde einer Magnetresonanztomographie anwendbar ist und mit den intraoperativen Befunden korreliert (Burla, Scheiner et al. 2019).



Im Gegensatz zum rASRM ermöglicht der (#)ENZIAN-Score darüber hinaus eine Vorhersage über das Risiko postoperativer Komplikationen, insbesondere von Störungen der Sensibilität und Miktionsproblemen (Nicolaus, Zschauer et al. 2020). Zudem konnten Montanari et al. durch den Nachweis einer Korrelation zwischen ENZIAN-Score und den Beschwerden der Patientinnen den hohen klinischen Nutzen der Klassifikation deutlich machen (Montanari, Dauser et al. 2019).

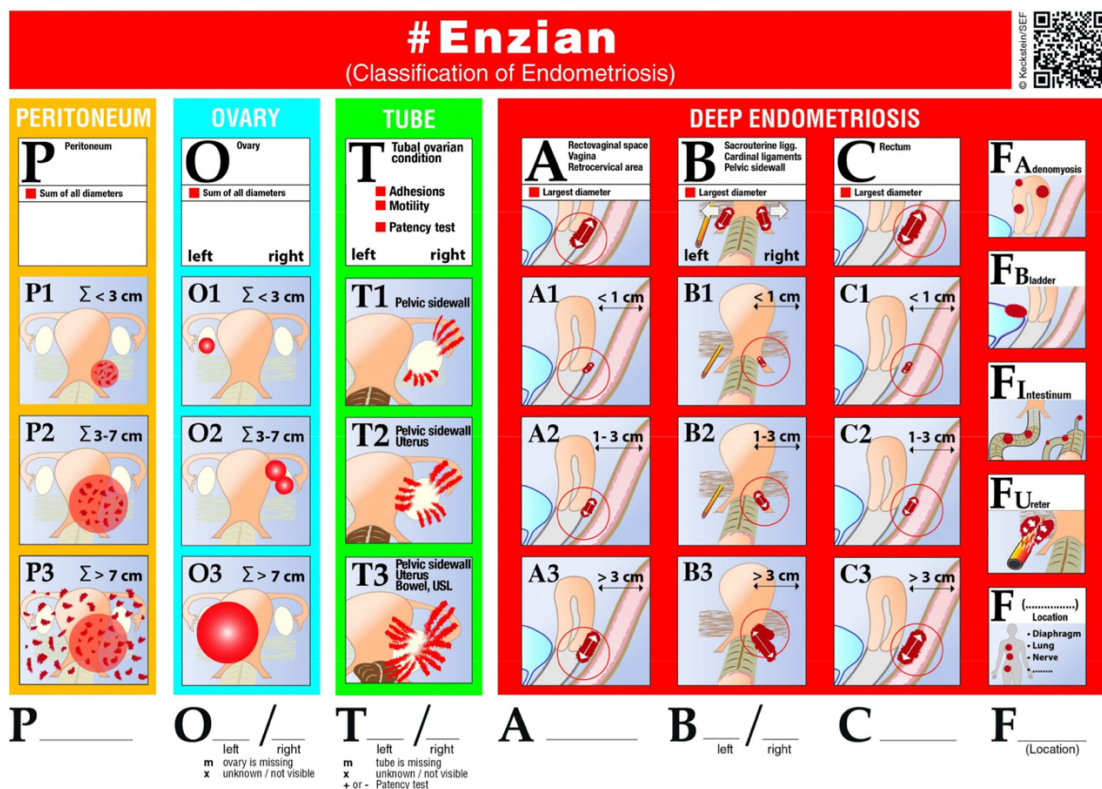


Abb. 3: #ENZIAN-Klassifikation in der aktuellsten Version (Keckstein, Saridogan et al. 2021)



## ENZIAN 2012

Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (erarbeitet von der Stiftung Endometriose Forschung, SEF)

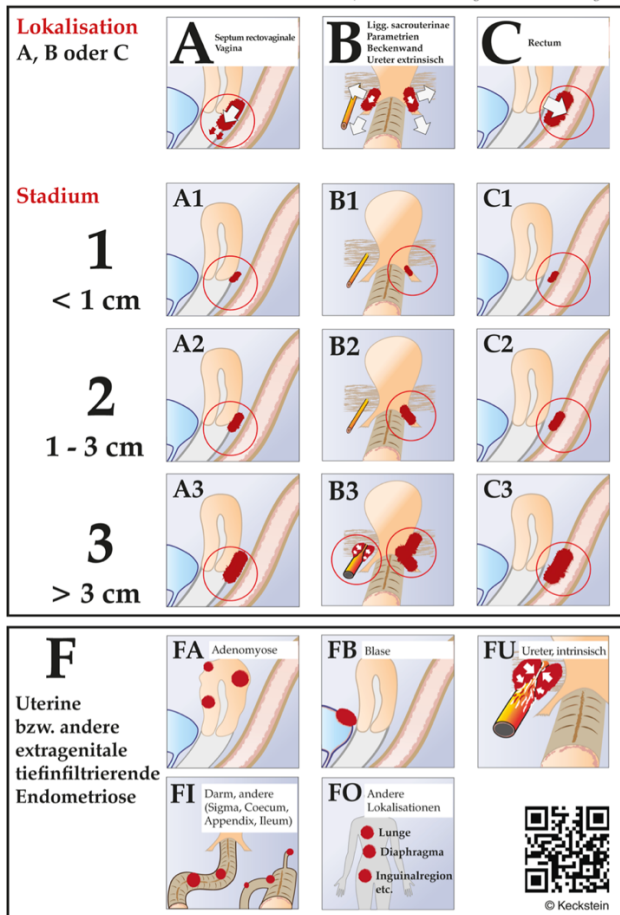


Abb. 4: ENZIAN-Klassifikation in ihrer ursprünglichen Form (Tuttlies, Keckstein et al. 2005)

### 1.8 Therapie

Die Behandlung der tiefinfiltrierenden Endometriose beruht im Wesentlichen auf zwei Säulen: operative Sanierung und endokrine Therapie (Berlanda, Somigliana et al. 2017). In Ergänzung zur medizinischen Behandlung kommt auch der Arbeit von Selbsthilfegruppen eine entscheidende Bedeutung bei der Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen zu. Durch den Austausch mit anderen Patientinnen können beispielsweise Coping-Strategien für den Umgang mit der Erkrankung etabliert werden (Shoebtham and Coulson 2016).

Zentraler Bestandteil ist zudem eine adäquate analgetische Therapie. Hierbei spielen insbesondere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) eine bedeutende Rolle (Rafique and Decherney 2017). Darüber hinaus konnten verschiedene Autoren einen signifikanten Nutzen komplementärmedizinischer Verfahren in der symptomatischen Therapie der

Endometriose belegen. Insbesondere durch Akupunktur kann dabei eine Verbesserung der Lebensqualität von Endometriosepatientinnen erreicht werden (Mira, Buen et al. 2018).

### *Operative Therapie*

Die operative Therapie stellt durch die Resektion endometriotischer Läsionen aktuell die einzige definitive Behandlung der tiefinfiltrierenden Endometriose dar. Während Hydro-nephrose oder Stenosen im Bereich des Darmes absolute Indikationen zur Operation darstellen, muss in allen anderen Fällen die Indikation mit der Patientin sorgfältig abge-wogen werden (Ulrich, Buchweitz et al. 2014).

Der Zugang in die Bauchhöhle erfolgt heute in den allermeisten Fällen laparoskopisch mit hierbei im Vergleich zum früheren, offenen Vorgehen deutlich reduzierter Morbidität. Heutzutage ist die primäre Laparotomie bei entsprechender Expertise an Endometriose-zentren sehr selten und auf spezifische Indikationen, beispielsweise bei vorbekanntem und ausgedehntem Adhäsionssitus beschränkt (Ulrich, Buchweitz et al. 2014).

Entscheidend für die erfolgreiche operative Behandlung der tiefinfiltrierenden Endomet-riose ist ein hohes Maß an operativer Expertise des Operateurs (Alkatout, Egberts et al. 2016). Das operative Spektrum umfasst eine Reihe komplexer Prozeduren. Hierzu zäh-len beispielsweise (Leborne, Huberlant et al. 2022):

- Ureterolyse
- Präparation des Septum rectovaginale
- Präparation der pararektalen Räume
- Neurolyse des Nervus hypogastricus zur Vermeidung iatrogenen, postopera-tiver Miktionsprobleme

Auch Eingriffe am Gastrointestinaltrakt können in vielen Fällen zur vollständigen Resek-tion der Läsionen notwendig werden. Hierzu zählen insbesondere verschiedene Formen der Darmresektion (Quintairos, Brito et al. 2022):

- Shaving
- Diskoide Resektion
- Segmentresektion

Im Falle einer Affektion der ableitenden Harnwege ist mitunter die Durchführung urolo-gischer Operationsschritte notwendig, wie beispielsweise (Ulrich, Buchweitz et al. 2014):

- partielle Resektionen des Ureters

- partielle Resektion der Harnblase
- rekonstruktive Prozeduren (Psoas-Hitch-Plastik, Ureterozystoneostomie)

Die Komplexität der Eingriffe zur Resektion tiefinfiltrierender Endometriose wird auch durch die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie (AGE) unterstrichen. Sämtliche oben beschriebenen Prozeduren werden von ihr im Anforderungskatalog zur Zertifizierung als MIC-Operateur als solche mit höchsten Schwierigkeitsgraden definiert und in entsprechende Kategorien eingeordnet (Endoskopie 2021).

Das oben aufgeführte, umfassende Spektrum operativer Prozeduren macht die Bedeutung interdisziplinärer Operationsteams deutlich. So ist die enge Kooperation mit anderen Fachdisziplinen, wie Allgemeinchirurgie oder Urologie, als wichtige Voraussetzung für eine optimale Therapie der Endometriose, insbesondere der tiefinfiltrierenden Form, anzusehen (Ulrich, Buchweitz et al. 2014). Diesem Gedanken folgend wird in der Literatur gefordert, die operative Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose ausschließlich an entsprechend ausgewiesenen und zertifizierten Zentren durchzuführen (Ulrich, Buchweitz et al. 2014).

Grundsätzlich geht die operative Sanierung einer tiefinfiltrierenden Endometriose mit geringen Komplikationsraten einher. Sie werden in der Literatur mit in etwa neun Prozent angegeben (Berlanda, Somigliana et al. 2017). Postoperative Komplikationen sind vor allem nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt beschrieben und treten insbesondere im Zusammenhang notwendiger Darmanastomosen auf (Kondo, Bourdel et al. 2011). Je nach Literaturquelle werden Raten für Anastomoseninsuffizienzen nach Darmteilresektion zwischen 5 und 20 Prozent angegeben (Kondo, Bourdel et al. 2011, Nicolaus, Zschauer et al. 2020).

Weitere mögliche Komplikationen stellen zudem Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen bei Verletzung des Plexus hypogastricus mit der Notwendigkeit des Selbstkatheterismus oder einer Stuhlinkontinenz dar. Außerdem besteht die Gefahr einer Fistelbildung, insbesondere zwischen Rektum und Vagina sowie zwischen Blase und Vagina. Insgesamt wird in der Literatur eine klare Korrelation zwischen Radikalität bzw. Umfang des operativen Eingriffs und dem Auftreten postoperativer Komplikationen beschrieben (Ulrich, Buchweitz et al. 2014, Berlanda, Somigliana et al. 2017).

Die Klassifikation der Schwere von Komplikationen erfolgt dabei in der Regel nach Clavien Dindo (Dindo, Demartines et al. 2004). Entsprechend den Auswirkungen der jeweiligen Komplikationen und des Therapiebedarfs werden sie einer von vier Gruppen zugeteilt (Abbildung 5).

<b>Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo</b>	
<b>Grad I</b>	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne notwendigen Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapien. Erlaubt sind lediglich Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolytsubstitution, Physiotherapie
<b>Grad II</b>	Einsatz von Bluttransfusionen, parenteraler Ernährung oder anderer Pharmazeutika
<b>Grad III</b>	Notwendigkeit von chirurgischen, endoskopischen, radiologischen Interventionen
<b>Grad IIIa</b>	Ohne Vollnarkose
<b>Grad IIIb</b>	Mit Vollnarkose
<b>Grad IV</b>	Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung, Komplikationen des zentralen Nervensystems
<b>Grad IVa</b>	Dysfunktion eines Organs
<b>Grad IVb</b>	Dysfunktion mehrerer Organe
<b>Grad V</b>	Tod

**Abb. 5:** Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo, Demartines et al. 2004)

### *Endokrine Therapie*

Das Prinzip der endokrinen Therapie basiert auf der Östrogenabhängigkeit der Endometriose. Durch eine medikamentöse Senkung des Östrogenspiegels kommt es zur Atrophie endometriotischer Läsionen. In Bezug auf die Operation kann die endokrine Therapie entweder im Sinne einer Neoadjuvanz zum Downstaging der Befunde präoperativ oder aber zur postoperativen Rezidivprophylaxe und Symptomkontrolle verabreicht werden (Bedaiwy, Allaire et al. 2017, Rafique and Decherney 2017).

Das medikamentöse Spektrum umfasst dabei verschiedene Wirkmechanismen (Berlanda, Somigliana et al. 2017, Vercellini, Buggio et al. 2017):

- Aromataseinhibitoren: Reduktion der Östrogensynthese im Körper
- Gestagene: Inhibition der Follikelreifung in den Ovarien

- GnRH-Analoga: Zentrale Senkung des Östrogenspiegels durch eine Inhibition der LH- und FSH-Freisetzung aus der Hypophyse.

Gemeinsames Ziel der zahlreichen verschiedenen Wirkmechanismen der endokrinen Therapie der Endometriose ist das Erreichen einer therapeutischen Amenorrhoe, was zu einer Atrophie des ektopen Endometriums führt (Szubert, Zięta et al. 2018).

Dem Therapieprinzip der endokrinen Repression entsprechend stellt auch der Eintritt einer Schwangerschaft eine wirksame Rezidivprophylaxe dar (Bulletti, Montini et al. 2010, Vercellini, Buggio et al. 2017)

Auch wenn durch die endokrine Therapie Symptome gelindert und Rezidive unterdrückt werden können, wird hierdurch keine Komplettremission der Läsionen erreicht werden können. Nach Absetzen der medikamentösen Therapie ist daher vom Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung auszugehen, was den Charakter einer chronisch rezidivierenden Erkrankung unterstreicht (Vercellini, Buggio et al. 2017).

Das Nebenwirkungsspektrum der endokrinen Therapie ergibt sich aus der Manipulation des Hormonhaushalts und umfasst unter anderem Gewichtszunahme, verringerte Libido und Zwischenblutungen. Darüber hinaus ist insbesondere auch das erhöhte Thromboseisiko aufgrund des Einflusses von Östrogenen und Gestagenen auf die Hämostase zu beachten. Je nach Zusammensetzung der Präparate kann das Risiko durch die Einnahme bis auf das Fünffache erhöht sein (Berlanda, Somigliana et al. 2017, Rafique and Decherney 2017, Gialeraki, Valsami et al. 2018).

#### *Operative versus endokrine Therapie*

Vergleicht man endokrine und operative Therapieoptionen, so erzielen beide Therapieformen in den jeweiligen Follow-Up Zeiträumen gute Ergebnisse in Bezug auf Reduktion der Schmerzsymptomatik, wobei die operative Sanierung in Bezug auf eine Therapie der Infertilität überlegen ist (Vercellini, Somigliana et al. 2012, Berlanda, Somigliana et al. 2017). Kann eine komplette Resektion der Endometriose erreicht werden, so zeigen Follow-Up Daten, dass bis zu 93,6% der operierten Frauen nach einem Jahr nicht mehr unter für Endometriose typischen Symptome leiden (Berlanda, Somigliana et al. 2017). Dennoch werden im Verlauf nach vollständiger Resektion einer tiefinfiltrierenden Endometriose Rezidivraten von bis zu 15% angegeben (Ulrich, Buchweitz et al. 2014).

## **1.9 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Aufarbeitung sämtlicher im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen aufgrund einer tiefinfiltrierenden Endometriose operativ behandelte Patientinnen. Folgende Aspekte stellen hierbei die Kernfragestellung der Arbeit dar:

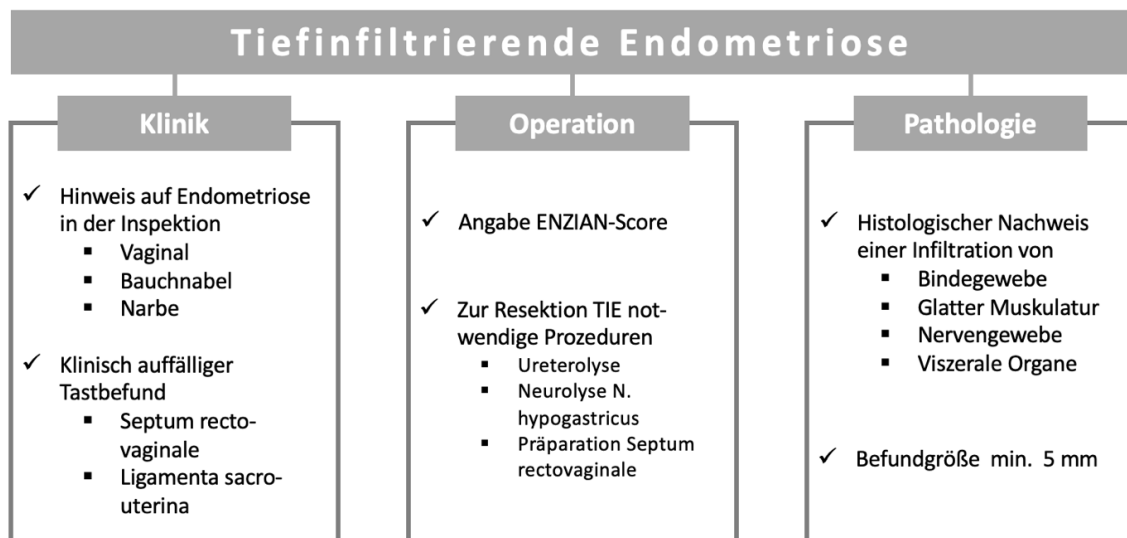
1. Auswertung diagnostischer Verfahren
  - a. Sonographie
  - b. Computertomographie (CT)
  - c. Magnetresonanztomographie (MRT)
  - d. Koloskopie
  - e. Zystoskopie
  - f. Diagnostische Laparoskopie
  
2. Analyse operativer Prozeduren
  - a. Prozeduren am Genitale
  - b. Prozeduren am Harntrakt
  - c. Prozeduren am Gastrointestinaltrakt
  - d. Interdisziplinarität
  - e. Zugangsweg
  - f. Resektionsstatus
  
3. Erfassung Peri- und postoperativer Komplikationen

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Einschlusskriterien**

1. Operation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Zeitraum von 01.01.2005 bis 31.12.2015
2. Histopathologischer Nachweis mindestens einer endometriotischen Läsion
3. Diagnose einer tiefinfiltrierenden Endometriose gemäß mindestens eines der folgenden Kriterien (Abbildung 6):

- a. Histopathologisch gesicherte Infiltration von (subperitonealen) Strukturen und/oder viszeralen Organen
- b. Angabe eines ENZIAN-Scores durch den Operateur
- c. Klinischer Untersuchungsbefund mit Hinweis auf tiefinfiltrierende Endometriose
- d. Nennung zur Resektion einer tiefinfiltrierenden Endometriose notwendigen Prozeduren im Operationsbericht



**Abb. 6:** Für die vorliegende Arbeit verwendete Definition tiefinfiltrierender Endometriose in Anlehnung an Bazot et al. (Bazot, Lafont et al. 2009). Diagnose einer tiefinfiltrierenden Endometriose gemäß mindestens eines der dargestellten Kriterien.

## 2.2 Ethikvotum

Die vorliegende Untersuchung wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum der Universität Tübingen zur Beurteilung vorgelegt. Entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki und des geltenden Rechts erging ein positives Votum zur uneingeschränkten Durchführung des geplanten Projekts (377/2018BO2). Es ergaben sich im weiteren Verlauf keine der Ethikkommission mitzuteilenden Änderungen im Ablauf der Studie.

### 2.3 Etablierung des Studienkollektivs

Die Etablierung des Studienkollektivs erfolgte in einem zweistufigen Prozess. In Ermangelung eines retrospektiven, bis ins Jahr 2005 zurückreichenden, klinischen Registers mussten potenzielle Studienfälle in einem ersten Schritt durch eine systematische Abfrage *histopathologischer Befunde* und *operativer Behandlungsfälle* identifiziert werden:

#### *Abfrage Pathologiebefunde*

Mithilfe des Programms PAS.NET (nexus paschmann GmbH, Oberhausen) erfolgte eine systematische Abfrage aller zu den jeweiligen Patientinnen in der Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen hinterlegten Befunde auf Basis der folgenden Suchbegriffe:

#### **„Endometriose“ AND**

- „infiltrativ“ OR „infiltriert“ OR „infiltrierend“ OR „Infiltration“
- „rectovaginal“ OR „rektovaginal“ OR „recto-vaginal“ OR „rekto-vaginal“
- „Vagina“ OR „Scheide“
- „sacrouterin“ OR „sakrouterin“
- „parametr“ OR „Beckenwand“
- „pararectal“ OR „pararektal“
- „Ureter“ OR „Harnleiter“ OR „Blase“
- „Darm“ OR „Rectum“ OR „Rektum“ OR „Colon“ OR „Kolon“ OR „Sigma“ OR „Coekum“ OR „Zoekum“ OR „Zäkum“ OR „Appendix“ OR „Ileum“

Die Kombinationen der Suchbegriffe ergeben sich zum einen aus der histologischen Eigenschaft des infiltrativen Wachstums der tiefinfiltrierenden Endometriose, zum anderen aus typischen anatomischen Lokalisationen, an denen die Erkrankung auftritt (Borghese, Santulli et al. 2018). Patientinnen mit einem auf die Bedingungen zutreffenden Befund der Pathologie wurden zum Abschluss der Abfrage in einer Microsoft Excel-Tabelle ausgegeben.

#### *Abfrage Operations- und Prozedurenschlüssel*

Über das Dokumentationssystem der Klinik (i.s.h. med, SAP) erfolgte die Abfrage relevanter Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS-Codes). Die Suche wurde dabei auf Patientinnen mit hinterlegtem ICD-10 Diagnosecode N80.X (Endometriose) eingeschränkt. Die Auswahl entsprechender OPS-Codes erfolgte gemäß für die Resektion tiefinfiltrierender Endometriose üblicher Prozeduren. Insgesamt wurden n = 23 OPS-



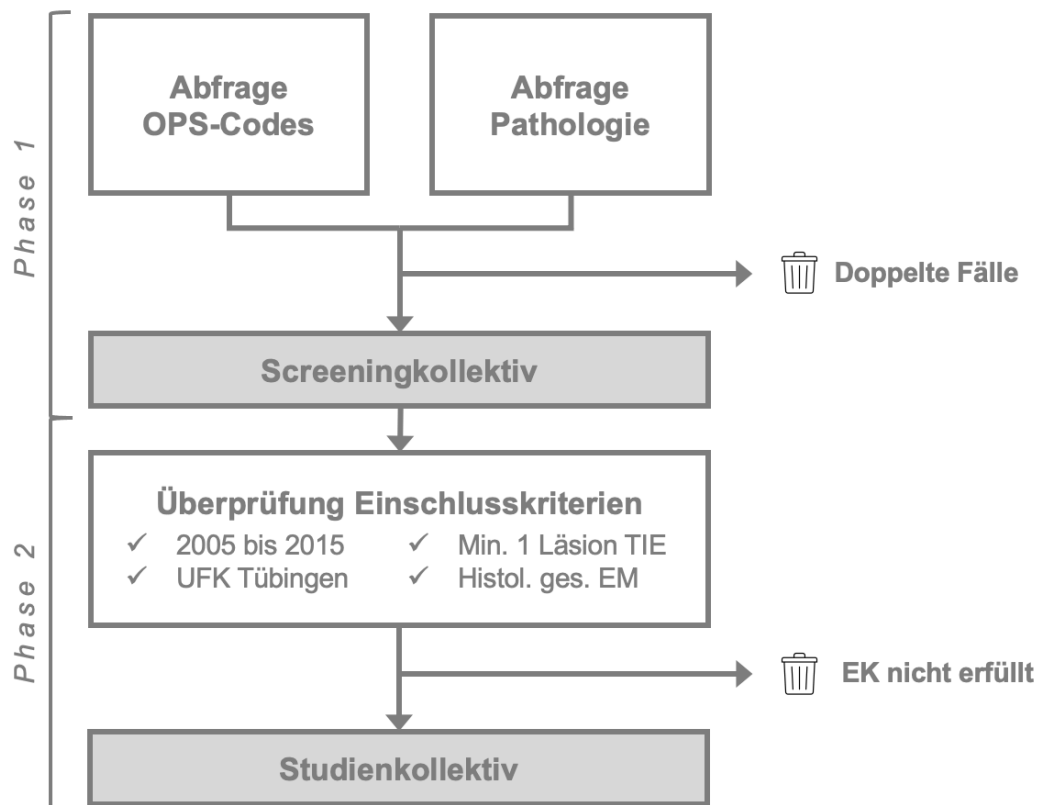
Codes abgefragt (Tabelle 1). Zur Aufnahme in das Screeningkollektiv war hierbei die Dokumentation mindestens eines der OPS-Codes erforderlich.

<b>Abfrage von Operations- und Prozedurenschlüsseln (OPS-Codes)</b>		
<b>5-46</b>	5-467.03	Andere Rekonstruktion des Darmes – Naht Kolon
<b>5-48</b>	5-482.81	Vollwandexzision Rektum
	5-484.31	Anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – offen chirurgisch mit Anastomose
	5-484.32	Anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – offen chirurgisch mit Enterostoma und Blindverschluss
	5-484.35	Anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – Laparoskopisch mit Anastomose
	5-484.51	Tiefe anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – offen chirurgisch mit Anastomose
	5-484.55	Tiefe anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – laparoskopisch mit Anastomose
	5-484.5X	Tiefe anteriore Rektumresektion (inkl. Rektosigmoidektomie) – sonstige
<b>5-54</b>	5-543.40	Parietale Peritonektomie – partiell
	5-543.41	Parietale Peritonektomie – subtotal
	5-543.42	Parietale Peritonektomie – lokal
	5-543.X	Parietale Peritonektomie – sonstige
	5-547.1	Resektion von Gewebe in der Bauchregion - Beckenwand
<b>5-56</b>	5-569.30	Ureterolyse – offen chirurgisch
	5-569.31	Ureterolyse – laparoskopisch
<b>5-57</b>	5-574.0	Exzision und Destruktion von Gewebe der Harnblase – offen chirurgisch
	5-574.1	Exzision und Destruktion von Gewebe der Harnblase – laparoskopisch
	5-575.01	Partielle Harnblasenresektion - laparoskopisch
<b>5-69</b>	5-692.00	Exzision und Destruktion von Gewebe der Parametrien – offen chirurgisch
	5-692.02	Exzision und Destruktion von Gewebe der Parametrien – laparoskopisch
	5-692.03	Exzision und Destruktion von Gewebe der Parametrien – Konversion
<b>5-70</b>	5-702.1	Exzision von erkranktem Gewebe der Vagina
	5-702.2	Exzision von erkranktem Gewebe des Douglasraumes (inkl. Endometrioseherde)

**Tabelle 1:** Zur Screeningabfrage verwendete OPS-Codes (Version 2017)

### *Kuration Screeningkollektiv*

Nach Abgleich der über die jeweiligen Abfragen identifizierten Patientinnen erfolgte der Ausschluss doppelter Fälle. Hieran schloss sich zur endgültigen Generierung des Studienkollektivs die Überprüfung auf das Erfüllen der oben definierten Einschlusskriterien anhand der zugehörigen Pathologiebefunde und Operationsberichte an (Abbildung 7).



**Abb. 7:** Zweistufiger Prozess zur Etablierung des Studienkollektivs (TIE – tiefinfiltrierende Endometriose, EM – Endometriose, EK – Einschlusskriterien). Für einen Einschluss in das Studienkollektiv müssen alle der hier genannten Einschlusskriterien erfüllt sein.

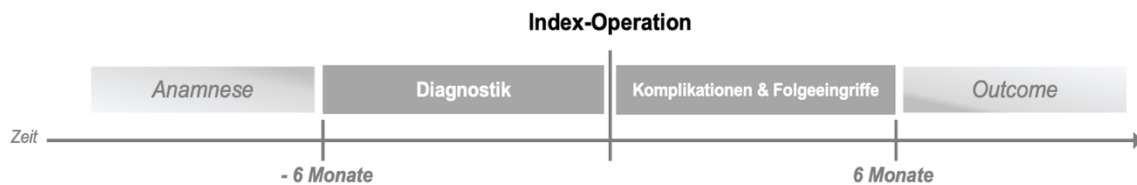
### *Pseudonymisierung*

Sämtliche Patientinnen wurden nach Etablierung des Studienkollektivs gemäß des bei der Ethikkommission vorgelegten Prüfplans durch Zuteilung einer Studienidentifikationsnummer (Study-ID) pseudonymisiert. Die Identifikationsliste wurde entsprechend geltendem Datenschutzstandard in einem klinik-internen Laufwerk mit ausschließlich studienspezifischer Zugriffsberechtigung abgelegt.

### *Index-Operation*

Für alle Patientinnen wurde eine sogenannte Index-Operation definiert. Die Index-Operation entspricht hierbei der im Beobachtungszeitraum erstmalig durchgeführten Sanierung einer tiefinfiltrierenden Endometriose. Alle Eingriffe in einem Zeitraum von sechs Monaten vor Index-Operation wurden als diagnostisch gewertet.

Postoperative Komplikationen oder Folgeeingriffe wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten nach der Index-Operation erfasst (Abbildung 8).



**Abb. 8:** Index-Operation und Zeitraum der Erfassung von Diagnostik und postoperativen Komplikationen

## 2.4 Histopathologie und referenzpathologische Zweitbegutachtung

Zur Korrelation und Überprüfung einer möglicherweise unbeabsichtigten Verletzung der oben aufgeführten, teilweise subjektiven Einschlusskriterien wurden sämtliche histopathologischen Befunde eingeschlossener Fälle hinsichtlich einer manifesten Infiltration von subperitonealen Strukturen oder viszeralen Organen ausgewertet. Für den Fall, dass für das Einschlusskriterium „tiefinfiltrierende Endometriose“ dem histopathologischen Befund zunächst kein konkreter Anhaltspunkt zu entnehmen war, wurde eine stichprobenartige histopathologische Zweitbegutachtung zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt.

Hierfür wurden per Zufallsgenerator (Ultimatesolver®) entsprechende Fälle ausgewählt. Im Anschluss erfolgte eine erneute histologische Begutachtung originaler, Hämatoxylin-Eosin (H&E) gefärbter Gewebeschnitte der Operationspräparate hinsichtlich histologischer Kriterien einer tiefinfiltrierenden Endometriose durch eine erfahrene und anerkannte Gynäkopathologin.

## 2.5 Datenerhebung

### 2.5.1 Kodierplan

Zur Gewährleistung einer einheitlichen Dokumentation klinischer Parameter wurde vor Beginn der Aktenrecherche ein Kodierplan erstellt. Neben einer ausführlichen PubMed Literaturrecherche stellte hierbei der persönliche Austausch mit erfahrenen Endometrioseoperatoren eine wichtige Grundlage dar. Hierdurch sollte sichergestellt werden, den diagnostischen Prozess und insbesondere die operative Therapie der tiefinfiltrierenden

Endometriose sinnvoll und den zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien entsprechend realistisch abzubilden. Vorläufige Versionen des Kodierplans wurde regelmäßig zur Diskussion gestellt und somit im Sinne eines iterativen Prozesses finalisiert.

Um nicht nur die ärztliche Perspektive abzubilden, wurde auch die Endometrioseselbsthilfegruppe der Universitätsfrauenklinik Tübingen in die Erstellung des Kodierplans mit einbezogen. Hierdurch konnten Themenbereiche identifiziert werden, die im klinischen Alltag möglicherweise nur eine untergeordnete Rolle spielen, für betroffene Patientinnen mit tiefinfiltrierenden Endometriose jedoch große Bedeutung besitzen.

Abschließend umfasst der Kodierplan insgesamt 273 einzelne Variablen, die sich thematisch wie folgt gliedern lassen (s. Anhang):

- Allgemeine Informationen inkl. Identifikationsnummer
- Medizinische Vorgeschichte
- Symptome und Diagnostik
- Index-Operation
- Pathologie
- Postoperativer Verlauf
- Upload von relevanten Dokumenten

Auf Basis des Kodierplans wurden die Variablen in verschiedene Typen eingeteilt (Tabelle 2). Entscheidend für die Zuordnung war hierbei insbesondere, ob Einfach- oder Mehrfachnennungen bei der Wahl der Merkmalsausprägung möglich sein sollen, oder ob die Variable bei vorab nicht definierbaren Merkmalsausprägungen als Freitextfeld abgebildet werden soll. Zur Optimierung der Datenqualität war es das Ziel, die Zahl an Freitextfeldern möglichst gering zu halten.

Variablentypen	n (%)
<b>Variablen – gesamt</b>	<b>273 (100.0)</b>
Einfachnennung (Radio-Buttons)	116 (42.5)
Mehrfachnennung (Checkboxes)	54 (19.8)
Textfelder	103 (37.7)
<i>Datum</i>	16 (5.9)
<i>Uhrzeit</i>	2 (0.7)
<i>Zahlenwert</i>	29 (10.6)
<i>Freitext</i>	56 (20.5)

**Tabelle 2:** Variablentypen entsprechend des Kodierplans (Prozentangaben jeweils bezogen auf Gesamtzahl Variablen  $n = 273$ )

Entsprechend des Variablentyps wurden im Anschluss die jeweiligen Merkmalsausprägungen definiert. Während es bei Radio- und Checkbox-Feldern um das Festlegen bestimmter Ausprägungen ging, wurden bei Nummern-, Datums- und Zeitfeldern Werte für ein Minimum und ein Maximum definiert, die im Rahmen der Dokumentation zur Sicherung der Datenqualität nicht über- oder unterschritten werden durften. Auch hier erfolgte eine Literaturrecherche, um alle potenziell möglichen Ausprägungen einer Variablen bei der Erstellung des Kodierplans zu erfassen und so Freitext-Eingaben zu reduzieren.

### 2.5.2 Research Electronic Data Capture - REDCap

Für Datenerfassung und -management wurde für diese Arbeit eine durch die Universitätsfrauenklinik gehostete REDCap-Datenbank etabliert. REDCap ist eine serverbasierte Datenbankapplikation, die 2006 durch das REDCap-Consortium um Mitglieder der Vanderbilt University auf den Markt gebracht wurde. Entwickelt mit dem Ziel der Unterstützung von Forschern auf der ganzen Welt bei Datenerfassung und Datenmanagement, steht REDCap allen Mitgliedern der Community kostenfrei zum Download zur Verfügung. Mittlerweile nutzen weltweit insgesamt über 2600 non-profit Organisationen REDCap zur Datenerfassung und zum Datenmanagement (Harris, Taylor et al. 2009, Paul A. Harris 2009, Harvey 2018, Harris, Taylor et al. 2019).

Gegenüber herkömmlichen Formen der Datenerfassung und -organisation bietet REDCap offensichtliche Vorteile:

- Paralleles, gleichzeitiges Arbeiten mehrerer User an einem Projekt durch Serverbasierung möglich

- Benutzerfreundliches Interface
- Unabhängiges Erstellen individueller Datenbanken
- Fest definierte Variablen und Merkmalsausprägungen zur Steigerung der Datenqualität
- Erstellen von Reports zum individuellen Filtern von Daten
- Logbuch zur Nachvollziehbarkeit von Änderungen an Datensätzen
- Organisation der User durch Vergabe differenzierter Zugriffsrechte
- Integriertes Data Cleaning mittels Data Quality Rules
- Datenexporte in verschiedenen Formaten (Excel, SPSS, R...)
- „Shared Libraries“ mit häufig verwendeten, standardisierten Datenbanken zum internationalen Austausch

REDCap bietet während der Erstellung der Datenbank verschiedenste Möglichkeiten, individuelle Ansprüche und Anforderungen ohne spezifische Programmierkenntnisse umzusetzen. Neben der Auswahl verschiedener Variablentypen besteht in REDCap zudem die Möglichkeit, Variablen in verschiedenen Fragebögen, so genannten „Instruments“, übersichtlich zu gruppieren, Datenbanken in longitudinalem Design anzulegen oder ein Randomisierungsmodul zu integrieren. Grundlage jeder Datenbank ist dabei ein entsprechender Kodierplan als Vorlage für das Setup in REDCap.

REDCap erfüllt höchste Datenschutzerfordernungen, insbesondere HIPAA, FISMA und mit Titel 21 CFR Teil 11 auch die hohen Anforderungen der amerikanischen Food and Drug Administration (Paul A. Harris 2009, Chen, Turner et al. 2019, Harris, Taylor et al. 2019).

### **2.5.3 Datenbankprogrammierung**

Basierend auf dem oben beschriebenen Kodierplan wurde zur Datenerfassung eine projektspezifische REDCap-Datenbank programmiert. REDCap erlaubt dem Benutzer verschiedene Möglichkeiten, eine individuelle, an konkrete Bedürfnisse angepasste Datenbanken zu programmieren. Das Generieren einer neuen Variablen in der Datenbank läuft dabei stets nach dem gleichen Schema ab:

1. Definition Variablentyp („Field Type“)
2. Definition einer einmaligen, in der Eingabemaske nicht sichtbaren Bezeichnung der Variablen („Variable Name“)
3. Formulierung der in der Eingabemaske sichtbaren Beschreibung der Variablen („Field Label“)

4. Codierung der Merkmalsausprägungen („Choices“)
5. Bestimmung von Validierungskriterien der Variable, wie zum Beispiel „Uhrzeit“, „Datum“ inkl. Format oder „Minimum und Maximum“ („Validation“)
6. Formulierung von Dokumentationshinweisen („Field Note“)
7. Optimierung der Darstellung einer Variablen durch Einbau von „Action Tags/Field Annotations“
8. Möglichkeit zur Definition der Variablen als Pflichtfeld („Required“)
9. Möglichkeit zur Definition der Variablen als „Identifizier“

Zur weiteren Optimierung der Datenbankstruktur, Erhöhung der Nutzerfreundlichkeit und vor allem zum Erreichen einer hohen Datenqualität, bietet REDCap die Möglichkeit zur Programmierung so genannter „Branching Logics“. Entsprechend individuell programmierter Regeln werden einzelne Variablen dem User bei Eingabe der Daten nur dann angezeigt, wenn bestimmte Konditionen erfüllt sind. Die Bedingungen können dabei im Sinne von „AND“- und „OR“-Regeln definiert und durch die Nutzung von Klammerregeln erweitert werden. Darüber hinaus ist die Verwendung von „<“- und „>“-Regeln insbesondere beim Programmieren von „Branching Logics“ im Zusammenhang mit Zahlenfeldern möglich.

Für das Setup einer Datenbank bietet REDCap im Allgemeinen zwei Möglichkeiten, die auch bei diesem Projekt zum Einsatz kamen. Zum einen lässt sich die Datenbank über einen Onlinedesigner direkt in REDCap programmieren. Hierbei wird jede Variable nach oben beschriebenem Schema einzeln der Datenbank hinzugefügt, was sich insbesondere für das nachträgliche Einfügen einzelner neuer Variablen eignet. Um den Zeitaufwand bei der Programmierung insbesondere bei Datenbanken mit einer großen Zahl von Variablen möglichst gering zu halten, ermöglicht REDCap neben dem Onlinedesigner außerdem das Programmieren der Datenbank durch den Upload eines in Microsoft Excel vorbereiteten Data Dictionary. Während im Onlinedesigner die oben beschriebenen Optionen zu einem Großteil aus Dropdown-Menüs ausgewählt werden können, müssen die Angaben in einem Excel Data Dictionary vollständig selbst kodiert werden. In einem ersten Schritt erfolgte somit die Definition der Variablen im Data Dictionary. Zur Optimierung der Datenqualität wurde auf eine Einheitlichkeit bei der Codierung der Merkmalsausprägungen geachtet. Ergänzend wurde für fehlende Werte „9999“ definiert. Branching Logics wurden für insgesamt 226 (73,6%) Variablen programmiert. Bei Bedarf

wurden die Variablen zudem um „Field Notes“ ergänzt, um eine klare Definition ohne aufwändiges Nachlesen in einem Codebook sicherzustellen.

Um die Struktur der Datenbank zu verbessern und eine Übersichtlichkeit bei der Dateneingabe zu gewährleisten, erfolgte die Gruppierung und Zuordnung der Variablen zu unterschiedlichen „Instruments“. Basierend auf den in der Studie definierten Themenbereichen wurden die Variablen der Datenbank in folgende sieben „Instruments“ (Anzahl zugeordnete Variablen) gruppiert (s. Anhang):

- General (n = 17)
- Medical History (n = 59)
- Pre Index Surgery (n = 47)
- Index Surgery (n = 93)
- Pathology Report (n = 13)
- Post Index Surgery (n = 40)
- End (n = 4)

Nach erfolgreicher Programmierung begann eine Testphase mit 15 Patientinnen zur Überprüfung der Datenbank auf mögliche Fehler. Insbesondere die programmierten Branching Logics standen im Fokus des Testlaufs. Nach abgeschlossener Testphase und Überführung des Projekts in den Produktionsmodus stand die Datenbank zur Eingabe der klinischen Daten bereit.

#### **2.5.4 Datenerfassung**

Als Quelle der Erfassung der klinischen Daten diente die elektronische Patientenakte im Krankenhausinformationssystem (i.s.h. med., SAP). Insbesondere Operationsberichte, Pathologiebefunde und sämtliche Anamnesebögen waren für die Datenerfassung relevant. Bei Bedarf wurden die Daten aus der elektronischen Akte durch zusätzliche Informationen aus Papierakten ergänzt. Die Erfassung der Daten erfolgte direkt in der neu etablierten REDCap-Datenbank.

#### **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit folgenden Programmen:

- PRISM (GraphPad Software, Version 9.0)
- REDCap (Vanderbilt, Version 9.8.5)



- RStudio (RStudio PBC, Version 1.4.1106)

Zum Einsatz kamen hierbei insbesondere Methoden der deskriptiven Statistik, wie die Berechnungen von Median, Mittelwert und Standardabweichung. Ein Vergleich zwischen Gruppen erfolgte durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests für nominale Variablen sowie durch Anwendung des Student's-t-Test, Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test für intervall- bzw. nominalskalierte Variablen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Normalverteilung. Das Signifikanzniveau wurde durchgehend mit  $\alpha = 0,05$  angenommen.

## 2.7 Zusammenfassung Studienablauf

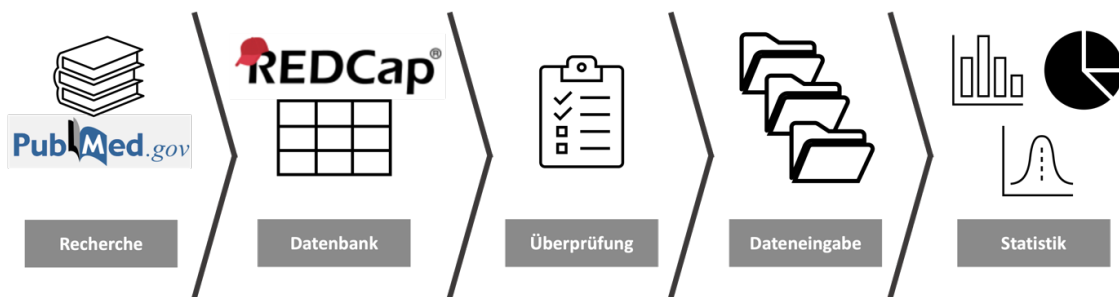


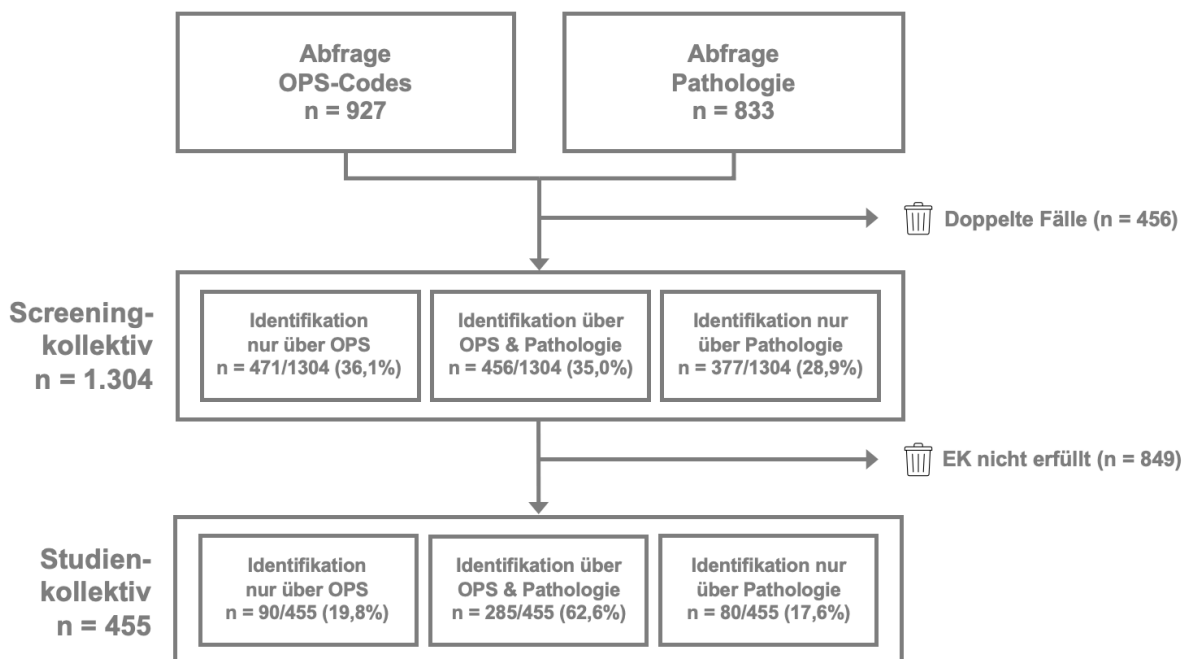
Abb. 9: Zusammenfassung des Studienablaufs

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Durch den initialen Screeningprozess konnten insgesamt 1304 Patientinnen identifiziert werden. 471 (36,1%) Patientinnen fanden dabei alleinig durch die Abfrage der Pathologiedatenbank und 377 (28,9%) Patientinnen alleinig aufgrund der Abfrage von Operationen- und Prozedurenschlüssel Einschluss in das Screeningkollektiv. 456 (35,0%) der Patientinnen konnten über beide Abfragewege identifiziert werden (Abbildung 10).

Nach der abschließenden Kuration des Screeningskollektivs standen insgesamt 455 Patientinnen zur weiteren Auswertung zur Verfügung (Abbildung 10). Insgesamt 90 (19,8%) Patientinnen entstammten dabei der Gruppe mit positiver Abfrage des Pathologiebefundes und 80 (17,6%) Patientinnen der Gruppe mit positiver Abfrage der OPS-Codes. Insgesamt 285 (62,6%) Patientinnen konnten durch beide Abfragewege identifiziert und in das Studienkollektiv eingeschlossen werden. 849 (65,1%) der Patientinnen des Screeningkollektivs haben die Einschlusskriterien nicht erfüllt und wurden somit aus der weiteren Studie ausgeschlossen.



**Abb. 10:** Etablierung des Studienkollektivs – Fallzahlen, Prozentangaben auf jeweiliges Kollektiv bezogen (TIE – tiefinfiltrierende Endometriose, EM – Endometriose, EK – Einschlusskriterien, OPS – Operations- und Prozedurenschlüssel).

### 3.2 Patientinnencharakteristika

Zum Zeitpunkt der Endometriosesanierung waren die Patientinnen im Median 34 Jahre alt (min. 16,69 Jahre, max. 64,83 Jahre), durchschnittlich 166 cm groß (min. 135 cm, max. 184 cm) und 64,57 kg schwer (min. 42 kg, max. 113 kg). Hieraus ergibt sich ein durchschnittlicher Body Mass Index (BMI) von 23,34 kg/m<sup>2</sup> (min. 15,45 kg/m<sup>2</sup>, max. 40,06 kg/m<sup>2</sup>).

In insgesamt 229/455 (50,3%) Fällen erfolgte die Vorstellung in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unmittelbar nach erstmaliger Verdachtsdiagnose einer Endometriose (Abbildung 11). Im Gegensatz dazu war bei 226/455 (49,7%) Patientinnen bereits in der zurückliegenden Anamnese (mehr als sechs Monate) der Verdacht oder die Diagnose „Endometriose“ gestellt worden. In 18/455 (4,0%) Fällen war bei bis zur Vorstellung im Endometriosezentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen kein diagnostischer Eingriff zur Sicherung der Diagnose erfolgt. 76/455 (16,7%) Patientinnen hatten hingegen bereits eine diagnostische Laparoskopie, jedoch ohne Gewebeentnahme zur histologischen Sicherung erhalten. Im Fall der übrigen 132/455 (29,0%) Patientinnen erfolgte die Vorstellung mit einer bereits mehr als sechs Monate histologisch gesicherten Endometriose.

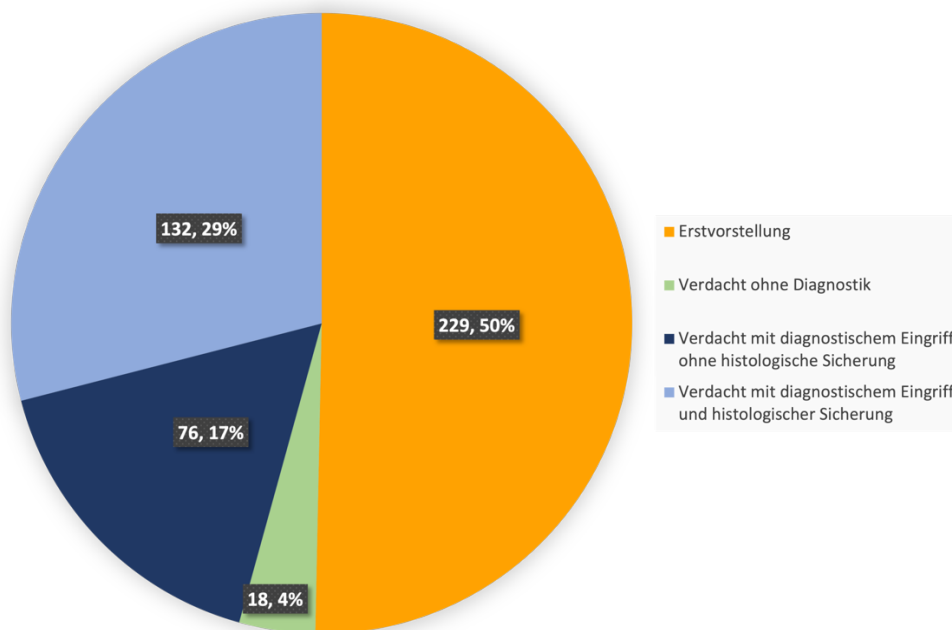


Abb. 11: Endometrioseanamnese bezogen auf das Gesamtkollektiv (n = 455)

### 3.3 Symptomatik und Indikationen zur operativen Therapie

Zum Zeitpunkt der Index-Operation litten 438/455 (96,3%) Patientinnen unter für Endometriose typischen Symptomen (Tabelle 3).

Führend war hierbei eine klinische Schmerzsymptomatik. Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde von den Patientinnen insbesondere Dysmenorrhoe (n = 343/455, 75,4%) und Schmerzen im Bereich des Unterbauchs (n = 185/455, 40,7%) angegeben.

Im Kontext einer möglicherweise vorliegenden tiefinfiltrierenden Endometriose wurden Dyspareunie (n = 200/455, 44,0%) und Dyschezie (n = 149/455, 32,7%) als führende Symptome genannt. Unspezifische Verdauungsbeschwerden oder Hämatochezie wurden von 35/455 (7,7%) bzw. 23/455 (5,1%) Patientinnen angegeben.

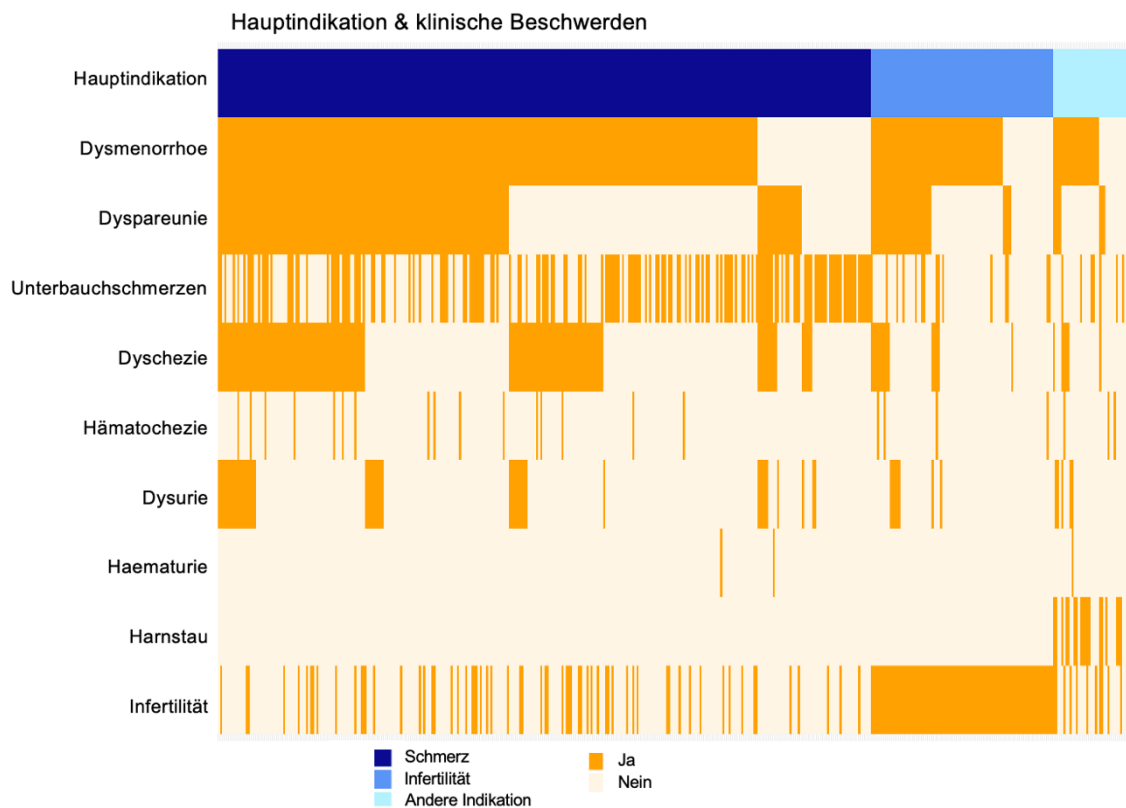
Bei 20/455 (4,4%) Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Universitätsfrauenklinik Tübingen ein Harnstau diagnostiziert, wovon sich 75,0% ohne korrelierende klinische Symptomatik präsentierten. Eine Hämaturie bestand bei 3/455 (0,7%) Patientinnen.

Insgesamt 164/455 (36,0%) der Patientinnen klagten zum Zeitpunkt der Index-Operation über einen unerfüllten Kinderwunsch zwischen ein und zwei (n = 68/164, 41,5%), drei und fünf (n = 35/164, 21,3%) oder länger als fünf Jahren (n = 25/164, 15,2%).

Dementsprechend stellte die klinische Schmerzsymptomatik bei 311/455 (68,4%) Patientinnen die Hauptindikation zur operativen Sanierung dar. In weiteren 88/455 (19,3%) Fällen war das primäre Ziel des operativen Eingriffs die Therapie einer bestehenden Infertilität. Andere Indikationen, wie beispielsweise ein klinisch relevanter Harnstau oder stenosierende Prozesse im Bereich des Gastrointestinaltraktes, zeigten sich weitaus seltener (Abbildung 12).

<b>Symptome und Indikation</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patientinnen</b>	455 (100.0)
<b>Symptome</b>	
JA	438 (96.3)
NEIN	7 (1.5)
Unbekannt	10 (2.2)
<i>Dysmenorrhoe</i>	343 (75.4)
<i>Dyspareunie</i>	200 (44.0)
<i>Unterbauchschmerzen</i>	185 (40.7)
<i>Dyschezie</i>	149 (32.7)
<i>Hämatochezie</i>	23 (5.1)
<i>Dysurie</i>	58 (12.7)
<i>Hämaturie</i>	3 (0.7)
<i>Harnstau – Asymptomatisch</i>	15 (3.3)
<i>Harnstau – Symptomatisch</i>	5 (1.1)
<i>Infertilität</i>	164 (36.0)
<b>Hauptindikation Index-Operation</b>	
Schmerzen	311 (68.4)
Infertilität	88 (19.3)
Andere	39 (8.6)
Unbekannt	17 (3.7)

**Tabelle 3:** Symptome und Hauptindikation zur Index-Operation (alle Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv, n = 455)



**Abb. 12:** Hauptindikation operative Therapie und klinische Beschwerden, Patientinnen auf X-Achse aufgetragen, Daten entsprechend Tabelle 3. Nur Patientinnen mit eindeutiger Operationsindikation berücksichtigt ( $n = 438, 96,3\%$ )

### 3.4 Präoperative Diagnostik

#### Sonografie

Bei allen Patientinnen wurde präoperativ eine transvaginale Ultraschalldiagnostik und Nephrosonografie durchgeführt. Auffällige Befunde fanden sich hierbei in insgesamt 309/455 (67,9%) Untersuchungen (Tabelle 4).

Neben der Diagnose von insgesamt 189/455 (41,5%) zystischen Prozessen im Bereich der Adnexe wurde zudem in jeweils 50/455 (11,0%) Fällen der Verdacht auf das Vorliegen einer Adenomyosis uteri respektive auf das Vorliegen eines Uterus myomatosus geäußert werden.

Sonografie		n (%)
<b>Sonografie</b>		
	JA	455 (100.0)
	NEIN	0 (0.0)
<b>Befunde</b>		
	Pathologisch	309 (67.9)
	Normalbefund	146 (32.1)
<b>Pathologische Befunde</b>		
	Ovarialzysten	189 (41.5)
	Uterus myomatosus	50 (11.0)
	Adenomyosis uteri	50 (11.0)
	Adhäsionen	39 (8.6)
	Endometriose Septum rectovaginale	14 (3.1)
	Other	67 (14.7)

**Tabelle 4:** Präoperative Sonografie und Befunde (alle Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv n = 455), „pathologische Befunde“ Merfachnennung möglich.

#### *Computertomographie*

Eine präoperative Computertomographie wurde bei insgesamt 18/455 (4,0%) Patientinnen durchgeführt. Hierbei zeigten sich in 16/18 (88,9%) Fällen auffällige Befunde als Hinweis auf das Vorliegen einer tiefinfiltrierenden Endometriose.

#### *Magnetresonanztomographie*

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik erhielten insgesamt 29/455 (6,4%) Patientinnen eine Magnetresonanztomographie. Es zeigten sich dabei in 23/29 (79,3%) Untersuchungen auffällige, mit einer Endometriose vereinbare Befunde.

#### *Koloskopie*

Insgesamt erhielten 156/455 (34,3%) Patientinnen eine präoperative Koloskopie. Hierbei zeigten sich insgesamt 29/156 (18,6%) auffällige Befunde als Hinweis auf das Vorliegen einer tiefinfiltrierenden Endometriose (Tabelle 5).

Patientinnen mit gastrointestinalen Symptomen in Form von Dyschezie oder Hämatochezie haben hierbei statistisch signifikant häufiger eine Koloskopie als präoperative Vorbereitung erhalten ( $p < 0,0001$ ). Signifikante Unterschiede in Bezug auf das

Vorliegen auffälliger, pathologischer Befunde finden sich zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht ( $p = 0,6811$ ).

	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>GI-Symptome n (%)</b>	<b>Keine GI-Symptome n (%)</b>	<b>p-Value</b>
<b>Gesamt</b>	455 (100.0)	158 (34.7)	297 (65.3)	
<b>Koloskopie</b>				<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
JA	156 (34.3)	78 (49.4)	78 (26.3)	
NEIN	299 (65.7)	80 (50.6)	219 (73.7)	
<b>Hinweis auf TIE</b>				<b><math>p = 0,6811</math></b>
JA	29 (18.6)	16 (20.5)	13 (16.7)	
NEIN	127 (81.4)	62 (79.5)	65 (83.3)	

**Tabelle 5:** Koloskopie und Befunde (Prozentangaben „Koloskopie“ bezogen auf Gesamtkollektiv [ $n = 455$ ], Prozentangaben „Hinweis auf TIE“ bezogen auf durchgeführte Koloskopien [ $n = 156$ ], GI – Gastrointestinal, TIE – tiefinfiltrierende Endometriose)

### Zystoskopie

Aufgrund eines Verdachts auf Beteiligung oder Infiltration der Harnblase erhielten 36/455 (7,9%) Patientinnen eine präoperative Zystoskopie (Tabelle 6).

Während bei Vorliegen urologischer Symptome in Form von Dysurie oder Hämaturie statistisch signifikant häufiger eine Zystoskopie durchgeführt wurde ( $p = 0,0038$ ), zeigten sich jedoch auch hier in Bezug auf pathologische Befunde keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,4834$ ).



	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>Uro-Symptome n (%)</b>	<b>Keine Uro-Symptome n (%)</b>	<b>p-Value</b>
<b>Patientinnen</b>	455 (100.0)	60 (13.2)	395 (86.8)	
<b>Zystoskopie</b>				<b>p = 0,0038</b>
JA	36 (7.9)	11 (18.3)	25 (6.3)	
NEIN	419 (92.1)	49 (81.7)	370 (93.7)	
<b>Hinweis auf TIE</b>				<b>p = 0,4834</b>
JA	16 (44.4)	6 (54.5)	10 (40.0)	
NEIN	20 (55.6)	5 (45.5)	15 (60.0)	

**Tabelle 6:** Zystoskopie und Befunde (Prozentangaben „Zystoskopie“ bezogen auf Gesamtkollektiv [n = 455], Prozentangaben „Hinweis auf TIE“ bezogen auf durchgeführte Zystoskopien [n = 36], Uro – Urologisch, TIE – tiefinfiltrierende Endometriose)

#### *Diagnostische Laparoskopie*

264/455 (58,0%) Patientinnen erhielten im Rahmen der präoperativen Diagnostik im Zeitraum von sechs Monaten vor der Index-Operation eine diagnostische Laparoskopie (Tabelle 7).

Die Indikation zur invasiven Diagnostik wurde signifikant häufiger gestellt, wenn die Diagnose einer Endometriose in der Vergangenheit noch nicht gesichert worden war ( $p < 0,0001$ , Tabelle 7). Intra- oder postoperative Komplikationen traten im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie bei keiner der Patientinnen auf.

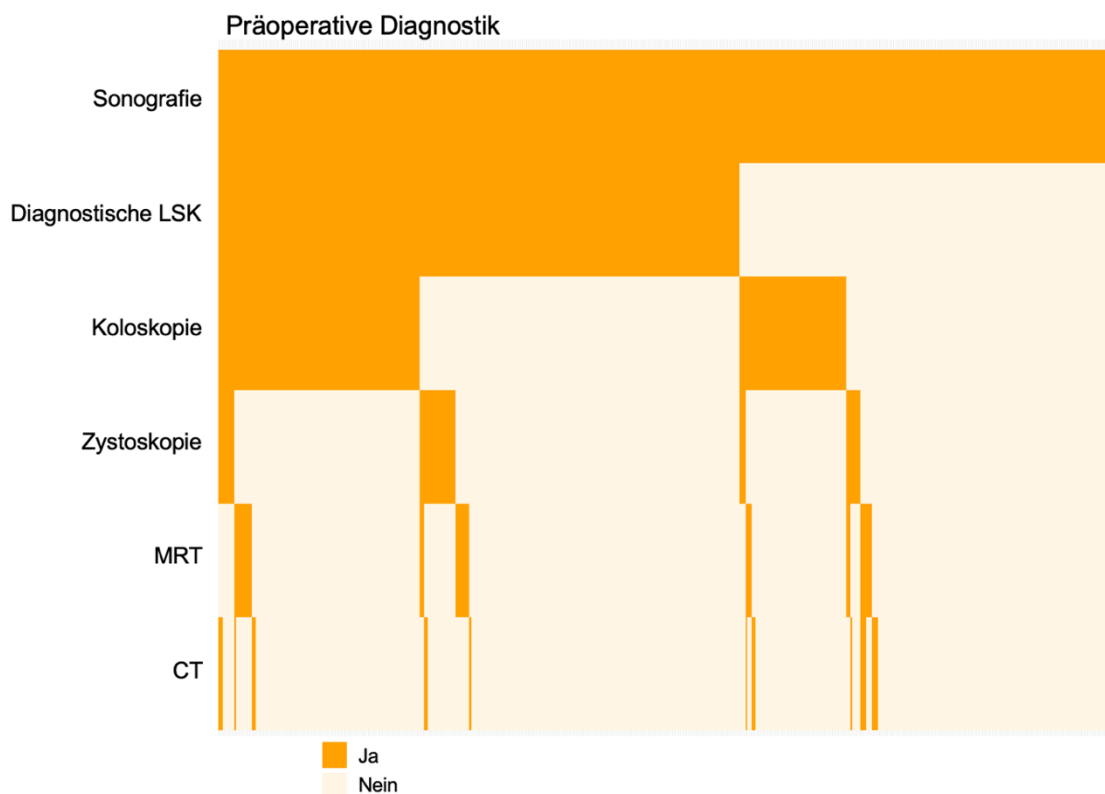
Insgesamt wurde während des diagnostischen Eingriffs in 121/264 (45,8%) Fällen eine Gewebeprobe zur histologischen Sicherung der Endometriose entnommen, wobei diese in 66,9% der Fälle bestätigt werden konnte.

18/264 (6,8%) Patientinnen erhielten zusätzlich zur diagnostischen Laparoskopie ergänzend eine Magnetresonanztomographie. Weitere 8/264 (3,0%) Patientinnen erhielten zur Erweiterung der Diagnostik zusätzlich eine Computertomographie (Abbildung 13).

	Gesamt n (%)	Diagnostische Laparoskopie n (%)	p-Value
<b>Patientinnen</b>	455/455 (100.0)	264/455 (58.0)	
<b>Endometriose in Anamnese</b>			<b>p &lt; 0,0001</b>
NEIN	212/455 (46.6)	154/212 (72.6)	
JA	226/455 (49.7)	107/226 (47.3)	
Unbekannt	17/455 (3.7)	3/17 (17.6)	

**Tabelle 7:** Diagnostische Laparoskopien und Endometrioseanamnese (Prozentangaben „Gesamt“ jeweils bezogen auf Gesamtkollektiv [n = 455], Prozentangaben „Diagnostische Laparoskopie“ jeweils bezogen auf Spalte „Gesamt“)

### Zusammenfassung präoperative Diagnostik



**Abb. 13:** Präoperative Diagnostik, Patientinnen auf X-Achse aufgetragen (n = 455), Daten entsprechend Tabellen 4 bis 7

### **3.5 Operative Parameter**

#### *Narkoseuntersuchung*

Für alle Patientinnen standen Daten zur Narkoseuntersuchung im Rahmen der Index-Operation zur Verfügung (n = 455, 100,0%, Tabelle 8).

Durch Inspektion und SpekulumEinstellung konnten bei insgesamt 78/455 (17,1%) Patientinnen auf Endometriose verdächtige Befunde erhoben werden. Die Hauptlokalisation stellte dabei die Fornix vaginae posterior dar. Weitere auffällige Befunde zeigten sich an der Portio (n = 4/455, 0,9%) sowie im Bereich des Vaginalstumpfes (n = 1/455, 0,2%). Neben den Befunden im Bereich des Genitales fielen in 3/455 (0,7%) Fällen Endometrioseherde im Bereich des Bauchnabels auf.

Im Rahmen der Palpation ergaben sich bei insgesamt 321/455 (70,5%) Patientinnen auffällige und auf eine tiefinfiltrierende Endometriose hinweisende Befunde. Die häufigsten Lokalisationen waren dabei in insgesamt 44,8% der Fälle das Septum rectovaginale sowie mit 22,0% die Ligamenta sacrouterina. Neben den beiden Hauptlokalisationen fanden sich zusätzlich vereinzelte Befunde im Bereich der Bauchwand (n = 5/455, 1,1%), des Bauchnabels (n = 3/455, 0,7%) und einer Pfannenstielnarbe (n = 3/455, 0,7%) bei Patientinnen im Zustand nach Sectio caesarea.

<b>Narkoseuntersuchung</b>	<b>n (%)</b>
<b>Inspektion</b>	
Normalbefund	377 (82.9)
Pathologische Befunde	
Fornix vaginae posterior	71 (15.6)
Portio	4 (0.9)
Vaginalstumpf	1 (0.2)
Bauchnabel	3 (0.7)
<b>Palpation</b>	
Normalbefund	134 (29.5)
Pathologische Befunde	
Septum rectovaginale	204 (44.8)
Ligamenta sacrouterina	100 (22.0)
Vagina	10 (2.2)
Bauchwand	5 (1.1)
Bauchnabel	3 (0.7)
Narbe	3 (0.7)

**Tabelle 8:** Befunde der Narkosuntersuchung im Rahmen der Index-Operation (alle Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv  $n = 455$ , Mehrfachnennungen möglich)

### Zugang

Für insgesamt 428/455 (94,1%) Operationen wurde als primärer Zugangsweg die Laparoskopie gewählt. Lediglich 21/455 (4,6%) Patientinnen erhielten eine primäre Laparotomie, wobei man sich hierbei in 90,5% der Fälle für einen Querschnitt entschied. Bezugnehmend auf die primär per Laparotomie durchgeführten Operationen lässt sich ein klarer Zusammenhang mit dem Operationszeitraum erkennen. 61,9% der Laparotomien wurden im Jahr 2005 durchgeführt.

Nach primär laparoskopischem Beginn der Operation fand in insgesamt 18/428 (4,2%) Fällen eine Konversion zur Laparotomie statt. 15/18 (83,3%) der Konversionen erfolgten dabei in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums von 2005 bis 2010. Als Grund für den Wechsel des Zugangswegs wurde in allen Fällen die Ausdehnung der endometriotischen Befunde genannt.

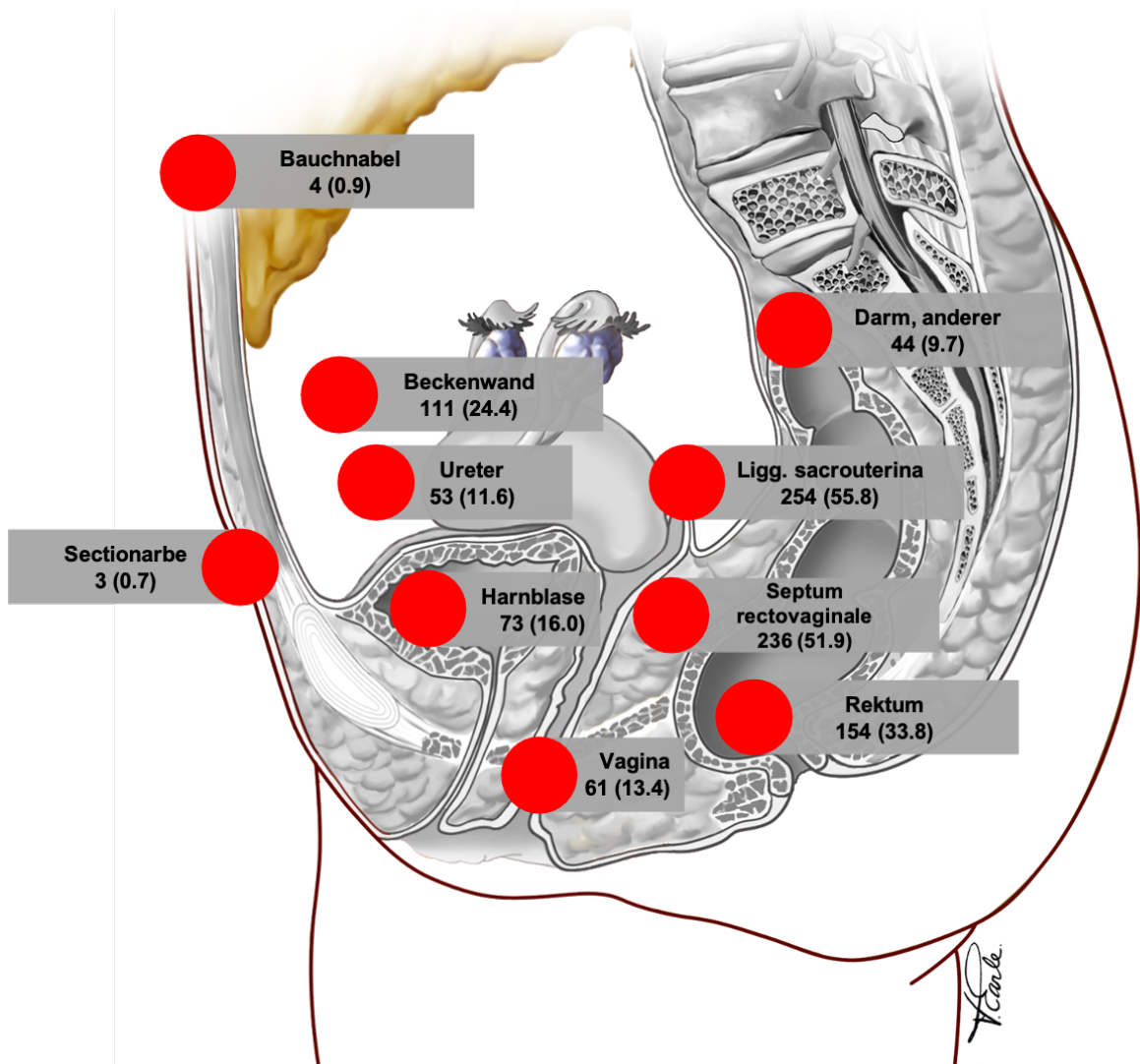
### *Intraoperative Befunde*

Die Anzahl von Herden tiefinfiltrierender Endometriose pro Patientin beläuft sich im Durchschnitt auf 1,98 Läsionen (min. 1, max. 7). Zusätzlich zu Läsionen tiefinfiltrierender Endometriose zeigten sich bei insgesamt 324/455 (71,2%) Patientinnen eine oberflächliche Endometriose des Peritoneums oder der Adnexe.

Die häufigste Lokalisation von Läsionen tiefinfiltrierender Endometriose ist mit 254/455 (55,8%) Fällen der Bereich der Ligamenta sacrouterina. Eine tiefinfiltrierende Endometriose im Bereich des Septum rectovaginale ging in 236/455 (51,9%) Fällen aus dem Operationsbericht hervor. Das Rektum war zudem in 154/455 (33,8%) Fällen von tiefinfiltrierenden Endometriose befallen. An anderen Lokalisationen fanden sich Läsionen mit Anteilen zwischen 24,4% (n = 111/455, Beckenwände), 16,4% (n = 73/455, Harnblase) und 11,6% (n = 53/455, Ureter) deutlich seltener (Abbildung 14).

Insgesamt fanden sich zudem in 7/455 (1,5%) Fällen Läsionen tiefinfiltrierender Endometriose außerhalb der Peritonealhöhle und außerhalb des Genitales. So wurde bei 4/455 (0,9%) Patientinnen eine Läsion im Bereich des Bauchnabels, sowie bei 3/455 (0,7%) weiteren Patientinnen jeweils eine Läsion im Bereich einer alten Operationsnarbe nach Sectio caesarea gefunden.

Bei 85,7% (n = 390/455) aller Patientinnen zeigten sich weitere auffällige Befunde im Rahmen der Index-Operation. Neben Zysten der Ovarien, die bei 146/455 (32,1%) der Patientinnen beschrieben wurden, fanden sich insbesondere Adhäsionen. Insgesamt wurden diese in 79,6% (n = 362/455) der Operationsberichte erwähnt, wobei sich die Adhäsionen in ihrer Maximalform im Sinne eines Frozen Pelvis bei 51/455 (11,2%) Patientinnen präsentierten.



**Abb. 14:** Schematische Darstellung der Lokalisationen von tiefinfiltrierenden Endometriose im untersuchten Kollektiv (n (%)), Prozentangaben bezogen auf Gesamtkollektiv (n = 455), Grafik modifiziert nach Praetorius et al. (Praetorius 2020)

Zur Beschreibung der intraoperativen Befunde der tiefinfiltrierenden Endometriose wurde in insgesamt 137/455 (30,1%) Fällen die ENZIAN-Klassifikation in ihrer ursprünglichen und damals gültigen Form von 2005 (Tuttlies, Keckstein et al. 2005) verwendet (Tabelle 9).

Als weiterer Score zur Beschreibung der intraoperativen Befunde kam in 171/455 (37,6%) Fällen der rASRM-Score zum Einsatz. Andere Scores, wie beispielsweise der Endometriosis Fertility Score wurden im untersuchten Kollektiv nicht verwendet.

<b>ENZIAN-Score</b>	<b>n (%)</b>
<b>Verfügbarkeit ENZIAN-Score</b>	<b>137 (30.1)</b>
<b>Septum rectovaginale, Vagina</b>	
A1	27 (19.7)
A2	42 (30.7)
A3	13 (9.5)
<b>Ligg. Sacrouterina, Parametrien, Beckenwand, Ureter extrinsisch</b>	
B1	38 (27.7)
B2	53 (38.7)
B3	19 (13.9)
<b>Rektum</b>	
C1	17 (12.4)
C2	18 (13.1)
C3	14 (10.2)
<b>Adenomyosis uteri</b>	
FA	47 (34.3)
<b>Harnblase</b>	
FB	15 (10.9)
<b>Darm, andere (Sigma, Coacum, Appendix, Ileum)</b>	
FI	10 (7.3)
<b>Ureter, intrinsisch</b>	
FU	2 (1.5)
<b>Andere Lokalisation</b>	
FO	11 (8.0)

**Tabelle 9:** ENZIAN-Score (Tuttlies, Keckstein et al. 2005) entsprechend Angaben im Operationsbericht (Prozentangaben ENZIAN-Gruppen jeweils bezogen auf Fälle mit verfügbarer ENZIAN-Klassifizierung [n = 137])

### *Operative Prozeduren*

Die häufigste in Ergänzung zur Endometrioseresektion erforderliche Prozedur stellte die uni- oder bilaterale Ureterolyse dar, die in 382/455 Fällen (84,0%, Tabelle 10) durchgeführt wurde. In ähnlicher Häufigkeit war die Durchführung einer Adhäsiolyse erforderlich (n = 356/455, 78,2%, Abbildung 15).

Weitere Operationsschritte aus dem primären Fachbereich der operativen Gynäkologie umfassen in absteigender Reihenfolge die Eröffnung der Vagina (Kolpotomie, n = 111/455, 24,4%), die Durchführung einer Hysterektomie (n = 51/455, 11,2%), einer uni- oder bilateralen Adnexektomie (n = 37/455, 8,1%) und einer Neurolyse des Nervus hypogastricus (n = 18/455, 4,0%).

Eingriffe am Gastrointestinaltrakt oder den ableitenden Harnwegen waren bei insgesamt 174/455 (38,2%) bzw. 75/455 (16,5%) der Patientinnen zur Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose erforderlich.

Bezugnehmend auf Eingriffe am Gastrointestinaltrakt waren am häufigsten ein Shaving (n = 77/455, 16,9%) und die Resektion ganzer Darmabschnitte (n = 48, 10,5%) notwendig. Im Falle einer Infiltration im Bereich der ableitenden Harnwege wurden insbesondere partielle Resektionen der Harnblase (n = 25/455, 5,5%) und des Ureters (n = 15/455, 3,3%) durchgeführt.



<b>Resektion tiefinfiltrierende Endometriose</b>	<b>n (%)</b>
<b>Prozeduren - operative Gynäkologie</b>	
Resektion TIE	455 (100.0)
Ureterolyse	382 (84.0)
Adhäsiolyse	356 (78.2)
Kolpotomie	111 (24.4)
Hysterektomie	51 (11.2)
Adnexektomie	37 (8.1)
Neurolyse Nervus hypogastricus	18 (4.0)
<b>Prozeduren - interdisziplinär</b>	
Shaving Darm	77 (16.9)
Diskoide Resektion Darm	20 (4.4)
Segmentresektion Darm/Anastomose	48 (10.5)
Ileostoma	6 (1.3)
Appendektomie	10 (2.2)
(Partielle) Resektion Ureter	15 (3.3)
(Partielle) Resektion Blase	25 (5.5)
Ureterozystoneostomie	10 (2.2)
Psoas-Hitch	2 (0.4)

**Tabelle 10:** Operative Prozeduren zur Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose (alle Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv [n = 455], Mehrfachnennung möglich)

### *Instrumente*

Zur Resektion der Endometrioseherde kamen in einem überwiegenden Teil der Operationen bipolare Instrumente zur Anwendung (n = 225/455, 49,5%). Daneben wurden ab dem Jahr 2008 bei 169/455 (37,1%) operativen Eingriffen ultraschall-basierte Instrumente genutzt. Während sie im Jahr 2008 bei 32,0% der Operationen zum Einsatz kamen, belief sich ihr Anteil 2015 bereits auf 50,7%.

Vereinzelt kamen weitere Instrumente verschiedenster Techniken zum Einsatz.

### *Adhäsionsprophylaxe*

Zur Vermeidung von postoperativen Adhäsionen erfolgte in 64,8% (n = 295/455) der Fälle die Applikation einer intraperitonealen Adhäsionsprophylaxe. In 96,3% (n = 284/295) der Fälle wurde hierfür Kochsalzlösung verwendet.

### *Interdisziplinäre Eingriffe*

Zur Durchführung von Eingriffen am Gastrointestinaltrakt oder Urogenitaltrakt wurde für 125/455 (27,5%) Operationen ein Konsiliararzt hinzugezogen (Abbildung 15). Am häufigsten erfolgte hierbei in 81,6% (n = 102/455) der Operationen eine Zusammenarbeit mit der Allgemeinchirurgie, in weiteren 12,0% (n = 15/455) mit der Urologie. Ein interdisziplinärer Eingriff unter Beteiligung beider genannter Fachdisziplinen wurde im untersuchten Kollektiv in 6,4% (n = 8/455) der Fälle durchgeführt.

### *Resektionsrate*

Bei 394/455 (86,6%) Patientinnen wurde die Endometriose vollständig reseziert (Abbildung 15). In den verbliebenen 61/455 (13,4%) Fällen wurde aus verschiedenen Gründen auf eine komplette Resektion der Endometriose bewusst verzichtet.

Hauptgrund für eine unvollständige Resektion war in 31/61 (50,8%) Fällen die Vermeidung eines ausgedehnten Darmeingriffs mit dem damit einhergehenden Risiko der meist passageren Anlage eines Anus praeter. Bei 8/61 (13,1%) Patientinnen wurde bei klinischer Beschwerdefreiheit auf eine vollständige Resektion der tiefinfiltrierenden Läsionen verzichtet. Bei weiteren 5/61 (8,2%) Patientinnen stand der Kinderwunsch im Vordergrund, weshalb der Eingriff zugunsten einer schnellen Realisierung des Schwangerschaftseintritts im Umfang beschränkt wurde.

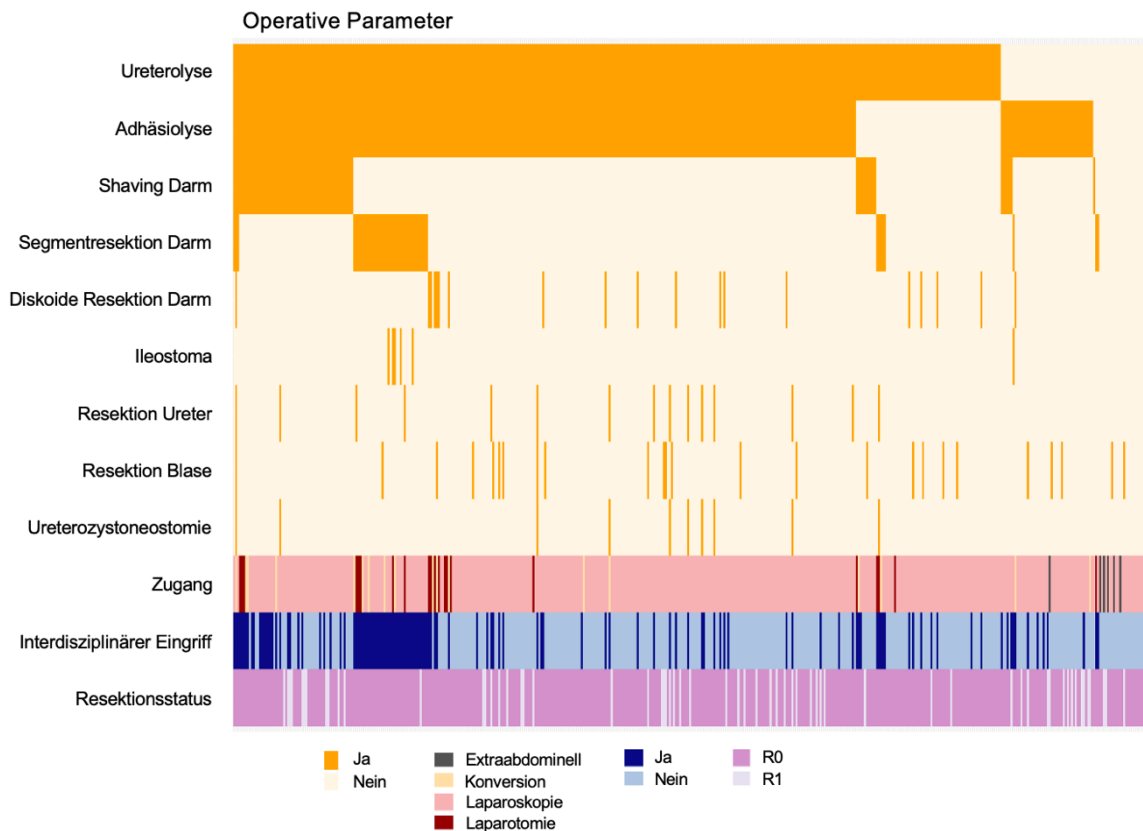
Zur Vermeidung einer iatrogenen Verletzung des Plexus hypogastricus und damit einhergehenden Miktionsstörungen wurde im Sinne einer nervenschonenden Präparation bei 5/61 (8,2%) Patientinnen auf eine vollständige Resektion der Endometriose verzichtet. Zudem wurden nach intensiver Risiko-Nutzen-Abwägung in 2/61 (3,3%) Fällen aufgrund einer massiven Infiltration der Beckenwand auf eine vollständige Endometriose-sanierung verzichtet.

Bezüglich der anatomischen Lokalisationen residueller Endometrioseherde entfällt die Mehrheit mit 28/61 (45,9%, Tabelle 11) auf das Rektum bzw. das Septum rectovaginale, darüber hinaus wurde sich insbesondere an den Ligamenta sacrouterina (n = 12/61, 19,7%), dem Kolonrahmen oder Dünndarm (n = 8/61, 13,1%) und im Bereich der Harnblase (n = 7/61, 11,5%) gegen eine vollständige Resektion entschieden.

Residuelle TIE	n (%)
<b>Residuen der TIE</b>	
Residuen der tiefinfiltrierenden Endometriose	61 (13.4)
Septum rectovaginale	14 (23.0)
Rektum	14 (23.0)
Ligamenta sacrouterina	12 (19.7)
Darm (ohne Rektum)	8 (13.1)
Blase	7 (11.5)
Beckenwand	4 (6.6)
Vagina	2 (3.3)
Andere Lokalisation	7 (11.5)

**Tabelle 11:** Lokalisation der Residuen der tiefinfiltrierenden Endometriose, vollständige Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose in 394/455 (86,6%) Fällen (TIE – tiefinfiltrierende Endometriose, Mehrfachnennung möglich)

## Zusammenfassung operative Parameter



**Abb. 15:** Operative Parameter Index-Operation, Patientinnen (n = 455) auf X-Achse aufgetragen, Daten entsprechend Tabellen 11-16

### Operations- und stationäre Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 156,12 Minuten (min. 21 Min., max. 752 Min.). Verschiedene Faktoren hatten dabei signifikanten Einfluss auf die Schnitt-Naht-Zeit, wie beispielsweise die Interdisziplinarität des Eingriffs. Während eine ausschließlich gynäkologisch durchgeführte Operation durchschnittliche 110,8 Minuten dauerte (min. 21 Min., max. 300 Min), erhöhte sich die Operationszeit bei Kooperation mit einer weiteren Fachdisziplin auf 265,2 Minuten (min. 80 Min., max. 664 Min.), bei Kooperation mit zwei weiteren Fachdisziplinen sogar auf 425,3 Minuten (min. 240 Min., max. 733 Min.,  $p < 0,0001$ , Tabelle 12).

	n (%)	Operationsdauer Mittelwert [Minuten] (SD, Min – Max)	p-Value
<b>Gesamt</b>	455 (100.0)	156.12 (103.7, 21 - 752)	
<b>Interdisziplinärer Eingriff</b>			<b>p &lt; 0,0001</b>
Gynäkologie	330 (72.5)	110.8 (46.0, 21 – 300)	
+ 1 weitere Fachdisziplin	117 (25.7)	265.2 (103.5, 80 – 752)	
+ 2 weitere Fachdisziplinen	8 (1.8)	425.3 (202.5, 240 – 733)	

**Tabelle 12:** Operationsdauer in Minuten (alle Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv n = 455, SD – Standardabweichung)

Mit Ausnahme von 11/455 (2,4%) Patientinnen wurde die operative Endometrioseresektion im Rahmen eines stationären Klinikaufenthalts durchgeführt. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 5,37 Tage (min. 1, max. 43,). Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation mit der Hinzuziehung weiterer Fachdisziplinen. Während der stationäre Aufenthalt von Patientinnen nach rein gynäkologischen Eingriffen 3,87 Tagen betrug, verlängerte er sich nach intraoperativer Kooperation mit einer weiteren Fachdisziplin auf 8,9 Tage bzw. zwei weiteren Fachdisziplinen bis auf 14,3 Tage (p < 0,0001, Tabelle 13).

Die durchschnittliche Verweildauer von Fällen mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen betrug 10,62 Tage (min. 1, max. 43, p < 0,0001).

	n (%)	Dauer stationärer Aufenthalt Mittelwert [Tage] (SD, Min – Max)	p-Value
<b>Stationäre Behandlungen</b>	444 (97.6)	5.37 (4.4, 1 – 43)	
<b>Interdisziplinärer Eingriff</b>			<b>p &lt; 0,0001</b>
Gynäkologie	319 (71.8)	3.87 (2.6, 1 - 23)	
+ 1 weitere Fachdisziplin	117 (26.4)	8.9 (5.4, 2 - 43)	
+ 2 weitere Fachdisziplinen	8 (1.8)	14.3 (7.3, 6 - 27)	

**Tabelle 13:** Dauer stationärer Aufenthalt in Tagen (Prozentangaben jeweils bezogen auf stationäre Behandlungen n = 444, SD – Standardabweichung)

### 3.6 Komplikationen

#### *Intraoperative Komplikationen*

Intraoperative Komplikationen traten bei 2/455 (0,4%, Tabelle 14) Patientinnen auf. Bei einer Patientin kam es zur iatrogenen Verletzung des Colons, die nach Hinzuziehen der Allgemeinchirurgie mittels Naht versorgt wurde. Auch bei der zweiten Patientin kam es zu einer iatrogenen Verletzung des Darmes. Zusätzlich bestand aufgrund eines ausgeprägten, intraoperativen Blutverlusts mit einem Abfall des Hämoglobins auf 5,7 g/dl die Notwendigkeit einer Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei beiden Patientinnen komplikationslos.

#### *Postoperative Komplikationen*

Insgesamt traten bei 50/455 (11,0%) Patientinnen innerhalb der ersten sechs Monaten nach Index-Operation postoperative Komplikationen auf (Tabelle 14). Entsprechend der Klassifikation nach Clavien und Dindo (Dindo, Demartines et al. 2004) präsentierten sich insbesondere Komplikationen zweiten Grades (n = 19/50, 38,0%). Eine Wiederaufnahme zur stationären Therapie war in 14/50 (28,0%) Fällen mit postoperativer Komplikation notwendig.

Mit 44,0% war eine postoperative Infektion die häufigste therapiebedürftige Komplikation. Besonders oft war hierbei der Harntrakt betroffen (n = 14/50, 28,0%). Postoperatives Fieber trat zudem in 6/50 (12,0%) Fällen auf. Neben 1/50 (2,0%) infizierten Operationswunde mit daraus resultierender Wundheilungsstörung kam es in 2/50 (4,0%) weiteren Fällen postoperativ zu pelvinen Abszessen, die chirurgisch entlastet werden mussten. Alle Patientinnen mit postoperativer Infektion erhielten eine antibiotische Therapie. Die Ausbildung eines postoperativen Hämatoms mit daraus resultierendem Abfall des Hämoglobins zeigte sich im Falle von 4/50 (8,0%) Patientinnen als Grund für eine Wiedervorstellung. Es erfolgte in allen Fällen eine operative Revision.

19/50 (38,0%) Patientinnen litten postoperativ unter funktionellen Beschwerden im Bereich des Harntraktes. So kam es in 7/50 (14,0%) Fällen zu Blasenentleerungsstörungen, in deren Folge sich 1/50 (2,0%) Patientin selbst katheterisieren musste. Während sich 3/50 (6,0%) Patientinnen aufgrund eines postoperativen Harnstaus einer erneuten Operation unterziehen mussten, war eine chirurgische Revision in 2/50 (4,0%) Fällen aufgrund einer Läsion der Harnblase notwendig.

Nach Darmeingriffen war eine signifikant höhere Komplikationsrate zu verzeichnen (n = 27/174, 15,5% vs. n = 23/281 8,2% ohne Darmeingriff, p = 0,0201, Tabelle 15). Hierbei

zeigt sich im Vergleich zur Endometrioseresektion mittels Shaving oder diskoider Resektion eine Häufung postoperativer Komplikationen nach Segmentresektionen des Darmes (n = 13/97, 13,4% versus n = 15/48, 31,3%, p = 0,0140). Die operative Revision einer Anastomoseninsuffizienz war in 3/48 (6,3%) Fällen erforderlich, bei zwei Patientinnen wurde in diesem Kontext ein protektives Ileostoma angelegt.

Die Durchführung einer Kolpotomie war ebenfalls statistisch signifikant mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert (n = 25/111, 21,6% versus n = 25/313, 7,4% ohne Kolpotomie). Nahtdehiszenzen im Bereich der Scheide oder recto- bzw. vesicovaginale Fisteln traten ausschließlich nach Kolpotomie bei lediglich 1/111 (0,9%) bzw. 3/111 (2,7%) Patientinnen auf.

<b>Postoperative Komplikationen</b>	<b>50 (100.0)</b>
Harnwegsinfektion	14 (28.0)
Blasenentleerungsstörung	7 (14.0)
Fieber	6 (12.0)
Abszess, pelvin	2 (4.0)
Hämatom	4 (8.0)
Miktionsprobleme	4 (8.0)
Harnstau	4 (8.0)
Anastomoseninsuffizienz nach Darmresektion	3 (6.0)
Fistel (recto-/vesikovaginal)	3 (6.0)
Läsion Harnblase	2 (4.0)
Läsion Ureter	2 (4.0)
Stenose Anastomose nach Darmresektion	1 (2.0)
Insuffizienz Naht Kolpotomie	1 (2.0)
Wundinfektion	1 (2.0)
<b>Klassifikation nach Clavien-Dindo</b>	
Grad I	15 (30.0)
Grad II	19 (38.0)
Grad IIIa	2 (4.0)
Grad IIIb	14 (28.0)
Grad IV	0 (0.0)
Grad V	0 (0.0)

**Tabelle 14:** Komplikationen (Mehrfachnennungen möglich, Prozentangaben bezogen auf n = 50 Komplikationen), Klassifikation nach Clavien-Dindo entsprechend Dindo et al. (Dindo, Demartines et al. 2004)

	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>Keine postop. Komplikationen n (%)</b>	<b>Postop. Kom- plikationen n (%)</b>	<b>p-Value</b>
<b>Eingriff am Darm</b>				<b>p = 0,0201</b>
JA	174 (38.2)	147 (84.5)	27 (15.5)	
NEIN	281 (61.8)	258 (91.8)	23 (8.2)	
<b>Darmresektion</b>				<b>p = 0,0140</b>
Diskoid/Shaving	97 (21.3)	84 (86.6)	13 (13.4)	
Segmentresektion	48 (10.5)	33 (68.7)	15 (31.3)	
<b>Kolpotomie</b>				<b>p &lt; 0,0001</b>
JA	111 (24.4)	91 (78.4)	25 (21.6)	
NEIN	344 (75.6)	313 (92.6)	25 (7.4)	

**Tabelle 15:** Postoperative Komplikationen nach Darmeingriffen und Kolpotomie (Prozentangaben „Gesamt“ bezogen auf Gesamtkollektiv n = 455, Prozentangaben „Keine postop. Komplikationen“ und „Postop. Komplikationen“ jeweils bezogen auf „Gesamt“, postop. – postoperativ)

### 3.7 Histopathologischer Befund

Von den 455 im Beobachtungszeitraum operierten Patientinnen wurden insgesamt 1615 Präparate zur histopathologischen Begutachtung eingesendet, somit durchschnittlich 3,55 Proben pro Patientin (Min. 1, Max. 13). Insgesamt 76,5% (n = 1235/1615) aller Präparate enthielten endometriotisches Gewebe, wobei Endometriose entsprechend der Einschlusskriterien bei jeder Patientin in mindestens einer Probe histologisch gesichert werden konnte.

Bei 184/455 (40,4%) Patientinnen wurde im histopathologischen Befund explizit die Infiltration subperitonealer Strukturen oder viszeraler Organe und damit das Vorliegen der tiefinfiltrierenden Form der Endometriose beschrieben. Von einer Infiltration betroffene Strukturen waren dabei insbesondere der Darm (n = 85/184, 46,2%), die Vagina (n = 41/184, 22,3%), die Muskulatur und das Bindegewebe des kleinen Beckens (n = 40/184, 21,7%), sowie die Harnblase (n = 36/184, 19,6%). Extraabdominelle Manifestationen zeigten sich im Bereich des Nabels (n = 4/184, 1,1%).

Im Falle von 271/455 (59,6%) Patientinnen war dem pathologischen Befund kein unmittelbarer Hinweis auf eine Infiltration der Endometriose zu entnehmen. Der Einschluss dieser Fälle in das Studienkollektiv beruht somit auf den Kriterien klinischer Befund oder operative Prozeduren.



### **3.8 Histopathologische Zweitbegutachtung**

Mittels Zufallsgenerator wurden 17/271 (6,3%) Fälle aus der Gruppe von Patientinnen ohne histopathologische Diagnose einer tiefinfiltrierenden Endometriose für eine histopathologische Zweitbegutachtung ausgewählt. Im Gegensatz zur Erstbefundung konnten im Rahmen der referenzpathologischen Zweitbegutachtung bei 14/17 (82,4%) Patientinnen die tiefinfiltrierende Form der Erkrankung gesichert werden. Lediglich bei 3/17 (17,6%) Patientinnen konnte anhand der verfügbaren Gewebeschnitte auch im Rahmen der referenzpathologischen Zweitbegutachtung abschließend keine tiefinfiltrierende Endometriose histopathologisch gesichert werden. Entsprechend der oben beschriebenen Einschlusskriterien verblieben diese Patientinnen dennoch im Kollektiv und wurden in die weitere Auswertung eingeschlossen.

## **4 Diskussion**

Endometriose im Allgemeinen sorgt nicht nur bei Patientinnen, deren persönlichem Umfeld und behandelnden Ärztinnen und Ärzten für besondere Herausforderungen, sondern stellt auch für das Gesundheitssystem mit Kosten fast 10.000€ pro Jahr und Patientin eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung dar (Simoens, Dunselman et al. 2012). Gleichzeitig sind viele Fragen, insbesondere in Bezug auf die spezielle Form der tiefinfiltrierenden Endometriose weiterhin ungeklärt. Schon bei der Definition der Erkrankung konnte bis zum heutigen Zeitpunkt keine allgemein anerkannten und belastbaren Kriterien festgelegt werden.

Ebenso bleibt auch die Pathogenese weiterhin nicht abschließend verstanden und ist Gegenstand zahlreicher Publikationen. Im Fachpublikum herrscht große Einigkeit über den anhaltend hohen Forschungsbedarf, der sich letztendlich jedoch auf die in vielen Fällen weiterhin nicht adäquat therapierten klinischen Beschwerden gründet. Darüber hinaus rücken aktuelle Veröffentlichungen, in denen spezielle Formen der Endometriose als eine Form der Präkanzerose beschrieben werden, die Erkrankung in ein neues Licht (Borgfeldt and Andolf 2004, Pearce, Templeman et al. 2012, Hermens, van Altena et al. 2020, Králíčková, Laganà et al. 2020) und unterstreichen den großen Bedarf an Forschung auf dem Gebiet der Endometriose

Im Mittelpunkt aller Forschungsbemühungen sollten jedoch stets die Patientinnen und die für sie durch die Erkrankung entstehenden Probleme stehen. Rolla schreibt dazu

*„The pain-ridden young woman who wanders from one doctor’s office to another, and then another, with no answers to her plight, should be the main subject of concern to those interested in endometriosis. [...]*

*[...] the disease probably starts at birth and could even be present at menopause. Pain usually starts at adolescence. At that age, girls skip school during menstrual periods in the most severe cases. Many of those who experience less pain are confronted with unexpected infertility later in life.*

*It is not just her. It is her family, her partner, and her daughter and sons who are confronted by the distress and disorientation linked to endometriosis.” (Rolla 2019)*

Sämtliche Forschungsbemühungen zielen letztendlich auf ein besseres Verständnis der Erkrankung und damit Linderung der oftmals relevanten klinischen Beschwerdesymptomatik. Gleichzeitig wird hierdurch auch das Bewusstsein für die Erkrankung im Allgemeinen gestärkt.

Die in vielen Fällen nicht nur von der Gesellschaft, sondern auch von medizinischem Fachpersonal und der Patientin selbst häufig als „verstärkte Regelschmerzen“ angesehene Symptomatik, darf aus Sicht der schmerzgeplagten Endometriosepatientin in keinster Weise verharmlost werden und sollte stets auf eine möglicherweise zu Grunde liegende endometriotische Erkrankung abgeklärt werden.

In diesem Zusammenhang stellt die tiefinfiltrierende Endometriose eine besondere, oftmals mit ausgeprägten Beschwerden einhergehende Form der Erkrankung dar. Das Ziel dieser Arbeit war, die mit dieser Form der Erkrankung einhergehenden Herausforderungen und Anforderungen an Diagnostik und operative Therapie im Kollektiv eines großen Endometriosezentrums zu analysieren und zu beschreiben. Es sollten neue Erkenntnisse gewonnen werden, die einen Gewinn in der Beratung und Behandlung der Patientinnen darstellen und zu einer Optimierung in der Versorgung beitragen können.

#### **4.1 Studienkollektiv**

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden alle im Zeitraum von 2005 bis 2015 aufgrund einer tiefinfiltrierenden Endometriose an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelten Patientinnen analysiert. Zur Etablierung des Studienkollektivs war zunächst ein zeitaufwändiger, zweistufiger Prozess erforderlich. Um eine möglichst lückenlose Erfassung aller Patientinnen zu gewährleisten, wurden hierfür verschiedene Datenquellen herangezogen.

Die Abfrage verschiedener Register hat sich hierbei als sehr sinnvoll erwiesen. Hätte man auf die parallele Abfrage von Pathologiebefunden und OPS-Codes verzichtet und sich lediglich auf eine der beiden Datenquellen verlassen, wären jeweils etwa 20% des Studienkollektivs nicht identifiziert worden. Das Kollektiv wäre also um 80 beziehungsweise 90 Patientinnen kleiner gewesen (vgl. Abbildung 10).

Als erste wichtige Schlussfolgerung dieser Dissertation bleibt damit festzuhalten, dass insbesondere im Rahmen retrospektiver Untersuchungen ein aufwändiger Screeningprozess unter Einbezug aller zur Verfügung stehenden Quellen durchaus empfehlenswert ist.

Wären hingegen die Empfehlungen der AWMF-Leitlinie „Endometriose“ und der Stiftung Endometrioseforschung zur Anwendung des ENZIAN-Scores im klinischen Alltag bereits zu Beginn des Erhebungszeitraumes konsequent umgesetzt worden, hätte auf die umständliche und zeitaufwändige Abfrage verschiedener Datenquellen möglicherweise verzichtet werden können. Am Beispiel dieser retrospektiven Datenerhebung mit teilweise lückenhafter Verfügbarkeit von klinischen Daten wird die Bedeutung einer guten Dokumentation erkrankungsspezifischer Daten sehr deutlich. Retrospektiv lassen sich die Ursachen einer unvollständigen Dokumentation oder inkonsistenten Anwendung von Klassifikationssystemen nicht mehr sicher nachvollziehen. Insbesondere in Bezug auf die geringe Nutzung des ENZIAN-Scores scheint ein fehlendes Bewusstsein für die zu dieser Zeit neuen Klassifikationssysteme am wahrscheinlichsten.

Für zukünftige und insbesondere prospektive Studienansätze stellt die Etablierung eines speziellen Registers zur systematischen Erfassung aller Patientinnen mit einer tiefenfiltrierenden Endometriose und entsprechenden erkrankungsspezifischen Daten im klinischen Alltag eine wichtige Erweiterung des bisherigen Datenmanagements dar. In Anbetracht des großen Forschungsbedarfs scheint die Schaffung einer möglicherweise einrichtungsübergreifenden Infrastruktur zur Identifikation und Erfassung entsprechender Patientinnenkollektive zwingend erforderlich. Beispielhaft haben Burghaus et al. (Burghaus, Fehm et al. 2016) hierfür mit dem International Endometriosis Evaluation Program (IEEP) ein Dokumentationssystem entwickelt, das durch eine systematische Erfassung klinischer Daten weitere Forschung vereinfachen soll. Über eine server-basierte Webanwendung steht allen teilnehmenden Zentren ein elektronisches Case Report Form (eCRF) zur Verfügung, wodurch vorab definierte, endometriose-spezifische Daten abgefragt und zusammengetragen werden. Als Vorbild für die standardisierte Erfassung entsprechender Patientinnen könnte darüber hinaus die im klinischen Alltag fest

verankerte Erfassung onkologischer Patientinnen mit Dokumentation ihrer klinischen Daten und Verläufe dienen.

Mit insgesamt 455 Patientinnen stand für die Arbeit ein vergleichsweise großes Studienkollektiv zur Verfügung. Die Patientinnencharakteristika sind hierbei mit aus der Literatur zu entnehmenden Daten vergleichbar, wodurch die repräsentative Auswahl des Studienkollektivs unterstrichen wird. Auch wenn das mediane Alter der Patientinnen mit 34 Jahren überraschenderweise relativ hoch erscheint, decken sich die Ergebnisse unter anderem mit den Untersuchungen von Gordts et al. (Gordts, Koninckx et al. 2017).

Auch die Verteilung der intraoperativen Befunde (vgl. Abbildung 14) zeigt sich vergleichbar mit anderen Studien, wie sie zum Beispiel von Bazot et al. (Bazot, Lafont et al. 2009) zusammengefasst werden. Lediglich der Anteil an Läsionen tiefinfiltrierender Endometriose im Bereich des Septum rectovaginale ist im vorliegenden Kollektiv mit etwas über 50% höher als in vergleichbaren Studien. Aufgrund der engen anatomischen Beziehungen von Rektum, Vagina und Bindegewebe im Septum rectovaginale ist jedoch fraglich, inwieweit diese Differenz auf Unterschiede in der Definition des anatomischen Raums zurückzuführen ist.

#### **4.2 Präoperatives Management der tiefinfiltrierenden Endometriose**

Angesichts einer mitunter erheblichen Komplexität der operativen Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose und damit einhergehender möglicher Komplikationen, kommt dem präoperativen Management eine tragende Rolle zu. Fachliche Expertise und klinische Erfahrung sind dabei die unabdingbaren Voraussetzungen für eine zielführende präoperative Diagnostik. In diesem Kontext kommt dem zertifizierten Endometriosezentrum eine besondere Rolle zu. Obgleich bei der tiefinfiltrierenden Endometriose im Vergleich zu onkologischen Erkrankungen keine unmittelbare Lebensgefahr besteht, können aus den Strukturen gynäkoonkologischer Zentren auch für das prä- und perioperative Management der Endometriose viele gut etablierte Standards, wie zum Beispiel strukturierte Staging-Untersuchungen oder interdisziplinäre, präoperative Fallvorstellungen, wie sie beispielsweise an der Universitätsfrauenklinik Tübingen stattfinden, abgeleitet werden.

Auch wenn aktuell zunehmend bildgebende Verfahren in der Diagnostik der tiefinfiltrierenden Endometriose propagiert werden und ubiquitär verfügbar sind (Menakaya, Rombauts et al. 2016), stellt die sorgfältige gynäkologische Untersuchung durch den

erfahrenen, operativ tätigen Gynäkologen gefolgt von einer Laparoskopie mit histologischer Sicherung der Erkrankung nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der tiefinfiltrierenden Endometriose dar (Falcone and Flyckt 2018, Rolla 2019).

In vielen Fällen muss daher zusammen mit der Patientin abgewogen werden, ob im Sinne einer optimalen Operationsplanung der eigentlichen Endometriosesanierung eine diagnostische Laparoskopie unter Berücksichtigung aller Risiken vorangestellt werden soll. Im Kollektiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurde in 58% der Fälle ein solches, zweizeitiges Vorgehen gewählt, wobei keine Vergleichszahlen anderer deutscher Endometriosezentren zur Verfügung stehen. Kritiker dieses Verfahrens verweisen insbesondere auf das zusätzliche Narkose- und Operationsrisiko und propagieren stattdessen die Durchführung einer ausführlichen, nicht-invasiven Diagnostik mittels transvaginaler Sonographie und Magnetresonanztomografie (MRT). Insbesondere seit Verbesserung der Qualität der MRT wird die Rolle eines invasiven, rein diagnostischen Eingriffs daher kritisch hinterfragt. Verschiedene Studien bescheinigen der MRT in Bezug auf Detektion tiefinfiltrierender Endometriose eine hohe Sensitivität und Spezifität (Menakaya, Rombauts et al. 2016). Burla et al. (Burla, Scheiner et al. 2020) empfehlen sogar die Anwendung des ENZIAN-Scores auch zur Klassifizierung von MRT-Befunden. In einer Studie von Thomassin-Naggara et al. (Thomassin-Naggara, Lamrabet et al. 2020) konnte darüber hinaus die Korrelation von ENZIAN-Score und postoperativen Komplikationen auch für MRT-Befunde bestätigt werden.

Der Einsatz von bildgebender Diagnostik wie MRT und CT scheint mit jeweils deutlich unter 10% im untersuchten Kollektiv eher gering. Dies ist insbesondere mit dem gewählten Zeitraum (2005-2015) zu begründen. Erste belastbare Untersuchungen zur Anwendung, zum Nutzen und zur Korrelation mit intraoperativen Befunden verschiedener apparativer Diagnostika wurden gegen Ende des Beobachtungszeitraums publiziert, weshalb MRT und CT zur Diagnostik der tiefinfiltrierenden Endometriose erst in den darauffolgenden Jahren Anwendung fanden.

Auch wenn MRT, Sonografie und klinische Untersuchung wichtige Hinweise über das Ausmaß der Erkrankung liefern können, so bleiben zentrale Aspekte der direkten Inspektion des Situs außen vor. Erst die diagnostische Laparoskopie bietet dem Operateur die Möglichkeit, Indurationen zu ertasten, Adhäsionen zwischen anatomischen Strukturen zu beurteilen und auf Verschieblichkeit gegenüber anderen Strukturen zu prüfen. Durch die unmittelbare Beurteilung des Situs wird eine realistische Einschätzung der zu erwartenden operativen Komplexität möglich. In ihrer Übersichtsarbeit zur chirurgischen

Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose merken Keckstein et al. (Keckstein, Becker et al. 2020) zudem an, dass Läsionen kleiner als fünf Millimeter nur eingeschränkt in der MRT detektiert werden können.

Das vielfach von Autoren angeführte und ausführlich diskutierte, vermeidbare Risiko einer zweifachen Narkose und Operation konnte durch diese Arbeit entkräftet werden. So kam es bei keinem der 264 diagnostischen Eingriffe zu intra- oder postoperativen Komplikationen. Auch wenn jeder operative Eingriff ein Risiko für die Patientin darstellt, so scheint es in diesem Kontext vertretbar gering und kann unter Berücksichtigung der Vorteile dieser invasiven Diagnostik akzeptiert werden.

Die verschiedenen Befunde der präoperativen Diagnostik, insbesondere die der diagnostischen Laparoskopie, bieten dem behandelnden Arzt eine fundierte Grundlage zur Entwicklung und Beurteilung verschiedener Therapieoptionen im gemeinsamen Gespräch mit der Patientin. Vor allem eine realistische Einschätzung über die Notwendigkeit eines Eingriffs am Darm mit einem, wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte, daraus resultierenden, signifikanten Anstieg postoperativer Komplikationen, spielt hierbei eine maßgebliche Rolle. Ein fundiertes, individuelles Therapiekonzept, wie es auch Keckstein et al. (Keckstein, Becker et al. 2020) fordern, kann nur bei Kenntnis aller Befunde und ihrer Bedeutung für die Therapie, sowie durch das Einbeziehen der Wünsche und Erwartungen der Patientin etabliert werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt wird nach Abgleich der präoperativ zum Einsatz gebrachten diagnostischen Verfahren mit der späteren Operationsdauer und der Anzahl der operativen Prozeduren sichtbar. So konnte für das Kollektiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Umfang der präoperativen Diagnostik, operativer Komplexität und postoperativer Komplikationen gezeigt werden. Für den behandelnden Arzt können sich so bereits zu einem frühen Zeitpunkt wichtige Erkenntnisse ergeben.

Als positiver Nebeneffekt ermöglicht ein zweizeitiges Vorgehen eine exakte Planung von Eingriffen zur Endometriosesanierung und damit einen effizienten und ressourcenschonenden Umgang mit knappen Operationskapazitäten.

Durch die im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie erhobenen Befunde kann die jeweils erwartete Operationsdauer realistisch eingeschätzt werden. Operationspläne können so präzise geplant und die verfügbaren Kapazitäten sinnvoll eingesetzt werden. Von einer solch stringenten Operationsplanung profitieren nicht zuletzt auch andere Patientinnen, die in Folge weniger häufig erforderlicher Operationsverschiebungen deutlich zügiger eine operative Therapie erhalten können.

### 4.3 Operative Therapie

Für ein optimales Therapieergebnis muss sich die Operateurin bzw. der Operateur im Rahmen der Operationsplanung intensiv mit der Patientin und der jeweiligen Befundkonstellation auseinandersetzen. Insbesondere die Radikalität muss unter spezieller Berücksichtigung des individuellen Patientinnenwunsches sehr genau abgewogen werden. Während bei vergleichbar komplexen, onkologischen Eingriffen alleinig die Komplettresektion des Tumors als relevantes Therapieziel angestrebt wird, müssen bei der operativen Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose viele weitere Faktoren berücksichtigt werden. Aufgrund des gutartigen Charakters der Erkrankung kommt der Vermeidung postoperativer Komplikationen und einer dadurch möglicherweise verminderten Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu. Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv wurde in 13,4% aller Fälle auf eine Komplettresektion verzichtet. Wesentliche Gründe hierfür waren neben einer Minimierung des Operationsrisikos insbesondere die Berücksichtigung des individuellen Patientinnenwunsches. Nicht zuletzt muss die Operateurin bzw. der Operateur kritisch hinterfragen, inwieweit durch die Resektion entsprechender Läsionen ein Benefit in Form einer Symptomreduktion für die Patientin erreicht werden kann.

Hinsichtlich des operativen Zugangswegs unterstreichen die Ergebnisse die Aussagen in der Literatur eines überwiegend laparoskopischen Verfahrens. Dennoch scheint der Anteil an primär laparotomierten Patientinnen in unserem Kollektiv mit 4,6% im Vergleich zu Angaben in der Literatur hoch. Hier finden sich Werte um etwa 2,0% für einen primär offenen Zugangsweg (Kondo, Bourdel et al. 2011). Auch die Konversionsrate von einem laparoskopischen zu einem offen-chirurgischen Zugang zeigt sich mit 4,2% im Vergleich zu beispielsweise Kondo et al. (Kondo, Bourdel et al. 2011), die die Rate mit 2,3% angeben, etwas höher. Bei näherer Betrachtung wird jedoch deutlich, dass insgesamt 61,9% der primären Laparotomien im Jahr 2005, also zu Beginn des Beobachtungszeitraums durchgeführt wurden. Zu diesem Zeitpunkt war die Expertise zur Durchführung von sehr anspruchsvollen Laparoskopien aufgrund von personellen und technischen Entwicklungen im Allgemeinen noch nicht auf dem Niveau der folgenden Jahre, weshalb deutlich häufiger ein primär offen-chirurgischer Zugangsweg gewählt worden ist. Auch die beschriebenen Konversionen von einem minimal-invasiven zu einem offenen Vorgehen erfolgten im untersuchten Kollektiv insbesondere in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums (83,3% aller Konversionen in den ersten fünf Beobachtungsjahren), was die Argumentation unterstreicht. Insgesamt profitieren von dieser Entwicklung insbesondere die Patientinnen, da das minimal-invasive Vorgehen nicht nur in Bezug auf

postoperative Schmerzen dem offenen Vorgehen gegenüber klar überlegen ist (Darai, Lesieur et al. 2011, Shigemi, Matsui et al. 2019, Carlson, Batra et al. 2021).

Wie Kondo et al. (Kondo, Bourdel et al. 2013) in ihrer Anleitung zur operativen Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose beschreiben, wird die mögliche Komplexität eines solchen Eingriffs auch in dieser Arbeit ersichtlich. Deutlich wird dies nicht nur durch einen hohen Anteil an komplexen Prozeduren wie Ureterolyse oder Neurolyse des Nervus hypogastricus, sondern insbesondere auch durch die Anzahl multimodaler Prozeduren, die bei fast der Hälfte aller Operationen zur Anwendung kamen.

Weiteres Indiz für die Komplexität der operativen Therapie tiefinfiltrierender Endometriose ist die Zahl interdisziplinärer Eingriffe. Mehr als ein Viertel aller Operationen im untersuchten Zeitraum wurden in Zusammenarbeit mit den Disziplinen Allgemeinchirurgie und/oder Urologie durchgeführt. Die vorliegende Arbeit bestärkt damit die Aussagen der deutschen Leitlinie, dass eine erfolgreiche operative Therapie nur in einem erfahrenen, interdisziplinären Team gelingen kann (Ulrich, Buchweitz et al. 2014). Aufgrund der vorherrschenden Erfahrung mit der Erkrankung und dem Bewusstsein für die Symptome der Patientinnen betonen Keckstein et al. (Keckstein, Becker et al. 2020) in diesem Zusammenhang trotz aller Interdisziplinarität zurecht die Bedeutung der Gynäkologie in der operativen Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose.

Die Anforderung an die operative Expertise spiegelt sich auch in der nach Schwierigkeitsgrad vorgenommenen Einteilung laparoskopischer Prozeduren durch die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie (AGE) wider. Eingriffe zur Sanierung tiefinfiltrierender Endometriose werden in Abhängigkeit des ENZIAN-Scores in die höchsten Schwierigkeitsgrade eingruppiert und damit onkologischen Eingriffen gleichgesetzt. (Endoskopie 2021).

Ein Maß für die Qualität der operativen Therapie ist die Rate an postoperativen Komplikationen, die im untersuchten Kollektiv 11,0% betrug. Dies deckt sich dabei mit Angaben in der Literatur (Kondo, Bourdel et al. 2011). Wie unter anderem Berlanda et al. (Berlanda, Somigliana et al. 2017) in ihrer Übersichtsarbeit beschreiben, zeigen auch die hier vorgestellten Daten eine höhere Komplikationsrate bei Durchführung eines Darmeingriffs. Während die Autoren nach Resektion von intestinaler tiefinfiltrierender Endometriose eine Komplikationsrate von 22% beschreiben, lag diese in unserem Kollektiv mit 15,5% sogar etwas niedriger (Berlanda, Somigliana et al. 2017). Auch die besonders hohe Rate an Komplikationen nach Darmteilresektionen, die unter anderem von Karaman et al. beschrieben wird, konnte durch die vorliegenden Daten bestätigt werden (Karaman and Uslu 2015), wobei insbesondere Anastomoseninsuffizienzen zu einem



komplizierten postoperativen Verlauf führen können. Die im hier untersuchten Kollektiv deutlich niedrigeren Komplikationsraten unterstreichen dabei die Notwendigkeit spezialisierter und zertifizierter Endometriosezentren. Nur durch die Zentralisierung komplexer Eingriffe zur Resektion tiefinfiltrierender Endometriose kann die Komplikationsrate dank einer außerordentlichen Expertise des operativen Teams weiter gesenkt werden.

Die mit 21,6% signifikant höhere Komplikationsrate nach Durchführung einer Kolpotomie zur Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose wurde bisher noch nicht explizit in der Literatur beschrieben. Inwieweit Komplikationen direkt durch die Kolpotomie verursacht wurden oder ob diese Prozedur lediglich repräsentativ für ausgedehnte und komplexe Eingriffe steht, kann auf Basis dieser retrospektiven Datenerhebung nicht abschließend geklärt werden. Zumindest für die im vorliegenden Kollektiv beschriebenen vesiko- und rectovaginalen Fisteln ( $n = 3$ ) scheint der Zusammenhang mit der Kolpotomie jedoch naheliegend.

Vor dem Hintergrund der signifikanten Zunahme postoperativer Komplikationen bei Steigerung der Radikalität des Eingriffs wird die dringliche Empfehlung zu einer engen Absprache zwischen Patientin und Operateur nochmals bekräftigt. Eine präoperative, intensive Diskussion über Vorteile und Risiken möglicher Therapiestrategien und die daraus resultierende Entwicklung eines für beide Seiten tragbaren Therapiekonzeptes ist daher vor allem auch aufgrund des gutartigen Charakters der Erkrankung von zentraler Bedeutung (Ulrich, Buchweitz et al. 2014).

Aufgrund der oftmals komplexen operativen Eingriffe zur Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose wird von den Fachgesellschaften empfohlen, die operative Therapie in entsprechend zertifizierten Zentren anzusiedeln. Im Licht der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten können solche Empfehlungen vollumfänglich unterstützt werden. Patientinnen mit ausgedehnter tiefinfiltrierender Endometriose können nur dann erfolgreich therapiert werden, wenn neben einem in komplexen Eingriffen erfahrenen und eingespielten, interdisziplinären Team auch die notwendige Infrastruktur vorhanden ist. Es sei daher an dieser Stelle auf die Definition eines Endometriosezentrums durch die Stiftung Endometrioseforschung verwiesen, in der sich diese Aspekte explizit wiederfinden (Endometrioseforschung 2021). Eine Zertifizierung als Zentrum ist beispielsweise nur bei Nachweis von mehr als 100 Endometrioseoperationen pro Jahr möglich, wovon mehr als zehn Prozent interdisziplinär erfolgen müssen. Außerdem werden spezifische Anforderungen an die Ausbildung des operativen Personals gestellt und Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Endometriose vorausgesetzt. Der Komplexität der Erkrankung wird zudem durch die verpflichtende Zusammenarbeit mit verschiedensten

Fachbereichen wie Psychosomatik, Allgemeinchirurgie, Urologie oder Kinderwunschabteilungen Rechnung getragen (Endometrioseforschung 2021). Aufgrund der Zentralisierung und Zertifizierung durch eine unabhängige Stelle kann die Qualität in der Versorgung von Patientinnen mit tiefinfiltrierender Endometriose nachhaltig erhöht werden. Außerdem wird es Patientinnen und zuweisenden Gynäkologinnen und Gynäkologen hierdurch möglich, nach objektiven Kriterien eine entsprechende Klinik für die Therapie der Erkrankung auszuwählen.

#### **4.4 Histopathologische Befundung**

Entgegen der primär teilweise subjektiven Einschätzung, dass es sich bei einem Behandlungsfall um die Sanierung einer tiefinfiltrierenden Endometriose handeln würde, ergab sich nach Durchsicht der korrespondierenden pathologischen Befunde in etwa 60% der Fälle zunächst kein unmittelbarer Anhalt für ein infiltratives Wachstum endometriotischer Läsionen. Mittels der daraufhin durchgeführten stichprobenartigen, referenzpathologischen Zweitbegutachtung konnte gezeigt werden, dass infiltratives Wachstum in einem nicht unerheblichen Teil der Befunde initial nicht beschrieben wurde, obwohl dies bei Begutachtung durch eine erfahrene Gynäkopathologin eindeutig vorzuliegen scheint. Die scheinbare Diskrepanz zwischen klinischer Dokumentation in Operationsberichten, Patientinnenakte und histopathologischer Befundung scheint damit in wesentlichen Teilen unbegründet zu sein.

Über die Gründe hierfür lässt sich im retrospektiven Setting lediglich spekulieren. Insbesondere scheint dabei die erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnene Differenzierung der verschiedenen Formen der Endometriose eine Rolle zu spielen. Während in weiter zurückliegenden Jahren lediglich der histologische Nachweis einer Endometriose zur Diagnosesicherung von Relevanz war, kommt der genaueren Untersuchung der Endometriose heute nicht nur im Rahmen von Forschungsprojekten eine weitaus größere Bedeutung zu. Insbesondere im Hinblick auf Endometriose als mögliche Präkanzerose wird die genaue Klassifizierung in Zukunft eine weitaus bedeutendere Rolle spielen werden. Nur bei eindeutiger Klassifikation wird es möglich sein, potenzielle Risikogruppen zu etablieren.

Darüber hinaus wird die genaue Charakterisierung der Befunde in Zukunft auch in Bezug auf ein möglicherweise unterschiedliches Ansprechen einer hormonellen Therapie eine bedeutende Rolle spielen.

Zudem lassen sich die Ergebnisse durch die Lokalisation der Endometrioseherde und ihre Resektion erklären. Kommt es beispielsweise zur Resektion eines Darmabschnittes, ist eine andere Aufarbeitung des Präparates möglich, als wenn lediglich ein kleines Gewebestück der Beckenwand ohne Richtungsbezeichnung und mit Koagulationsartefakten aufgrund der elektrochirurgischen Resektion eingesendet wird.

Die Ergebnisse der Zweitbegutachtung unterstreichen darüber hinaus die Bedeutung der konkreten Formulierung einer Fragestellung an die untersuchenden Pathologinnen und Pathologen zum Zeitpunkt der Einsendung des Gewebes. Das Einbeziehen klinischer Parameter in die histopathologische Begutachtung endometriotischer Läsionen ist insbesondere bei fehlender Organinfiltration ein wichtiger Aspekt zur korrekten Diagnose einer tiefinfiltrierenden Endometriose.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung und Notwendigkeit einer standardisierten und spezifischen pathologischen Diagnostik. Wie von den Autoren um Schliep und Mumford et al. bereits dargelegt, sind zum Stellenwert der histopathologisch verifizierten tiefinfiltrierenden Endometriose weitere Forschungsprojekte erforderlich, gleichwohl scheint die Einführung einer standardisierten Klassifikation der tiefinfiltrierenden Endometriose auf Basis pathologischer Parameter bereits zum jetzigen Zeitpunkt äußerst sinnvoll zu sein (Schliep, Mumford et al. 2015). Hierdurch könnte die Basis für zukünftige Untersuchungen und Überlegungen zur klinischen Relevanz und daraus abgeleitete Therapieoptionen gebildet werden. Mindestanforderungen einer histopathologischen Klassifikation sollten dabei eine genaue Angabe der Lokalisation und der Infiltrationstiefe darstellen. Weitere Faktoren, wie der in der Literatur immer wieder propagierte Nachweis einer neuronalen Innervation endometriotischer Läsionen (Anaf, Simon et al. 2002) könnten die Klassifikation ergänzen. Zu überlegen wäre beispielsweise die Erweiterung des #ENZIAN-Scores um histopathologische Parameter wie Infiltrationstiefe und Nachweis einer Organinfiltration. Unter Einbezug bildgebender Verfahren könnte darüber hinaus auch die TNM-Klassifikation onkologischer Erkrankungen ein Vorbild darstellen, wobei insbesondere durch die Präfixe „c“ (klinisch) und „p“ (histopathologisch) ein Hinweis auf die Aussagekraft der Angaben möglich wird.

Auch in der Literatur finden sich zunehmend Forderungen nach einer histopathologischen Klassifikation der tiefinfiltrierenden Endometriose. Praetorius et al. stellen beispielsweise aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen die rein anatomische Klassifikation zur Diskussion. Sie fordern vielmehr das Einbeziehen genetischer und molekularer Parameter für eine auf die Ätiologie bezogene Klassifikation der Endometriose (Praetorius 2020).

Auf Grundlage der vorgestellten Ergebnisse konnten in einem interdisziplinären Prozess mit der Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen neue Standards zur histopathologischen Begutachtung von Gewebeproben mit tiefinfiltrierender Endometriose etabliert werden. Insbesondere Größe und Infiltrationstiefe der Endometrioseherde werden seitdem routinemäßig im histopathologischen Befund beschrieben. Zukünftige Studien werden daher noch zuverlässigere Daten in Bezug auf den histopathologischen Nachweis einer Infiltration der Endometriose liefern können.

#### **4.5 Limitationen**

Eine grundlegende Limitation der vorliegenden Arbeit ergibt sich aus dem retrospektiven Studiendesign. Durch einen zum Zeitpunkt der Behandlung nicht existierenden Datenerhebungsbogen ergibt sich zwangsläufig immer wieder die Situation nicht verfügbarer Datenpunkte. Des Weiteren hat sich das Bewusstsein für das Erkrankungsbild der tiefinfiltrierenden Endometriose über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich weiterentwickelt, wodurch sich insbesondere im Rahmen der Etablierung des Studienkollektivs zusätzliche Herausforderungen ergaben.

So mussten in Ermangelung einer einheitlichen und über die Jahre konstanten Definition der tiefinfiltrierenden Endometriose zum Erhebungszeitraum eigene Kriterien zur Patientinnenidentifikation etabliert und angewendet werden. In der retrospektiven Betrachtung stellt der eindeutige histopathologische Nachweis einer Infiltration subperitonealer oder parenchymatöser Gewebsstrukturen das einzig objektive Kriterium dar. Wie oben bereits dargestellt, scheint sich jedoch auch diesbezüglich eine erhebliche Diskrepanz zwischen initialer histopathologischer Befundung und tatsächlicher infiltrativer Morphologie zu ergeben.

Die Tatsache, dass im Rahmen der referenzpathologischen Zweitbegutachtung in 82,4% aller initial nicht als tiefinfiltrierende Endometriose beschriebenen Fälle letztendlich doch infiltratives Wachstum vorhanden war, spricht gegen eine wesentliche Überschätzung der Fallzahl des Studienkollektivs, die sich im Zuge der retrospektiven Etablierung des Studienkollektivs hätte ergeben können.

Grundsätzlich würde sich als weiteres Kriterium zur Identifikation geeigneter Patientinnen auch der im Operationsbericht vermerkte ENZIAN-Score anbieten. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich jedoch schnell, dass der ENZIAN-Score lediglich in etwa 30% der Fälle und damit nicht systematisch genutzt wurde, was eine Verwendung als objektives Einschlusskriterium unmöglich machte. Auch die retrospektive Klassifizierung der

Befunde auf Basis des ENZIAN-Scores war aufgrund fehlender Größenangaben der einzelnen Läsionen in den aller meisten Fällen nicht möglich.

In Ermangelung der zuletzt aufgeführten objektiven Parameter musste zur Etablierung des Studienkollektivs daher auf teilweise subjektive Kriterien zurückgegriffen werden. Hierbei kann letztendlich nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei einigen Fällen tatsächlich nur um eine oberflächliche Endometriose handelt und die Fallzahl somit geringfügig überschätzt wurde. Die Beschreibung intraoperativer Befunde ist stark von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs abhängig. Retrospektiv kann nicht verifiziert werden, inwieweit die Einschätzungen des Operateurs und der tatsächliche intraoperative Befund korrelieren. Um eine sich hieraus ergebende Überschätzung weitgehend zu vermeiden, wurde im Zuge der Patientinnenselektion ein besonderes Augenmerk auf die zur Resektion einer tiefinfiltrierenden Endometriose notwendigen operativen Prozeduren gelegt.

Im Gegensatz zu einer potenziellen Überschätzung einzelner Fälle, muss auch in Betracht gezogen werden, dass aufgrund der retrospektiven Datenerhebung mit teilweise lückenhafter Datenlage einzelne Fälle fälschlicherweise nicht in das Studienkollektiv aufgenommen wurden. Es scheint möglich, dass die Fallzahl unterschätzt wird, da möglicherweise Fälle mit einer weniger komplexen operativen Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose aufgrund der definierten Einschlusskriterien nicht identifiziert werden konnten. Insbesondere Herde tiefinfiltrierender Endometriose im Bereich der Beckenwand, distant der Ureteren, scheinen im Kollektiv potenziell unterrepräsentiert, da hierbei zur Resektion primär keine komplexen Prozeduren notwendig erscheinen. Insgesamt sind solche anatomischen Lokalisationen jedoch selten von der tiefinfiltrierenden Form der Erkrankung betroffen, weshalb der Einfluss dieser Limitation auf das Studienkollektiv gering sein sollte. Eine eindeutige Klärung scheint jedoch nur im Rahmen eines prospektiven Studiensettings möglich zu werden.

#### **4.6 Zusammenfassung und Ausblick**

Die Arbeit unterstreicht die Komplexität der tiefinfiltrierenden Endometriose im Hinblick auf ihr klinisches Management. Sie macht deutlich, welche hohen Anforderungen an den behandelnden Arzt gestellt werden und welche große Bedeutung die enge Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team besitzt. Sie liefert damit wichtige Argumente für die Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose an einem zertifizierten Zentrum, wie es sowohl durch die Stiftung Endometrioseforschung als auch durch die deutschen

Leitlinien propagiert wird. Hierdurch kann bei geringen Komplikationsraten eine optimale operative Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose sichergestellt werden. Eine ausführliche Diagnostik stellt dabei die Basis in der Planung der weiteren Therapie dar. Bei steigender Komplikationsrate mit zunehmender Radikalität des Eingriffs muss stets zusammen mit der Patientin eine präoperative Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen und auf dieser Basis ein individuelles Therapiekonzept entwickelt werden. Ergänzend scheint hierbei im Kontext der Bedeutung einer Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen die Etablierung von interdisziplinären Fallkonferenzen sinnvoll.

Unter Berücksichtigung der hier dargestellten Ergebnisse zur Bedeutung des histopathologischen Nachweises einer Infiltration der Endometriose konnten an der Universitätsfrauenklinik bereits neue Standards in der pathologischen Befundung der Endometriose etabliert werden. Weitere Studien zur möglichen Nutzung histopathologischer Kriterien für den klinischen Alltag bleiben notwendig. Insbesondere die Einbindung spezifischer histopathologischer und möglicherweise auch molekulargenetischer Marker in die Klassifikation der tiefinfiltrierenden Endometriose können Ansätze für weitere Untersuchungen und möglicherweise personalisierte Therapiekonzepte darstellen.

Nicht zuletzt aufgrund der Komplexität einer Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose muss ein Fokus auf eine konsequente Ausbildung junger Operateure in anspruchsvollen Laparoskopien gelegt werden. Nur durch ein breit aufgestelltes und erfahrenes Team lässt sich eine operative Therapie auf höchstem Niveau garantieren.

Im Mittelpunkt aller Überlegungen muss jedoch stets die Patientin stehen. Entsprechende klinische Beschwerden sollen ernst genommen werden und Anlass für eine zügige Abklärung durch Spezialisten darstellen. Zudem muss im Rahmen der Therapieplanung besondere Rücksicht auf die Wünsche und Erwartungen der Patientin genommen werden. Nur so lassen sich Leidenswege verkürzen und die Versorgung der Betroffenen weiter optimieren.

## 5 Zusammenfassung

Die tiefinfiltrierende Endometriose stellt eine spezielle Form der Endometriose, einer der häufigsten gutartigen Erkrankungen der Frauenheilkunde, dar. Endometriose ist dabei durch den Nachweis von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert („ektopes Endometrium“). Im speziellen Fall der tiefinfiltrierenden Endometriose lässt sich das ektope Endometrium nicht nur in peritonealen, sondern auch in tieferliegenden Gewebeschichten oder sogar als parenchymatöse Organinfiltration nachweisen. Zu den Symptomen zählen insbesondere Dysmenorrhoe und Dyspareunie, aber auch eine asymptomatische Hydronephrose oder andere Organdysfunktionen können beobachtet werden, die bei den Patientinnen häufig zu einem großen Leidensdruck führen. Aufgrund einer bis heute nicht abschließend geklärten Pathogenese der Erkrankung, existiert bis dato eine kausale Therapie, weshalb die operative Resektion der tiefinfiltrierenden Endometriose nach wie vor den Goldstandard darstellt.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenrecherche beschreibt die Arbeit die Herausforderungen in Diagnostik und operativer Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose am Endometriosezentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Zeitraum von 2005 bis 2015 an einem 455 Patientinnen umfassenden Studienkollektiv. Im Mittelpunkt stehen neben der Beschreibung von Diagnostik und operativer Therapie auch die Analyse peri- und postoperativer Komplikationen.

Wie die vorliegende Arbeit zeigt, bildet die Grundlage in der Diagnostik die gynäkologische Untersuchung mit (transvaginalem) Ultraschall, bei der in fast 70% aller Fälle bereits erste Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Endometriose erhoben werden konnten.

Die sich daran anschließende, operative Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose erfolgt in den meisten Fällen (94,1%) minimal-invasiv per Laparoskopie, wobei komplexe Prozeduren wie Ureterolyse, Adhäsiolyse oder eine Präparation des Septum rectovaginale zum Standard gehören. Die Komplexität der Eingriffe wird zudem durch einen hohen Anteil an interdisziplinären Operationen unterstrichen (28%), was die Bedeutung der Therapie der Erkrankung an einem dafür zertifizierten Endometriosezentrum unterstreicht.

Trotz hoher Komplexität kam es lediglich nach 11% aller Operationen zu postoperativen Komplikationen, wobei die Komplikationsrate nach Darmeingriffen mit 15,5% signifikant höher lag ( $p = 0,0201$ ).

Die tiefinfiltrierende Endometriose bleibt eine Erkrankung mit großem Forschungsbedarf. Nicht nur aus diesem Grund empfiehlt die Arbeit nach onkologischem Vorbild die

Etablierung einer Infrastruktur zur systematischen und standardisierten Erfassung klinischer Daten von Patientinnen mit tiefinfiltrierender Endometriose, um weitere Forschung zu erleichtern und so die Therapie der Patientinnen weiter optimieren zu können.



## 6 Literaturverzeichnis

(1997). "Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996." Fertil Steril **67**(5): 817-821.

Abrão, M. S., F. Petraglia, T. Falcone, J. Keckstein, Y. Osuga and C. Chapron (2015). "Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management." Hum Reprod Update **21**(3): 329-339.

Abrao, M. S., S. Podgaec, J. A. Dias, Jr., M. Averbach, R. Garry, L. F. Ferraz Silva and F. M. Carvalho (2006). "Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes." Fertil Steril **86**(3): 543-547.

Adamson, G. D. and D. J. Pasta (2010). "Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system." Fertil Steril **94**(5): 1609-1615.

Agarwal, S. K., C. Chapron, L. C. Giudice, M. R. Laufer, N. Leyland, S. A. Missmer, S. S. Singh and H. S. Taylor (2019). "Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action." Am J Obstet Gynecol **220**(4): 354.e351-354.e312.

Alkatout, I., J. H. Egberts, L. Mettler, M. Doniec, T. Wedel, K. P. Jünemann, T. Becker, W. Jonat and T. Schollmeyer (2016). "[Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis]." Zentralbl Chir **141**(6): 630-638.

Anaf, V., P. Simon, I. El Nakadi, I. Fayt, T. Simonart, F. Buxant and J. C. Noel (2002). "Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis." Hum Reprod **17**(7): 1895-1900.

Andres Mde, P., S. Podgaec, K. B. Carreiro and E. C. Baracat (2014). "Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence." Rev Assoc Med Bras (1992) **60**(6): 560-564.

Andres, M. P., G. M. Borrelli and M. S. Abrão (2018). "Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved?" Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **51**: 111-118.

Ballard, K., H. Lane, G. Hudelist, S. Banerjee and J. Wright (2010). "Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain." Fertil Steril **94**(1): 20-27.

Bazot, M. and E. Daraï (2017). "Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques." Fertil Steril **108**(6): 886-894.

Bazot, M., C. Lafont, R. Rouzier, G. Roseau, I. Thomassin-Naggara and E. Daraï (2009). "Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis." Fertil Steril **92**(6): 1825-1833.

Bedaiwy, M. A., C. Allaire and S. Alfaraj (2017). "Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy." Fertil Steril **107**(3): 537-548.

Berlanda, N., E. Somigliana, M. P. Frattaruolo, L. Buggio, D. Dridi and P. Vercellini (2017). "Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?" Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **209**: 67-71.

Borgfeldt, C. and E. Andolf (2004). "Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis." Acta Obstet Gynecol Scand **83**(4): 395-400.

Borghese, B., P. Santulli, L. Marcellin and C. Chapron (2018). "[Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]." Gynecol Obstet Fertil Senol **46**(3): 156-167.

Brichant, G., P. Nervo, A. Albert, C. Munaut, J. M. Foidart and M. Nisolle (2018). "Heterogeneity of estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments." Gynecol Endocrinol **34**(8): 651-655.

Brosens, I. and G. Benagiano (2013). "Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells?" Fertil Steril **100**(3): 622-623.

Bulletti, C., A. Montini, P. L. Setti, A. Palagiano, F. Ubaldi and A. Borini (2010). "Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis." Fertil Steril **94**(3): 850-855.

Bulun, S. E., B. D. Yilmaz, C. Sison, K. Miyazaki, L. Bernardi, S. Liu, A. Kohlmeier, P. Yin, M. Milad and J. Wei (2019). "Endometriosis." Endocr Rev **40**(4): 1048-1079.

Burghaus, S., T. Fehm, P. A. Fasching, S. Blum, S. K. Renner, F. Baier, T. Brodkorb, C. Fahlbusch, S. Findeklee, L. Häberle, K. Heusinger, T. Hildebrandt, J. Lermann, O. Strahl, G. Tchartchian, B. Bojahr, A. Porn, M. Fleisch, S. Reicke, T. Füger, C. P. Hartung, J. Hackl, M. W. Beckmann and S. P. Renner (2016). "The International Endometriosis Evaluation Program (IEEP Study) - A Systematic Study for Physicians, Researchers and Patients." Geburtshilfe Frauenheilkd **76**(8): 875-881.

Burla, L., D. Scheiner, A. M. Hötker, A. Meier, D. Fink, A. Boss and P. Imesch (2020). "Structured manual for MRI assessment of deep infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification." Arch Gynecol Obstet.

Burla, L., D. Scheiner, E. P. Samartzis, S. Seidel, M. Eberhard, D. Fink, A. Boss and P. Imesch (2019). "The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis." Arch Gynecol Obstet **300**(1): 109-116.

Burney, R. O. and L. C. Giudice (2012). "Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis." Fertil Steril **98**(3): 511-519.

Capobianco, A., L. Cottone, A. Monno, A. A. Manfredi and P. Rovere-Querini (2017). "The peritoneum: healing, immunity, and diseases." J Pathol **243**(2): 137-147.

Carlson, S., S. Batra, M. Billow, S. A. El-Nashar and G. Chapman (2021). "Perioperative Complications of Laparoscopic versus Open Surgery for Pelvic Inflammatory Disease." J Minim Invasive Gynecol **28**(5): 1060-1065.

Carvalho, L. F., R. Rossener, A. Azeem, H. Malvezzi, M. Simões Abrão and A. Agarwal (2013). "From conception to birth - how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life." Minerva Ginecol **65**(2): 181-198.

Chapron, C., A. Fauconnier, M. Vieira, H. Barakat, B. Dousset, V. Pansini, M. C. Vacher-Lavenu and J. B. Dubuisson (2003). "Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification." Hum Reprod **18**(1): 157-161.

Chen, C., S. P. Turner, E. T. Sholle, S. W. Brown, V. L. I. Blau, J. P. Brouwer, A. N. Lewis, C. L. Cole, D. M. Nanus, M. A. Shah, J. P. Leonard and T. R. Campion (2019). "Evaluation of a REDCap-based Workflow for Supporting Federal Guidance for Electronic Informed Consent." AMIA Jt Summits Transl Sci Proc **2019**: 163-172.

Cramer, D. W. and S. A. Missmer (2002). "The epidemiology of endometriosis." Ann N Y Acad Sci **955**: 11-22; discussion 34-16, 396-406.

Daraï, E., B. Lesieur, G. Dubernard, R. Rouzier, M. Bazot and M. Ballester (2011). "Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery." Fertil Steril **95**(6): 1903-1908.

Deiana, D., S. Gessa, M. Anardu, A. Daniilidis, L. Nappi, M. N. D'Alterio, A. Pontis and S. Angioni (2019). "Genetics of endometriosis: a comprehensive review." Gynecol Endocrinol **35**(7): 553-558.

Desplats, V., R. L. Vitte, J. du Cheyron, G. Roseau, A. Fauconnier and F. Moryoussef (2019). "Preoperative rectosigmoid endoscopic ultrasonography predicts the need for bowel resection in endometriosis." World J Gastroenterol **25**(6): 696-706.

Di Paola, V., R. Manfredi, F. Castelli, R. Negrelli, S. Mehrabi and R. Pozzi Mucelli (2015). "Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score." Eur J Radiol **84**(4): 568-574.

Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." Ann Surg **240**(2): 205-213.

Donnez, J. (2017). "Introduction: From pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy." Fertil Steril **108**(6): 869-871.

Endometrioseforschung, Stiftung (2021). "Kriterien der Stiftung Endometriose-Forschung Stand 2021 zur Anerkennung als zertifiziertes Endometriosezentrum." Retrieved 19.03.2021, 2021, from [https://www.endometriose-sef.de/wp-content/uploads/2020/12/Zentren\\_Kriterien\\_21\\_final.pdf](https://www.endometriose-sef.de/wp-content/uploads/2020/12/Zentren_Kriterien_21_final.pdf).

Endoskopie, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische (2021). "MIC-Zertifizierungslevel und erforderliche Fallzahlen/Eingriffstypen." Retrieved 16.03.2021, 2021, from [https://www.ag-endoskopie.de/sites/age/files/media/level\\_i-iv\\_eingriffe\\_mit\\_logo.pdf](https://www.ag-endoskopie.de/sites/age/files/media/level_i-iv_eingriffe_mit_logo.pdf).

Facchin, F., G. Barbara, E. Saita, P. Mosconi, A. Roberto, L. Fedele and P. Vercellini (2015). "Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference." J Psychosom Obstet Gynaecol **36**(4): 135-141.

Falcone, T. and R. Flyckt (2018). "Clinical Management of Endometriosis." Obstet Gynecol **131**(3): 557-571.

Fauconnier, A. and C. Chapron (2005). "Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications." Hum Reprod Update **11**(6): 595-606.

Fauconnier, A., C. Chapron, J. B. Dubuisson, M. Vieira, B. Dousset and G. Bréart (2002). "Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis." Fertil Steril **78**(4): 719-726.

Foti, P. V., R. Farina, S. Palmucci, I. A. A. Vizzini, N. Libertini, M. Coronella, S. Spadola, R. Caltabiano, M. Iraci, A. Basile, P. Milone, A. Cianci and G. C. Ettore (2018). "Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation." Insights Imaging **9**(2): 149-172.

Fuldeore, M. J. and A. M. Soliman (2017). "Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women." Gynecol Obstet Invest **82**(5): 453-461.

Fung, J. N. and G. W. Montgomery (2018). "Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **50**: 61-71.

Gabriel, B., J. Nassif, P. Trompoukis, S. Barata and A. Wattiez (2011). "Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series." Urology **78**(6): 1269-1274.

Gialeraki, A., S. Valsami, T. Pittaras, G. Panayiotakopoulos and M. Politou (2018). "Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis." Clin Appl Thromb Hemost **24**(2): 217-225.

Giudice, L. C. and L. C. Kao (2004). "Endometriosis." Lancet **364**(9447): 1789-1799.

Gordts, S., P. Koninckx and I. Brosens (2017). "Pathogenesis of deep endometriosis." Fertil Steril **108**(6): 872-885.e871.

Guzick, D. S., N. P. Silliman, G. D. Adamson, V. C. Buttram, Jr., M. Canis, L. R. Malinak and R. S. Schenken (1997). "Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis." Fertil Steril **67**(5): 822-829.

Haas, D., R. Chvatal, B. Reichert, S. Renner, O. Shebl, H. Binder, P. Wurm and P. Oppelt (2012). "Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis." Arch Gynecol Obstet **286**(3): 667-670.

Haas, D., P. Oppelt, O. Shebl, A. Shamiyeh, W. Schimetta and R. Mayer (2013). "Enzian classification: does it correlate with clinical symptoms and the rASRM score?" Acta Obstet Gynecol Scand **92**(5): 562-566.

Haas, D., O. Shebl, A. Shamiyeh and P. Oppelt (2013). "The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses." Acta Obstet Gynecol Scand **92**(1): 3-7.

Hadfield, R., H. Mardon, D. Barlow and S. Kennedy (1996). "Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK." Hum Reprod **11**(4): 878-880.

Harris, P. A., R. Taylor, B. L. Minor, V. Elliott, M. Fernandez, L. O'Neal, L. McLeod, G. Delacqua, F. Delacqua, J. Kirby and S. N. Duda (2019). "The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners." J Biomed Inform **95**: 103208.

Harris, P. A., R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez and J. G. Conde (2009). "Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support." J Biomed Inform **42**(2): 377-381.

Harvey, L. A. (2018). "REDCap: web-based software for all types of data storage and collection." Spinal Cord **56**(7): 625.

Hermens, M., A. M. van Altena, T. E. Nieboer, B. C. Schoot, H. van Vliet, A. G. Siebers and R. L. M. Bekkers (2020). "Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis: the ENOCA population-based cohort study." Am J Obstet Gynecol **223**(1): 107.e101-107.e111.

Houston, D. E. (1984). "Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status." Epidemiol Rev **6**: 167-191.

Hudelist, G., K. H. Oberwinkler, C. F. Singer, F. Tuttlies, G. Rauter, O. Ritter and J. Keckstein (2009). "Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis." Hum Reprod **24**(5): 1018-1024.

Johnson, N. P., L. Hummelshoj, G. D. Adamson, J. Keckstein, H. S. Taylor, M. S. Abrao, D. Bush, L. Kiesel, R. Tamimi, K. L. Sharpe-Timms, L. Rombauts and L. C. Giudice

(2017). "World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis." Hum Reprod **32**(2): 315-324.

Karaman, Y. and H. Uslu (2015). "Complications and their management in endometriosis surgery." Womens Health (Lond) **11**(5): 685-692.

Keckstein, J., C. M. Becker, M. Canis, A. Feki, G. F. Grimbizis, L. Hummelshoj, M. Nisolle, H. Roman, E. Saridogan, V. Tanos, C. Tomassetti, U. A. Ulrich, N. Vermeulen and R. L. De Wilde (2020). "Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis." Hum Reprod Open **2020**(1): hoaa002.

Keckstein, J., E. Saridogan, U. A. Ulrich, M. Sillem, P. Oppelt, K. W. Schweppe, H. Krentel, E. Janschek, C. Exacoustos, M. Malzoni, M. Mueller, H. Roman, G. Condous, A. Forman, F. W. Jansen, A. Bokor, V. Simeanea and G. Hudelist (2021). "The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis." Acta Obstet Gynecol Scand.

Knabben, L., S. Imboden, B. Fellmann, K. Nirgianakis, A. Kuhn and M. D. Mueller (2015). "Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification." Fertil Steril **103**(1): 147-152.

Kobayashi, H., Y. Higashiura, H. Shigetomi and H. Kajihara (2014). "Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review)." Mol Med Rep **9**(1): 9-15.

Kondo, W., N. Bourdel, S. Tamburro, D. Cavoli, K. Jardon, B. Rabischong, R. Botchorishvili, J. Pouly, G. Mage and M. Canis (2011). "Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis." Bjog **118**(3): 292-298.

Kondo, W., N. Bourdel, M. T. Zomer, K. Slim, R. Botchorishvili, B. Rabischong, G. Mage and M. Canis (2013). "Surgery for deep infiltrating endometriosis: technique and rationale." Front Biosci (Elite Ed) **5**: 316-332.

Koninckx, P. R. and D. C. Martin (1992). "Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa?" Fertil Steril **58**(5): 924-928.

Koninckx, P. R., A. Ussia, L. Adamyan, A. Wattiez and J. Donnez (2012). "Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment." Fertil Steril **98**(3): 564-571.

Koninckx, P. R., A. Ussia, L. Adamyan, A. Wattiez, V. Gomel and D. C. Martin (2019). "Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory." Fertil Steril **111**(2): 327-340.

Králíčková, M., A. S. Laganà, F. Ghezzi and V. Vetvicka (2020). "Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know?" Arch Gynecol Obstet **301**(1): 1-10.

Laganà, A. S., V. L. La Rosa, A. M. C. Rapisarda, G. Valenti, F. Sapia, B. Chiofalo, D. Rossetti, H. Ban Frangež, E. Vrtačnik Bokal and S. G. Vitale (2017). "Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges." Int J Womens Health **9**: 323-330.

Leborne, P., S. Huberlant, F. Masia, R. de Tayrac, V. Letouzey and L. Allegre (2022). "Clinical outcomes following surgical management of deep infiltrating endometriosis." Sci Rep **12**(1): 21800.

Leyendecker, G., A. Bilgicyildirim, M. Inacker, T. Stalf, P. Huppert, G. Mall, B. Böttcher and L. Wildt (2015). "Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study." Arch Gynecol Obstet **291**(4): 917-932.

Leyendecker, G., L. Wildt and G. Mall (2009). "The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair." Arch Gynecol Obstet **280**(4): 529-538.

Machado, D. E., M. S. Abrao, P. T. Berardo, C. M. Takiya and L. E. Nasciutti (2008). "Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum." Fertil Steril **90**(1): 148-155.

Marquardt, R. M., T. H. Kim, J. H. Shin and J. W. Jeong (2019). "Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?" Int J Mol Sci **20**(15).

Mechsner, S., M. Weichbrodt, W. F. Riedlinger, J. Bartley, A. M. Kaufmann, A. Schneider and C. Köhler (2008). "Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study." Hum Reprod **23**(10): 2202-2209.

Mehedintu, C., M. N. Plotogea, S. Ionescu and M. Antonovici (2014). "Endometriosis still a challenge." J Med Life **7**(3): 349-357.

Menakaya, U. A., L. Rombauts and N. P. Johnson (2016). "Diagnostic laparoscopy in pre-surgical planning for higher stage endometriosis: Is it still relevant?" Aust N Z J Obstet Gynaecol **56**(5): 518-522.

Meyer, R. (1919). "Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa." Zentralbl Gynäkol **36**: 745-750.

Mira, T. A. A., M. M. Buen, M. G. Borges, D. A. Yela and C. L. Benetti-Pinto (2018). "Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis." Int J Gynaecol Obstet **143**(1): 2-9.

Missmer, S. A. and D. W. Cramer (2003). "The epidemiology of endometriosis." Obstet Gynecol Clin North Am **30**(1): 1-19, vii.

Montanari, E., B. Dauser, J. Keckstein, E. Kirchner, Z. Nemeth and G. Hudelist (2019). "Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis." Reprod Biomed Online **39**(5): 845-851.

Muñoz, J. L., J. S. Jiménez, A. Tejerizo, G. Lopez, J. Duarte and F. Sánchez Bustos (2012). "Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **162**(2): 121-124.

Nicolaus, K., S. Zschauer, D. Bräuer, J. Jimenez-Cruz, T. Lehmann, M. Rengsberger, H. Diebolder and I. B. Runnebaum (2020). "Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade." Arch Gynecol Obstet **301**(3): 699-706.

Nnoaham, K. E., L. Hummelshoj, P. Webster, T. d'Hooghe, F. de Cicco Nardone, C. de Cicco Nardone, C. Jenkinson, S. H. Kennedy and K. T. Zondervan (2011). "Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries." Fertil Steril **96**(2): 366-373.e368.

Noël, J. C., C. Chapron, I. Fayt and V. Anaf (2008). "Lymph node involvement and lymphovascular invasion in deep infiltrating rectosigmoid endometriosis." Fertil Steril **89**(5): 1069-1072.

Orellana, R., J. García-Solares, J. Donnez, O. van Kerk, M. M. Dolmans and O. Donnez (2017). "Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis." Fertil Steril **107**(4): 987-995.e985.

Parazzini, F., G. Esposito, L. Tozzi, S. Noli and S. Bianchi (2017). "Epidemiology of endometriosis and its comorbidities." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **209**: 3-7.

Paul A. Harris, R. T., Robert Thielke, Jonathan Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde (2009). "Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support." J Biomed Inform. **42**(2): 377-381.

Pearce, C. L., C. Templeman, M. A. Rossing, A. Lee, A. M. Near, P. M. Webb, C. M. Nagle, J. A. Doherty, K. L. Cushing-Haugen, K. G. Wicklund, J. Chang-Claude, R. Hein, G. Lurie, L. R. Wilkens, M. E. Carney, M. T. Goodman, K. Moysich, S. K. Kjaer, E. Hogdall, A. Jensen, E. L. Goode, B. L. Fridley, M. C. Larson, J. M. Schildkraut, R. T. Palmieri, D. W. Cramer, K. L. Terry, A. F. Vitonis, L. J. Titus, A. Ziogas, W. Brewster, H. Anton-Culver, A. Gentry-Maharaj, S. J. Ramus, A. R. Anderson, D. Brueggmann, P. A. Fasching, S. A. Gayther, D. G. Huntsman, U. Menon, R. B. Ness, M. C. Pike, H. Risch, A. H. Wu and A. Berchuck (2012). "Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies." Lancet Oncol **13**(4): 385-394.

Pope, C. J., V. Sharma, S. Sharma and D. Mazmanian (2015). "A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis." J Obstet Gynaecol Can **37**(11): 1006-1015.



Praetorius, T. H., Lac, V., Tessier-Cloutier, B., Nazeran, T.M., Koebel, M-, Mason M.C., Senz, J., Grube, M., Krämer, B., Brucker, S.Y., Staebler, A., Yong, P.J., Anglesio, M., Kommos, S. (2020). "Is endometriosis metastasizing? Shared somatic alterations suggest common origins across endometriotic lesions." Geburtshilfe Frauenheilkd **80**(10): 216.

Puttemans, P., G. Benagiano, C. Gargett, R. Romero, S.-W. Guo and I. Brosens (2017). "Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife." The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians **30**(12): 1434-1436.

Quintairos, R. A., L. G. O. Brito, D. Farah, H. Ribeiro and P. Ribeiro (2022). "Conservative versus Radical Surgery for Women with Deep Infiltrating Endometriosis: Systematic Review and Meta-analysis of Bowel Function." J Minim Invasive Gynecol **29**(11): 1231-1240.

Rafique, S. and A. H. Decherney (2017). "Medical Management of Endometriosis." Clin Obstet Gynecol **60**(3): 485-496.

Rolla, E. (2019). "Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment." F1000Res **8**.

Roman, H., J. Ness, N. Suci, V. Bridoux, G. Gourcerol, A. M. Leroi, J. J. Tuech, P. Ducrotté, C. Savoye-Collet and G. Savoye (2012). "Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study." Hum Reprod **27**(12): 3440-3449.

Sampson, J. A. (1927). "Peritoneal Endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity." Am J Obstet Gynecol. **14**: 422-469.

Sasson, I. E. and H. S. Taylor (2008). "Stem cells and the pathogenesis of endometriosis." Ann N Y Acad Sci **1127**: 106-115.

Schliep, K. C., S. L. Mumford, C. M. Peterson, Z. Chen, E. B. Johnstone, H. T. Sharp, J. B. Stanford, A. O. Hammoud, L. Sun and G. M. Buck Louis (2015). "Pain typology and incident endometriosis." Hum Reprod **30**(10): 2427-2438.

Schweppe, K. W. (2003). "[Endometriosis--a disease that has no lobby]." Zentralbl Gynakol **125**(7-8): 233.

Shigemi, D., H. Matsui, K. Fushimi and H. Yasunaga (2019). "Laparoscopic Compared With Open Surgery for Severe Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-Ovarian Abscess." Obstet Gynecol **133**(6): 1224-1230.

Shoebbotham, A. and N. S. Coulson (2016). "Therapeutic Affordances of Online Support Group Use in Women With Endometriosis." J Med Internet Res **18**(5): e109.

Simoens, S., G. Dunselman, C. Dirksen, L. Hummelshoj, A. Bokor, I. Brandes, V. Brodsky, M. Canis, G. L. Colombo, T. DeLeire, T. Falcone, B. Graham, G. Halis, A. Horne, O. Kanj, J. J. Kjer, J. Kristensen, D. Lebovic, M. Mueller, P. Vigano, M. Wullschlegel and T. D'Hooghe (2012). "The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres." Hum Reprod **27**(5): 1292-1299.

Soriano, D., R. Schonman, A. Nadu, O. Lebovitz, E. Schiff, D. S. Seidman and M. Goldenberg (2011). "Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long-term outcome data and treatment algorithm." J Minim Invasive Gynecol **18**(4): 483-488.

Surrey, E., A. M. Soliman, H. Trenz, C. Blauer-Peterson and A. Sluis (2020). "Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs." Adv Ther **37**(3): 1087-1099.

Surrey, E. S., A. M. Soliman, S. J. Johnson, M. Davis, J. Castelli-Haley and M. C. Snabes (2018). "Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study." J Womens Health (Larchmt) **27**(9): 1114-1123.

Szubert, M., M. Ziętarą and J. Suzin (2018). "Conservative treatment of deep infiltrating endometriosis: review of existing options." Gynecol Endocrinol **34**(1): 10-14.

Thomassin-Naggara, I., S. Lamrabet, A. Crestani, A. Bekhouche, C. A. Wahab, E. Kermarrec, C. Touboul and E. Daraï (2020). "Magnetic resonance imaging classification of deep pelvic endometriosis: description and impact on surgical management." Hum Reprod **35**(7): 1589-1600.

Treloar, S., R. Hadfield, G. Montgomery, A. Lambert, J. Wicks, D. H. Barlow, D. T. O'Connor and S. Kennedy (2002). "The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis." Fertil Steril **78**(4): 679-685.

Tuttles, F., J. Keckstein, U. Ulrich, M. Possover, K. W. Schweppe, M. Wustlich, O. Buchweitz, R. Greb, O. Kandolf, R. Mangold, W. Masetti, K. Neis, G. Rauter, N. Reeka, O. Richter, A. E. Schindler, M. Sillem, V. Terruhn and H. R. Tinneberg (2005). "[ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]." Zentralbl Gynakol **127**(5): 275-281.

Ulrich, U., O. Buchweitz, R. Greb, J. Keckstein, I. von Leffern, P. Oppelt, S. P. Renner, M. Sillem, W. Stummvoll, R. L. De Wilde and K. W. Schweppe (2014). "National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045." Geburtshilfe Frauenheilkd **74**(12): 1104-1118.

Vercellini, P., G. Aimi, S. Panazza, S. Vicentini, A. Pisacreta and P. G. Crosignani (2000). "Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin." Fertil Steril **73**(5): 1043-1046.

Vercellini, P., L. Buggio and E. Somigliana (2017). "Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis." Fertil Steril **108**(6): 913-930.

Vercellini, P., E. Somigliana, D. Consonni, M. P. Frattaruolo, O. De Giorgi and L. Fedele (2012). "Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction." Hum Reprod **27**(12): 3450-3459.

Vercellini, P., L. Trespidi, O. De Giorgi, I. Cortesi, F. Parazzini and P. G. Crosignani (1996). "Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization." Fertil Steril **65**(2): 299-304.

Vercellini, P., P. Viganò, E. Somigliana and L. Fedele (2014). "Endometriosis: pathogenesis and treatment." Nat Rev Endocrinol **10**(5): 261-275.

Viganò, P., F. Parazzini, E. Somigliana and P. Vercellini (2004). "Endometriosis: epidemiology and aetiological factors." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **18**(2): 177-200.

Weed, J. C. and J. E. Ray (1987). "Endometriosis of the bowel." Obstet Gynecol **69**(5): 727-730.

Zu, M., W. Meng, Q. Z. Guo and Z. Q. Liu (2017). "Deep infiltrating endometriosis in young women." Clin Exp Obstet Gynecol **44**(2): 268-271.

## 7 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit und vorläufige Daten des Studienkollektivs wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

### *Kongressbeiträge*

**Grube M.**, Goth M., Praetorius T., Andress J., Grimm J., Hoffmann S., Neis F., Tsaousidis C., Brucker S.Y., Krämer B., Kommos S. (2018): „Deep infiltrating Endometriosis (DIE): Patient characteristics, medical history and indications for surgical treatment in a large single centre patient cohort“ DGGG Kongress 2018, Berlin, Geburtshilfe und Frauenheilkd 78(10), 260, doi: 10.1055/s-0038-1671097, **Posterpräsentation**

Goth M., **Grube M.**, Praetorius T., Kommos S., Grimm J., Hoffmann S., Neis F., Tsaousidis C., Brucker S.Y., Krämer B., Andress J. (2018): „Surgical treatment in a large single center cohort of patients with deep infiltrating endometriosis (DIE)“ DGGG Kongress 2018, Berlin, Geburtshilfe und Frauenheilkd 78(10), 259, doi: 10.1055/s-0038-1671096, **Posterpräsentation**

**Grube M.**, Goth M., Praetorius T., Kommos S., Grimm J., Hoffmann S., Neis F., Tsaousidis C., Brucker S.Y., Krämer B., Andress J. (2018): „Deep infiltrating endometriosis at Tübingen University endometriosis center: Surgical management“ 4th European Congress on Endometriosis, 2018, Wien, Österreich, **Posterpräsentation**

**Grube M.**, Goth M., Praetorius T., Andress J., Grimm J., Hoffmann S., Neis F., Tsaousidis C., Brucker S.Y., Krämer B., Kommos S. (2018): „Deep infiltrating endometriosis at Tübingen University endometriosis center: Patient characteristics and main reasons for surgery“ 4th European Congress on Endometriosis, 2018, Wien, Österreich, **Posterpräsentation**

### *Publikationen*

Zum Zeitpunkt des Drucks der Arbeit befindet sich der Artikel „**Diagnostics and surgical treatment of deep infiltrating endometriosis – real-world data from a large endometriosis center**“ in Vorbereitung.

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Department für Frauengesundheit an der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Stefan Kommos und Prof. Dr. med. Bernhard Krämer initiiert und durchgeführt. Prof. Dr. med. Bernhard Krämer trug dabei als Doktorvater die Gesamtverantwortung für das Projekt, wobei die maßgebliche Betreuung der Arbeit durch Prof. Dr. med. Stefan Kommos erfolgte.

Der Screeningprozess zur Etablierung des Studienkollektivs erfolgte in allen Schritten in intensiver Zusammenarbeit mit Frau Maren Goth und Frau Teresa Praetorius. Bei der Abfrage der Datenbank der Pathologie erhielten wir Unterstützung durch Frau Karen Greif und Prof. Dr. Annette Staebler aus der Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen. Die Abfrage von OPS-Codes erfolgte in Kooperation mit der IT-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen. Das Endometriosekollektiv ist sowohl Grundlage der vorliegenden Arbeit als auch der Dissertationsschrift von Frau Maren Goth (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit noch nicht abgeschlossen). Insgesamt 27 Fälle des Kollektivs gingen mit klinischen Daten in ein Projekt zur molekularen Charakterisierung verschiedener Endometrioseherde von Frau Teresa Praetorius in Kooperation mit der University of British Columbia, Vancouver, Canada, ein.

Die Etablierung unserer REDCap Datenbank erfolgte in der Konzeption zu gleichen Anteilen durch Frau Maren Goth und mich in enger Absprache mit Prof. Dr. med. Stefan Kommos und Prof. Dr. med. Bernhard Krämer. Die technische Umsetzung und Programmierung einer finalen Version der Datenbank lag nach Einarbeitung durch Frau Wiebke Heilmann maßgeblich in meinem Aufgabenbereich.

Im Anschluss erfolgte die Datenrecherche, die ich bei etwa zwei Drittel der Patientinnen selbstständig durchführte. Für alle anderen Patientinnen erfolgte die Dateneingabe durch Frau Maren Goth. Im Rahmen der Recherche erfolgte die Aufarbeitung sämtlicher verfügbarer Arztbriefe, Anamnesedokumente, histologischer Befunde und Operationsberichte der Patientinnen. Ein finales Data Cleaning der erhobenen Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau Maren Goth.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter zu Hilfenahme der unter Material und Methoden beschriebenen Programme in Absprache mit Prof. Dr. med. Stefan Kommos selbstständig durch mich.

Alle Tabellen wurden auf Basis der erhobenen Daten von mir selbst mittels Microsoft PowerPoint, RStudio und PRISM 9 (GraphPad) erstellt.

Abbildung 1 ist während einer Operation aufgrund tiefinfiltrierender Endometriose an der Universitätsfrauenklinik Tübingen entstanden. Sowohl Patientin als auch Klinik haben der Verwendung des Bildmaterials im Rahmen der Dissertation zugestimmt.

Abbildungen 2, 3 und 4 stammen aus öffentlich zugänglichen Quellen, auf die verwiesen wird.

Abbildung 5 wurde durch mich selbst mit Hilfe von Microsoft PowerPoint erstellt und orientiert sich an der Originalpublikation von Dindo et al. (2004).

Abbildungen 6 – 13, sowie 15 wurden durch mich selbst erstellt. Insbesondere Abbildungen 12, 13 und 15 sind dabei in der Idee durch Pauline Krämer und ihre Publikation zur molekularen Klassifikation endometrioider Ovarialkarzinome inspiriert.

Für Abbildung 14 liegt das Einverständnis zum Abdrucken durch die Autorin der Originalpublikation Frau Teresa Praetorius vor. Eintragungen in die Grafik sind von mir selbst entsprechend den erhobenen Daten angefertigt worden.

Vorläufige Ergebnisse der Arbeit konnte ich im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018 in Berlin und auf dem European Endometriosis Congress 2018 in Wien als Posterpräsentation vorstellen. Eine Veröffentlichung der finalen Auswertung ist bisher nicht erfolgt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Marcel Grube

Tübingen, den 05.01.2023

## 9 Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Bernhard Krämer für das Überlassen des Themas und die fortwährende Unterstützung. Nicht nur im Rahmen dieses Projekts stehst du immer mit einem guten Rat zur Seite. Vielen Dank!

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Maren Goth und Teresa Praetorius für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit, vom Blöcke Suchen in dunklen Archiven und unendlicher Pseudonymisierungsarbeit bis hin zu tiefgründigen Diskussionen über finale Versionen unserer REDCap Datenbank oder die tiefinfiltrierende Endometriose.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Sabine Renate und Rüdiger, nicht nur für ihre uneingeschränkte Unterstützung zu jeder Zeit, ohne die ich vermutlich niemals so weit gekommen wäre, sondern für alles, was sie für mich getan haben und jeden Tag tun. Danke!

Außerdem danke ich meiner Schwester, Vivian, und meinen Freunden Anna und Jonas für das Verständnis, viele konstruktive Diskussionen und die motivierende Unterstützung. Vielen Dank!

Zuletzt möchte ich Prof. Dr. med. Stefan Kommos danken, der maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Lieber Stefan, vielen Dank für die viele Zeit, dein riesiges Engagement, deine Nerven und deine sprachliche Kreativität. Über die letzten Jahre habe ich in dir einen echten Freund gefunden. Danke für alles!

## **10 Lebenslauf**

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf vor Veröffentlichung entfernt.





## **11 Anhang**

### **11.1 Case Report Form (CRF) REDCap-Datenbank**

## General

Study-ID \_\_\_\_\_

Doctoral student  Marcel  
 Maren

Date of Documentation \_\_\_\_\_  
([dmy])

SAP-ID \_\_\_\_\_

Last SAP-contact \_\_\_\_\_  
(01.01.1900 if unknown)

Consent form  No  
 Yes  
 Unknown

Date of Birth \_\_\_\_\_

Age on date of Index-Surgery \_\_\_\_\_

### Surgery Report of the DIE Index Surgery

Fallnummer \_\_\_\_\_

Date of Index-Surgery \_\_\_\_\_

Please upload the Surgery-Report \_\_\_\_\_  
(Please anonymize)

### Patho Report of the DIE Index Surgery

Number of pathology reports \_\_\_\_\_  
(Please note number of reports you want to upload)

Pathology-Report-Number 1 \_\_\_\_\_  
(K-Number)

Please upload the Pathology-Report 1 \_\_\_\_\_  
(Please anonymize)

Pathology-Report-Number 2	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 2	(Please anonymize)
Pathology-Report-Number 3	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 3	(Please anonymize)
Pathology-Report-Number 4	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 4	(Please anonymize)
Pathology-Report-Number 5	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 5	(Please anonymize)
Pathology-Report-Number 6	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 6	(Please anonymize)
Pathology-Report-Number 7	_____
	(K-Number)
Please upload the Pathology-Report 7	(Please anonymize)

**Medical History****Basic Data**

Weight

\_\_\_\_\_  
([kg], 9999 if unknown)

Height

\_\_\_\_\_  
([m], 9999 if unknown)

BMI

\_\_\_\_\_  
([kg/m<sup>2</sup>])**Gyn Data**

Menarche

\_\_\_\_\_  
([age], 9999 if unknown)

Gravida

\_\_\_\_\_  
(9999 if unknown)

Para

\_\_\_\_\_  
(9999 if unknown)

EUG in past medical history

- No  
 Yes  
 Unknown

Postmenopausal

- No  
 Yes  
 Unknown

Contraception

- No evidence  
 IUD (Copper)  
 IUD (Hormones)  
 Hormonal contraceptives  
 Other

Other way of contraception, please specify

\_\_\_\_\_

Infertility

- Yes  
 No Evidence

Infertility

- Primary  
 Secondary

Years of infertility	<input type="radio"/> No evidence <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> >5
Infertility treatment	<input type="checkbox"/> No evidence <input type="checkbox"/> Past <input type="checkbox"/> Planned
Infertility treatment in the past	<input type="checkbox"/> No evidence <input type="checkbox"/> IUI (intrauterine Insemination) <input type="checkbox"/> IVF (in-vitro-Fertilisation) <input type="checkbox"/> ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) <input type="checkbox"/> Monitoring <input type="checkbox"/> Stimulation <input type="checkbox"/> Optimization of sexual intercourse <input type="checkbox"/> Other
Other, please specify	_____

### Endometriosis History

The following questions only concern the time more than 6 months prior to Index Surgery.

Prior Suspicion of Endometriosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Date of prior Suspicion of Endometriosis	_____ (01.01.1900 if unknown)
Prior Histological Diagnosis of Endometriosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Date of prior Histological Diagnosis of Endometriosis	_____
Prior Treatment of Endometriosis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Prior conservative treatment <input type="checkbox"/> Prior surgical treatment (Therapy prior to Index Surgery)
Prior Hormone therapy of Endometriosis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Gestagene (eg. Lynestrenol) <input type="checkbox"/> GnRH-Analoga (eg. Buserelin) <input type="checkbox"/> Hormonal contraceptives <input type="checkbox"/> IUD (with hormones)

**Comorbidities**

Comorbidities  Yes  
 No  
(Other than cancer)

Comorbidities  Depressions  
 Addiction (eg. Painmedication)  
 Anxiety disorder  
 Migraine  
 Pain disorder (eg. Fibromyalgia)  
 Gastrointestinal disease (eg. M. Crohn)  
 Diabetes mellitus  
 Thyroid dysfunction  
 Other

Other comorbidities, please specify \_\_\_\_\_  
(No need to specify, only if considered relevant)

**Cancer**

The following questions only concern the time more than 5 years before the Index Surgers and the time after the Index Surgery.

Cancer  Yes  
 No  
(Please exclude if simultaneous cancer/cancer < 5 years before Index Surgery)

Cancer of the  Breast  
 Endometrium  
 Cervix  
 Adnex/Peritoneum  
 Other

Other cancer, please specify \_\_\_\_\_

ED Breast Cancer \_\_\_\_\_

ED Endometrial Cancer \_\_\_\_\_

ED Cervical Cancer \_\_\_\_\_

ED Cancer of the Adnex/Peritoneum \_\_\_\_\_

ED Other Cancer \_\_\_\_\_

**Surgical History**

The following questions only concern previous surgeries that are NOT linked to the Index Surgery. Therefore please remember to exclude diagnostic LSKs < 6 months prior to the Index Surgery.

Previous abdominal/obgyn surgeries  Yes  
 No  
(Other than diag. LSK prior to Index surgery)

Number of previous abdominal/obgyn surgeries \_\_\_\_\_  
(Other than diag. LSK prior to Index surgery)

Previous surgeries  Gynecological, LSK  
 Gynecological, Q-Lap  
 Gynecological, L-Lap  
 Gynecological, Vaginal  
 C-Section  
 Gynecological, Other  
 General Surgery, LSK  
 General Surgery, L-Lap  
 General Surgery, Other

Number of LSKs \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)

Number of Q-Lap \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)

Number of L-Lap \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)

Number of Vaginal Surgeries \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)

Number of C-Sections \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)

Number of Other Surgeries \_\_\_\_\_  
(9999 if unkown)



Gynecological Procedure/s	<input type="checkbox"/> Chromopertubation <input type="checkbox"/> Tubal Ligation <input type="checkbox"/> Adnexectomy <input type="checkbox"/> Salpingectomy <input type="checkbox"/> Ovariectomy <input type="checkbox"/> Treatment of a Cyst <input type="checkbox"/> Myomectomie <input type="checkbox"/> Endometriosekoagulation <input type="checkbox"/> Endometrioseresektion <input type="checkbox"/> tot. HE <input type="checkbox"/> sz. HE <input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> Diagnostic intervention <input type="checkbox"/> Adhesiolysis <input type="checkbox"/> Conization <input type="checkbox"/> Other, abdominal <input type="checkbox"/> Other, non-abdominal
Adnexectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
Salpingectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
Ovariectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
Other gynecological procedures, please specify	_____
Pathology-Report HE available?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ex domo
Adenomyosis uteri according to Pathology-Report?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Pathology-Report-Number	_____
Please upload Pathology-Report of HE-Surgery	
Other abdominal Procedure/s	<input type="checkbox"/> Excision of the gall-bladder <input type="checkbox"/> Partial excision of the bowel <input type="checkbox"/> Appendectomy <input type="checkbox"/> Hernia <input type="checkbox"/> Other, abdominal
Partial resection of the bowel because of DIE/Endometriosis?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Other, abdominal	_____

---

Data quality 'Surgical history'	<input type="checkbox"/> Anamnesis <input type="checkbox"/> Medical Report <input type="checkbox"/> OP-Report available
---------------------------------	---

---

**Family History**

---

Relatives with EM	<input type="radio"/> No evidence <input type="radio"/> Yes
-------------------	--

---

Please specify relatives with EM	<input type="checkbox"/> Mother <input type="checkbox"/> Sister <input type="checkbox"/> Daughter <input type="checkbox"/> Other
----------------------------------	---

---

Other, please specify	_____
	(unknown' if unknown)

---

Relatives with Cancer	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
-----------------------	---

---

Relatives with Cancer	<input type="checkbox"/> Breast Cancer <input type="checkbox"/> Endometrial Cancer <input type="checkbox"/> Cervical Cancer <input type="checkbox"/> Ovarian Cancer <input type="checkbox"/> Other
-----------------------	--

---

Other, please specify	_____
-----------------------	-------

## Pre Index Surgery

### Symptoms

The following Symptoms and Diagnostic measures only concern the 6 months prior to the Index-Surgery.

Symptoms

- Yes  
 No

Pain

- Yes  
 No

Painsymptoms

- Dysmenorrhoe  
 Dysparauie  
 Dyschezia  
 Dysuria  
 Pain of the lower abdomen  
 Other pain

Other, please specify

\_\_\_\_\_

Infertility

- Yes  
 No  
(vgl. mit "Medical History")

Other symptoms

- Yes  
 No  
(e.g. Haematuria, Haematochezia)

Other Symptoms

- Haematochezia  
 Haematuria  
 Hydronephrosis  
 Other

Other Symptoms, please specify

\_\_\_\_\_

### Preoperative Gynecological Examination

Inspection

- NA (denied by patient)  
 No findings  
 Visible nodule fornix posterior  
 Visible nodule fornix anterior  
 Visible nodule other vaginal localization  
 Visible nodule other localization  
(In case of missing documentation check no findings)

Visible nodule other localization, please specify

\_\_\_\_\_

Palpation	<input type="checkbox"/> NA (denied by patient) <input type="checkbox"/> No findings <input type="checkbox"/> Palpable nodule sacrouterine ligaments <input type="checkbox"/> Palpable nodule septum rectovaginale <input type="checkbox"/> Palpable nodule fornix anterior <input type="checkbox"/> Palpable nodule other vaginal localisation <input type="checkbox"/> Palpable nodule other localisation (In case of missing documentation check no findings)
Nodule sacrouterine ligaments	<input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> both
Other, please specify	_____
Ultrasound	<input type="radio"/> NA (denied by patient) <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding (In case of missing documentation check no findings)
Urinary stasis/Hydronephrosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cyst/Endometrioma	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Adenomyosis uteri	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Suspicion of Myoma	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Other suspicious findings	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Other, please specify	_____
<b>Diagnostic LSK</b>	
Preoperative diagnostic LSK	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> yes, in domo <input type="radio"/> yes, ex domo <input type="radio"/> unknown
Date of LSK	 (01.01.1900 if unknown; 15th of the month if day is unknown)
Surgery Report diagnostic LSK available?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Please upload the Surgery-Report of diagnostic LSK

Inspection	<input type="checkbox"/> No findings <input type="checkbox"/> Visible nodule fornix posterior <input type="checkbox"/> Visible nodule fornix anterior <input type="checkbox"/> Visible nodule other vaginal localization <input type="checkbox"/> Visible nodule other localization (In case of missing documentation check no findings)
------------	---

Other, please specify \_\_\_\_\_

Palpation	<input type="checkbox"/> No findings <input type="checkbox"/> Palpable nodule sacrouterine ligaments <input type="checkbox"/> Palpable nodule septum rectovaginale <input type="checkbox"/> Palpable nodule fornix anterior <input type="checkbox"/> Palpable nodule other vaginal localisation <input type="checkbox"/> Palpable nodule other localisation (In case of missing documentation check no findings)
-----------	--

Nodule sacrouterine ligaments	<input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> both
-------------------------------	---

Other, please specify \_\_\_\_\_

Inspection	<input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Visible nodule <input type="radio"/> No Report available
------------	--

Palpation	<input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Palpable nodule/induration <input type="radio"/> No Report available
-----------	--

Localisation of intraoperative findings of Endometriosis	<input type="checkbox"/> Sacrouterin ligaments <input type="checkbox"/> Septum rectovaginale <input type="checkbox"/> Pelvic wall <input type="checkbox"/> Ovary/-ies <input type="checkbox"/> Fallopian tube <input type="checkbox"/> Uterus <input type="checkbox"/> Bladder <input type="checkbox"/> Pouch of douglas <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Intestine other than rectum <input type="checkbox"/> Diaphragm <input type="checkbox"/> Upper abdominal wall <input type="checkbox"/> Belly button <input type="checkbox"/> Scar <input type="checkbox"/> Vagina <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Unknown
--	--

Other, please specify \_\_\_\_\_

Suspicious of Adenomyosis uteri?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Further intraoperative Findings	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Myoma <input type="checkbox"/> Adhesions <input type="checkbox"/> Frozen pelvis <input type="checkbox"/> Kissing Ovaries <input type="checkbox"/> Cysts <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> No Report available
Other, please specify	_____
Biopsies taken	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Endometriosis confirmed by pathologist	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Goldstandard for diagnosis)
Pathology-Report-Number of the diagnostic LSK	_____
	(9999, if unknown or ex domo)
Please upload the histologically confirmation of endometriosis of the diagnostic LSK	(Pathology report or medical report with histological description)
Cystoscopy during diagnostic LSK	<input type="radio"/> No evidence/Not done <input type="radio"/> No report <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding
<b>Photodocumentation diagnostic LSK</b>	
Photodocumentation of diagnostic LSK available?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Digital in domo <input type="radio"/> Printed
<b>Other Diagnostic Measures</b>	
MRI	<input type="radio"/> No evidence/Not done <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding
CT	<input type="radio"/> No evidence/Not done <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding
Cystoscopy	<input type="radio"/> No evidence/Not done <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding

---

Coloscopy	<input type="radio"/> No evidence/Not done <input type="radio"/> No findings <input type="radio"/> Suspicious finding
-----------	---

---

**Pre-operative Therapy**

---

Pre-operative therapy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Gestagene (eg. Lynestrenol) <input type="checkbox"/> GnRH-Analoga (eg. Buserelin) <input type="checkbox"/> Hormonal contraceptives <input type="checkbox"/> IUD (with hormones) <input type="checkbox"/> Other
-----------------------	--

---

Other, please specify	_____
-----------------------	-------

---

Duration of hormonal intake	_____
	([months], 9999 if unknown)

## Intra Index Surgery

### Stay

Date of admission \_\_\_\_\_

Date of dismissal \_\_\_\_\_

Length of stay \_\_\_\_\_  
([days])

### Index Surgery

Time the Index surgery began \_\_\_\_\_  
(HH:MM, 00:00 if unknown)

Time the Index surgery ended \_\_\_\_\_  
(HH:MM, 00:00 if unknown)

Duration of surgical intervention \_\_\_\_\_  
([minutes])

### Indication

Main-Symptom to be treated by surgery  Pain  
 Infertility  
 Other  
(Other: eg. Suspect finding, Urinary stasis, Problem of the Intestines)

Other Main-Symptom to be treated, please specify \_\_\_\_\_

### Intraoperative Gynecological Examination

Inspection  No findings  
 Visible nodule fornix posterior  
 Visible nodule fornix anterior  
 Visible nodule other vaginal localization  
 Visible nodule other localization  
(In case of missing documentation check no findings)

Other, please specify \_\_\_\_\_



Palpation	<input type="checkbox"/> No findings <input type="checkbox"/> Palpable nodule sacrouterine ligaments <input type="checkbox"/> Palpable nodule septum rectovaginale <input type="checkbox"/> Palpable nodule fornix anterior <input type="checkbox"/> Palpable nodule other vaginal localisation <input type="checkbox"/> Palpable nodule other localisation (In case of missing documentation check no findings)
-----------	--

Nodule sacrouterine ligaments	<input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> both
-------------------------------	---

Localisation of other Palpable Nodules/Indurations	_____
--	-------

### Approach

Approach	<input type="radio"/> Palmer <input type="radio"/> offene LSK <input type="radio"/> LSK, Nabel <input type="radio"/> Q-Lap <input type="radio"/> L-Lap <input type="radio"/> Other
----------	---

Other Approach, please specify	_____ (e.g. Resection of a Scar)
--------------------------------	----------------------------------

Conversion to Laparotomy	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
--------------------------	---

Reason for Conversion	<input type="radio"/> Extensive Findings/Technical Reasons <input type="radio"/> Complications
-----------------------	---

Approach after conversion	<input type="radio"/> L-Lap <input type="radio"/> Q-Lap <input type="radio"/> Unknown
---------------------------	---

### Localisation of Endometriosis

Superficial EM according to Surgery Report?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
---	---

Number of superficial EM lesions according to Surgery Report	_____
--	-------

---

Localisation of superficial EM according to Surgery Report	<input type="checkbox"/> Sacrouterin ligaments <input type="checkbox"/> Pelvic wall <input type="checkbox"/> Ovary/-ies <input type="checkbox"/> Fallopian tube <input type="checkbox"/> Uterus <input type="checkbox"/> Bladder <input type="checkbox"/> Pouch of douglas <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Intestine other than rectum <input type="checkbox"/> Diaphragm <input type="checkbox"/> Upper abdominal wall <input type="checkbox"/> Other
--	--

---

Other superficial EM findings, please specify \_\_\_\_\_

---

Superficial EM Sacrouterine ligament	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds <input type="radio"/> Unknown
--------------------------------------	--

---

DIE according to Surgery Report?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
----------------------------------	---

---

Number of DIE lesions according to Surgery Report \_\_\_\_\_

---

Localisation of DIE according to Surgery Report	<input type="checkbox"/> Septum rectovaginale <input type="checkbox"/> Sacrouterin, Parametran <input type="checkbox"/> Pelvic wall <input type="checkbox"/> Ureter, extrinsic <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Adenomyosis <input type="checkbox"/> Bladder <input type="checkbox"/> Ureter, intrinsic <input type="checkbox"/> Intestine other than Rectum <input type="checkbox"/> Belly button <input type="checkbox"/> Scar <input type="checkbox"/> Vagina <input type="checkbox"/> Other
---	---

---

Other DIE findings, please specify \_\_\_\_\_

---

DIE Sacrouterine ligament	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds <input type="radio"/> Unknown
---------------------------	--

---

Suspicious of Adenomyosis uteri?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
----------------------------------	---

---

**Findings**

Intraoperative findings (additional to DIE and superficial EM)  Myoma  
 Adhesions  
 Frozen pelvis  
 Kissing Ovaries  
 Cysts  
 Other  
 None

Other findings, please specify \_\_\_\_\_

Endometrioma  Yes  
 No

**Procedures**

Insertion of Double J  Yes  
 No

Insertion of Double J  Preoperative  
 Intraoperative  
 Postoperative

Treatment of superficial EM  Coagulation  
 Resection  
 No treatment  
 Unknown

Instruments used for coagulating superficial EM  Unknown  
 Electric, monopolar  
 Electric, bipolar  
 APC  
 Laser

Injection of NaCl pre coagulation  Yes  
 No

Instruments used for resecting superficial EM  unknown  
 Electric, monopolar  
 Electric bipolar  
 Ultracision  
 BiCision  
 Other

Other, please specify \_\_\_\_\_

Treatment of DIE  Coagulation  
 Resection  
 No treatment  
 Unknown

Instruments used for coagulation DIE	<input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Electric, monopolar <input type="checkbox"/> Electric, bipolar <input type="checkbox"/> APC <input type="checkbox"/> Laser
Injection of NaCl pre coagulation	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Instruments used for resecting DIE	<input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> Electric, monopolar <input type="checkbox"/> Electric bipolar <input type="checkbox"/> Ultracision <input type="checkbox"/> BiCision <input type="checkbox"/> Other
Other, please specify	_____
Gynecological Procedure/s	<input type="checkbox"/> Resection of Organs* <input type="checkbox"/> Extirpation of cysts <input type="checkbox"/> Adhesiolysis <input type="checkbox"/> Ureterolysis <input type="checkbox"/> Chromopertubation <input type="checkbox"/> Ovariopexie <input type="checkbox"/> Ovariopexie only while surgery <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> No further gyn procedures (*inneres Genitale)
Other gynecological procedure, please specify	_____
Resection superficial EM of sacrouterine ligament	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds <input type="radio"/> Unknown
Resection DIE of sacrouterine ligament	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds <input type="radio"/> Unknown
Resection of Organs	<input type="checkbox"/> Adnexe <input type="checkbox"/> Salpinx <input type="checkbox"/> Ovary <input type="checkbox"/> Uterus
Adnexectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
Saplingectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds

Ovariectomy	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
Hysterectomy	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> supracervical
Result of chromopertubation	<input type="radio"/> +/+ <input type="radio"/> +/- <input type="radio"/> -/+ <input type="radio"/> -/- <input type="radio"/> (l/r)
Extended intestinal Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Please specify	<input type="checkbox"/> Shaving/local resection (Bowel) <input type="checkbox"/> Disc resection (Bowel) <input type="checkbox"/> Segment resection (Bowel) <input type="checkbox"/> Anastomoses (Bowel) <input type="checkbox"/> Protective ileostoma <input type="checkbox"/> Appendectomy <input type="checkbox"/> Rectum splint <input type="checkbox"/> Other
Other intestinal Procedures	_____
Number of bowel anastomoses	_____
	(9999 if unknown)
Kind of bowel anastomoses	<input type="checkbox"/> Handanastomosis <input type="checkbox"/> Stapleranastomosis
Extended Urological Procedures	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Please specify	<input type="checkbox"/> Shaving/local resection (Ureter) <input type="checkbox"/> Partial resection (Ureter) <input type="checkbox"/> Shaving/local resection (Bladder) <input type="checkbox"/> Partial resection (Bladder) <input type="checkbox"/> New implantation of ureter <input type="checkbox"/> Intraoperative insertion of double J <input type="checkbox"/> Other
Other urological Procedures	_____
Partial resection of the Ureter	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds
New implantation of ureter	<input type="radio"/> r <input type="radio"/> l <input type="radio"/> bds

---

Vagina opened during surgery  Yes  
 No  
(In case of missing documentation check NO)

---

**General surgeon**

General surgeon attending  Yes  
 No

---

**Urologist**

Urologist attending  Yes  
 No

---

**Residual Endometriosis**

Postoperative residual Endometriosis  No  
 Yes  
 Unknown

---

Localisation of Endometriosis Residuals \_\_\_\_\_

---

Reason for residual Endometriosis (if given) \_\_\_\_\_

---

**Adhesion prophylaxis**

Use of Adhesion Prophylaxis  Yes  
 No

---

Please specify Adhesion Prophylaxis

- Unknown
- NaCl
- Adept
- Fibrinkleber
- GoreTex
- Interceed
- Intercoat
- SepraFilm
- Hyalobarrier
- SprayShield
- 4dryfield
- Other

---

Other, please specify \_\_\_\_\_

**Hemoglobin**

Hb pre Index Surgery \_\_\_\_\_  
(9999 if unknown)

Unit  g/dl  
 mmol/l

Hb post Index Surgery \_\_\_\_\_  
(9999 if unknown)

Unit  g/dl  
 mmol/l

**Complication/s during surgery**

Blood loss during Surgery \_\_\_\_\_  
([ml], 9999 if unknown)

Complication/s during surgery  Yes  
 No

Hemorrhage  Yes  
 No

Transfusion  Yes  
 No

Number of units \_\_\_\_\_  
(9999 if unknown)

Intestinal injury  Yes  
 No

Ureteral injury  Yes  
 No

Injury of the urinary bladder  Yes  
 No

Serious anaesthesiological complication/s  Yes  
 No

Other intraoperative complication/s  Yes  
 No

Other intraoperative complication/s \_\_\_\_\_

**Classification (according to Surgery-Report)**

Use of Classification-Systems (Surgery-Report)

- No  
 ENZIAN  
 rASRM/AFS  
 EEC (WHO)  
 Other

ENZIAN according to Surgery-Report

- A1  
 A2  
 A3  
 B1  
 B2  
 B3  
 C1  
 C2  
 C3  
 FA  
 FB  
 FI  
 FO  
 FU

rASRM/AFS according to Surgery-Report (American Society for Reproductive Medicine/American Fertility Society)

- Stage I  
 Stage II  
 Stage III  
 Stage IV

EEC-Score according to Surgery-Report (Endoscopic Endometriosis Classification, WHO)

- Stage I  
 Stage II  
 Stage III  
 Stage IV

Other Classification-System used incl. Score

\_\_\_\_\_

**Plans/Advise concernig infertility**

Infertility treatment: Plans/Advise given

- No evidence  
 IUI (intrauterine Insemination)  
 IVF (in-vitro-Fertilisation)  
 ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion)  
 Monitoring  
 Stimulation  
 Optimization of sexual intercourse  
 Other

Other, please specify

\_\_\_\_\_



## Pathology Report

### Pathology Report

Submitted biopsies \_\_\_\_\_

Biopsies containing Endometriosis \_\_\_\_\_

Biopsies containing superficial endometriosis according to the Pathology Report  Yes  No

Number of biopsies containing superficial endometriosis according to the Pathology Report \_\_\_\_\_

Biopsies containing DIE according to the Pathology Report  Yes  No

Number of biopsies containing DIE according to the Pathology Report \_\_\_\_\_

Biopsies containing (Organ) Infiltration  Yes  No

Infiltration of the  Bowel  Ureter  Urinary bladder  Uterus (Adenomyosis)  Vagina  Scar  Belly button  Skin/Muscle/Tissue  Other (Other, eg. Lung, Muscle)

Please specify "bowel"  Rectum  Sigma  Colon  Appendix  Ileocecal  Ileum  Other  Unknown

Bowel, other \_\_\_\_\_

Infiltration, other \_\_\_\_\_  
(Other, eg. Lung)

Size of biggest DIE \_\_\_\_\_  
(Size in [mm], 9999 if unknown)

---

Number Pathobloecke containing DIE biopsies

(Please note name and number of biopsy)

**Post Index Surgery****Complication/s after surgery**

Complications after surgery  Yes  
 No

Readmission  Yes  
 No

Date of readmission \_\_\_\_\_

Date of dismissal \_\_\_\_\_

Reason for Readmission

- Hematoma
- Seroma
- Low Hb
- Urinary retention
- Urinary stasis
- Ureter leakage
- Micturition Problems
- Anastomosis, complication
- Fistula
- Infection/Woundhealing disorder
- Insufficiency of the vaginal disclosure
- Pain
- Impaired general condition
- Other

Hematoma  Yes  
 No  
(incl. Hematoperitoneum)

Surgical treatment of hematoma  Yes  
 No

Seroma  Yes  
 No

Puncture of seroma  Yes  
 No

Low HB  Yes  
 No

Hb \_\_\_\_\_

Unit  g/dl  
 mmol/l

Postoperative transfusion  Yes  
 No

Number of units	<hr/>
	(9999 if unkown)
Urinary retention	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Harnverhalt)
Selfcatherisation	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Urinary stasis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Harnstau)
Surgical treatment of urinary stasis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Ureter leakage	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (e.g. Urinom)
Micturition problems	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (e.g. increased frequency)
Please specify	<input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Loss of bladder capacity <input type="checkbox"/> Increased strangury <input type="checkbox"/> Incontinence <input type="checkbox"/> Other
Other, please specify	<hr/>
Complication of intestinal anastomosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Including secondary anus praeter)
Kind of complication of intestinal anastomosis	<input type="checkbox"/> Stenosis <input type="checkbox"/> Leakage <input type="checkbox"/> Other
Other kind of complication of anastomosis	<hr/>
Surgical treatment of Stenosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Treatment of Leakage	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Antibiotics only <input type="radio"/> Antibiotics and surgery
Secondary anus praeter	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Fistula	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Fistula	<input type="checkbox"/> Rekto-Vaginal-Fistula <input type="checkbox"/> Douglas-Vaginal-Fistula <input type="checkbox"/> Vesico-Vaginal-Fistula <input type="checkbox"/> Urethro-Vaginal-Fistula
Infection	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Infection	<input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Wound infection <input type="checkbox"/> Pelvic abscess <input type="checkbox"/> Postoperative fever (>38
Antibiotics due to infection	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Surgical treatment of Abscess	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Abszesspaltung/-revision)
Wound healing disorder other than infection	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Wound healing disorder other than infection	<input type="checkbox"/> Wound dehiscence <input type="checkbox"/> Excessive scarring <input type="checkbox"/> Other
Other, please specify	_____
Insufficiency of vaginal closure	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Other postoperative complication/s	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Positional damage, neurological <input type="checkbox"/> Positional damage, other <input type="checkbox"/> Deep vein thrombosis <input type="checkbox"/> Pulmonary embolism <input type="checkbox"/> Compartment syndrome <input type="checkbox"/> Insufficiency of the stitches <input type="checkbox"/> Other
Other postoperative complication/s, other	_____

## End

---

Remarks about the case	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Especially severe DIE <input type="checkbox"/> Severe Complications <input type="checkbox"/> Other
Other remarks about the case	_____
Upload of further documents?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Number of further uploads	_____
Further Upload 1	(Please anonymize)
Further Upload 2	(Please anonymize)
Further Upload 3	(Please anonymize)
Further Upload 4	(Please anonymize)
Further Upload 5	(Please anonymize)
Further Upload 6	(Please anonymize)
Further Upload 7	(Please anonymize)
Further Upload 8	(Please anonymize)