

Vestibulodynie

Teil 1: Symptomatik, Pathophysiologie, Diagnostik

Werner Mendling

In der gynäkologischen Praxis sind Frauen mit Schmerzen im Vestibulum eine große Herausforderung. Es dauert oft Jahre bis zur richtigen Diagnose einer Vulvodynie oder einer Vestibulodynie. Man schätzt, dass etwa 10% aller Frauen davon zumindest vorübergehend betroffen sind. Ihre Lebensqualität ist massiv beeinträchtigt. Im ersten Teil dieses zweiteiligen Beitrags wird das Krankheitsbild dieser belastenden Störung vorgestellt, im zweiten Teil folgen die Therapiemöglichkeiten.

Unter Vulva versteht man die großen und kleinen Labien und das Vestibulum mit dem Introitus vaginae und dem Hymen. Das Vestibulum beginnt am Hymenalring und besteht aus nicht verhornendem Plattenepithel endodermalen Ursprungs, während das verhornende Plattenepithel der Vulva ektodermalen Ursprungs ist. Die Grenze verläuft etwa in der Mitte der inneren Seite der kleinen Labien und wird nach dem Gynäkologen D. Berry Hart aus Edinburgh, der 1882 darüber geschrieben hatte, seit 1949 entsprechend einer Empfehlung des Pathologen Dickinson „Hart’sche Linie“ genannt (23). In der Haut des Vestibulums münden bei etwa 5 und 7 Uhr die Bartholin’schen Drüsen, aber es existieren zahlreiche weitere, klinisch unbemerkte, histologisch aber darstellbare kleine Vestibulardrüsen bis maximal 2 mm Tiefe (79).

Seit etwa 1975 ist in Fachkreisen das „Burning Vulva Syndrome“ (47) bekannt, das später auch „Vulvodynie“ genannt wurde (45). Im Jahr 1987 beschrieb Eduard G. Friedrich aus Florida die Befunde von 86 Patientinnen mit Schmerzen im Introitus, von denen er 50 in einer Studie auswertete (23). Er nannte das Krankheitsbild „Vulvar Vestibulitis Syndrome“ und wies darauf hin, dass die Erkrankung bereits seit mindestens 1889 im gynäkologischen Schrifttum bekannt

ist, seit 1928 aber praktisch nicht mehr in Lehrbüchern erwähnt worden war. Erst durch die Untersuchungen von Marylynne McKay (Atlanta), Eduard Friedrich und einigen anderen gab es im internationalen gynäkologischen und dermatologischen Schrifttum wieder Arbeiten zu dem Thema, wobei nur wenige aus Deutschland stammen. Das änderte sich erst in den letzten zehn Jahren (30,49).

Die International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) (53) und das National Institute of Health (NIH) der USA (2) definierten den Begriff „Vulvodynie“ mit der Untergruppe „Vestibulodynie“ bzw. „Vulvares Vestibulitis-Syndrom“ (48) (s. Tab. 1). Die Vestibulodynie ist die in der gynäkologischen Praxis übliche bzw. häufigste Problematik aus diesem Formenkreis. Es gibt zusätzlich das Urethrasyndrom, die interstitielle Zystitis, die Kokzigodynie, das Burning-Tongue-Syndrom (82) u. a.

Diagnostische Kriterien sind:

- Schmerzen und Brennen bei Berührung des Vestibulums (Allodynie) oder dem Versuch der Penetration (Finger, Tampon, Verkehr),
- Empfindlichkeit bei Druck auf Vulva bzw. Vestibulum (z. B. sitzen oder Rad fahren),
- keine oder schwach vorhandene Rötung, ggf. erst nach Provoka-

tion (sehr unzuverlässiges Kriterium),

- Ausschluss von Infektionen (z. B. Vulvovaginalkandidose, Herpes genitalis), neurologischen (z. B. Herpesneuralgie, Spinalnervkompression), dermatologischen (z. B. Lichen planus, Lichen sclerosus) oder neoplastischen Erkrankungen (z. B. vulväre intraepitheliale Neoplasie),
- Dauer der Beschwerden mindestens drei (bis sechs) Monate.

Man unterscheidet zwischen primärer (seit ersten vaginalen Penetrationsversuchen) oder sekundärer (nach Jahren ohne Beschwerden), provozierter (bei Berührung) oder nicht provozierter Vulvodynie oder gemischten Formen, generalisierter (gesamte Vulva außerhalb des Vestibulums) oder gemischter Form, loka-

Vulvaschmerzen und Vulvodynie

A Vulvaschmerzen, die einer spezifischen Erkrankung zugeordnet werden können

1. infektiös (z. B. Vulvovaginalkandidose, Herpes genitalis u. a.)
2. inflammatorisch (z. B. Lichen ruber, Lichen sclerosus, immunobullöse Erkrankungen u. a.)
3. neoplastisch (z. B. Morbus Paget, VIN, Plattenepithelkarzinom u. a.)
4. neurologisch (z. B. Herpes-Neuralgie, Spinalnervenkompression u. a.)

B Vulvodynie

1. generalisiert
 - 1 provoziert (sexuell, nicht-sexuell, beides)
 - 2 unproviziert
 - 3 gemischt (1 und 2)
2. lokalisiert (Vestibulodynie, früher als vulvares Vestibulitis-Syndrom, Clitoridynie, Hemivulvodynie, Burning-Vulva-Syndrom bezeichnet)
 - 1 provoziert (sexuell, nicht-sexuell, beides)
 - 2 unproviziert
 - 3 gemischt (1 und 2)

Tab. 1 mod. nach (43)

lisierter (z. B. nur im posterioren Teil des Vestibulums) Vulvodynie und gibt zusätzlich die Region an (z. B. posterior, rechtsseitig) (s. Tab. 1). Die Beschwerden können chronisch persistierend, vorübergehend nach einigen Jahren oder episodisch vorkommen. Oft treten sie prämenstruell verstärkt auf (2, 20, 23, 31, 43, 44).

Die National Vulvodynia Association der USA, die 1993 von Betroffenen gegründet wurde und auch im US-Senat angehört wurde, gibt allgemein verständliche, qualifizierte Informationen heraus. Eine von ihr finanzierte Studie hat ergeben, dass eine Patientin mit Vulvodynie in sechs Monaten über 8.800 Dollar an direkten und indirekten Kosten für das Gesundheits- und Sozialwesen verursacht (80).

Symptomatik

Frauen mit Vestibulodynie berichten bei Berührung oder Penetrationsversuchen des Introitus über „Schmerz wie Feuer“, „Schmerz wie ein Messerstich“, „stechende Nadeln“, „Reib-eisen“, „offenes Fleisch“ usw. Auch schmerzt Urin sehr, besonders, wenn er konzentriert ist. Oft wird berichtet, dass der Schmerz vor der Regel verstärkt auftritt. Auch Blut oder pathologischer Fluor schmerzen.

Bei der Anamnese geben die meisten jungen Patientinnen oft zwei typische Vorgeschichten an:

1. „Ich hatte bisher ein schönes Sexualeben mit meinem Partner. Dann bekam ich eine Blasenentzündung und erhielt Antibiotika. Danach bekam ich eine Pilzinfektion. Nach der Behandlung ging der Pilz nicht weg, trotz mehrerer Therapien. Es brannte wie Feuer beim Geschlechtsverkehr und das hielt bis zu zwei Tage lang so an. Ich kann nicht mehr Rad fahren und sitze im Büro auf einem Sitzring. Meine Ärztin fand im Abstrich Bakterien und gab mir wieder Antibiotika. Ich bin verzweifelt, weil ich mit erst 22 Jahren als Frau nicht das geben kann, was für andere selbstverständlich ist.“ Gelegentlich ist keine antibiotische oder antimykotische Therapie vorausgegangen, sondern eine Desinfektion des Introitus vor einer Abrasio. Bei anderen Frauen tritt das Problem anscheinend aus heiterem Himmel auf.
2. „Beim ersten Verkehr mit 16 Jahren brannte es wie Feuer. Seitdem geht gar nichts mehr, obwohl mein Freund sehr rücksichtsvoll ist.“ Erst auf Nachfragen geben diese Frauen oft an, dass sie schon seit der ersten Periode immer Schmerzen „in der Scheide“ hatten und deshalb nie Tampons benutzen konnten. Manchmal erinnern sie sich (oder die sie begleitende Mutter) daran, dass schon im Kleinkindalter Brennen beim Wasserlassen ohne erklär-baren Grund vorgekommen war.

Höchst selten in der eigenen Sprechstunde sind eher ältere Frauen mit generalisierter oder einseitiger Vulvodynie. Differenzialdiagnostisch sollten dann neurogene Ursachen interdisziplinär abgeklärt werden, z. B. Verspannungen im Muskel- und Bandapparat des Beckens, die physiotherapeutisch oder osteopathisch gebessert werden können, eine Pudendusneuralgie, eine Herpes-genitalis- oder Herpes-Zoster-Neuralgie oder eine Nervenkompression an der Wirbelsäule durch eine Sakralzyste oder im kleinen Becken durch einen Tumor. Bei einer eigenen Patientin von etwa 70 Jahren war der starke Schmerz auf einer Seite der gesamten Vulva durch ein Schwannom verursacht. Es gibt Einzelne, die solche Befunde laparoskopisch operieren können (57).

Nach eigenen Beobachtungen erinnern sich Frauen mit primärer Vestibulodynie oft daran, bereits als Kleinkind Brennen im Introitus, z. B. beim Wasserlassen, verspürt zu haben, leiden meist an generalisierter Vestibulodynie im anterioren und posterioren Bereich, haben häufig eine atopische Diathese und weisen bei der Untersuchung im Bereich zwischen Klitoris und vorderem Anteil der Vagina vulvoskopisch feine punktförmige Rötungen im Sinn einer Inflammation ohne erkennbare Infektion auf. In dieser Region brennt es besonders stark bei der Miktion, was zu häufigen Antibiotikatherapien un-

ter der Annahme einer Urethrozystitis führt.

Daten zur Vulvodynie bei Kindern und Heranwachsenden sind zu dürftig, um Schlüsse zu ziehen. Die Schmerzcharakteristik bei Kindern und Erwachsenen ist aber gleich (13).

Der Verfasser wurde während der Abfassung des Manuskripts von einer Mutter mit ihrer sechsjährigen Tochter aufgesucht, die als Vierjährige schon geklagt hatte „Mein Popo tut weh“. Später konnte sich das Kind besser artikulieren und wies auf die Klitorisregion hin. Erst die genaue Untersuchung ergab, dass der brennende Schmerz periurethral im vorderen Vestibulumbereich zwischen Klitoris und Hymen bestand und teilweise auch im hinteren Introitusbereich. Wenn Urin darüber tropfte, schmerzte es besonders stark – alles Dinge, die auch Erwachsene mitteilen. Daten über Vestibulodynie schon in der Kindheit wurden nicht gefunden. Der Verfasser ist aber überzeugt davon, dass es eine genetische oder erworbene Disposition dazu geben muss, die sich bereits in der Kindheit bemerkbar macht.

Prävalenz

Von 660 Frauen ohne bisherige Vulvodynie wurde in einer prospektiven Studie über vier Jahre bei 10,8 % ($n=71$) mit einer Inzidenz von 3,1 % pro Jahr eine Vulvodynie diagnostiziert. Das Risiko für eine Vulvodynie war bei Frauen ohne jegliche genitale Schmerzanamnese nur 1,4 %, für solche mit früher gelegentlichen genitalen Schmerzproblemen aber 5,6 % ($p=0,001$) (61). In einer Literaturrecherche von 1995 bis 2010 wurde das höchste Risiko für eine Vestibulodynie bei jungen Frauen vom Teenageralter bis etwa ins 25. Lebensjahr festgestellt (13).

In einer Fragebogenumfrage bei 4.915 Frauen aus Boston im Alter von 18–64 Jahren berichteten 16 % über chronisches Brennen, messerstichtar-

tige Genitalschmerzen oder Kontaktschmerzen über mindestens drei Monate Dauer, 7 % der Frauen litten bei der Befragung noch darunter. Mit zunehmendem Alter verflüchtigte sich der Schmerz. Entgegen anderen Literaturangaben gab es keine Unterschiede zwischen schwarzen und weißen Frauen. Etwa 40 % der Frauen suchten nie einen Arzt auf. Diejenigen, die es doch taten, brauchten drei und mehr verschiedene Ärzte bis zur Diagnose (32).

Die jüngste Untersuchung stammt von der gleichen Autorin: Mit verschiedenen Methoden wurden zwischen 2001 und 2005 von 5.440 Frauen im Alter von 18–40 Jahren in Boston sowie zwischen 2010 und 2012 von 13.681 gleichaltrigen Frauen in Minneapolis Fragebögen beantwortet: 7–8 % in beiden Regionen berichteten über typische Beschwerden einer Vulvodynie. Hispanierinnen waren etwas häufiger betroffen als weiße Frauen (RR 1,4). Fast die Hälfte suchte nie einen Arzt deshalb auf (33).

Mit einer anderen schriftlichen prospektiven Befragung von 2.269 auswertbaren Fragebögen von Frauen in den USA, die über validierte Telefonkontakte rekrutiert und kontrolliert wurden, wurde über einen Zeitraum von drei Jahren eine Vulvodynieprävalenz von 8,3 % ermittelt. Es gab keine Unterschiede in den Altersgruppen von 18 bis 80 Jahren. Von 208 Frauen mit Vulvodynie hatten 48,6 % einen Arzt zur Behandlung aufgesucht, aber nur bei drei von ihnen (1,4 %) war die richtige Diagnose gestellt worden. Bei 16,9 % aller Frauen hatte die Vulvodynie nach einer mittleren Zeit von 12,5 Jahren aufgehört (60).

Vulvodynie trat in einer kürzlichen Untersuchung in Michigan/USA im Vergleich zur Gesamtpopulation (hier 4,2 Fälle/100 Personen-Jahre) häufiger bei 20-jährigen Frauen (7,6 Fälle), bei Hispanierinnen (9,5 Fälle) und bei verheirateten bzw. in fester

Partnerschaft lebenden Frauen (4,9 Fälle) auf (64).

Komorbiditäten

Es ist auffällig, dass Frauen mit Vestibulodynie anamnestisch über häufige antibiotische Therapien wegen Zystitis berichten. Bei genauem Nachfragen stellt sich heraus, dass sie wegen permanenten Brennens im Bereich der Harnröhrenmündung ggf. mehrfach vergeblich antibiotisch behandelt wurden, dass aber keine Bakterien in der Urinkultur nachweisbar waren und zystoskopisch ein normaler Befund der Harnblase festzustellen war.

In einer Untersuchung von 1.037 Literaturstellen in acht Sprachen von 1966 bis 2008 wurde ein deutliches Zusammentreffen von unerklärlichen urologischen Schmerzen, Vulvodynie, Colon irritable (höchste Evidenz) und Unterbauschmerzen festgestellt (12). Ähnliches hatte bereits McKay beschrieben (50).

In Michigan/USA wurden 1.940 über 18 Jahre alte Frauen mit und ohne Vulvodynie in einer validierten sechsmoatigen Studie prospektiv erfasst und von geübten Interviewern befragt. Es zeigte sich, dass Frauen mit Vulvodynie mit einer Odds Ratio (OR; relativen Wahrscheinlichkeit) von 3,4 auch unter Fibromyalgie litten, mit einer OR von 2,3 auch an interstitieller Zystitis und einer OR von 3,0 auch an Reizdarm/Colon irritable/Irritative Bowel Syndrome (62). Das waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 8,7 % mit Vulvodynie, 7,5 % mit interstitieller Zystitis, 9,4 % mit Reizdarm und 11,8 % mit Fibromyalgie. 72,9 % aller befragten Frauen der Studie waren frei von allen diesen Komorbiditäten.

Auch Endometriose, chronische Kopfschmerzen sowie kranio-mandibuläre Dysfunktion (Kiefergelenkverspannungen mit nächtlichem Zähneknirschen und Schmerzen im Kiefergelenk) treten gehäuft im Zusammenhang mit den oben genannten Problemen auf (56).

Erstmals zeigten Nguyen et al. (55) mit einer statistischen Analyse, dass einerseits sowohl die generalisierte Vulvodynie als auch die lokalisierte Vestibulodynie mit hoher Wahrscheinlichkeit mindestens zwei Komorbiditäten, nämlich bevorzugt Colon irritabile und Fibromyalgie aufwiesen. Die Prävalenz von Komorbiditäten bei generalisierter Vulvodynie betrug aber 21,6% und die bei lokalisierter Vestibulodynie nur 12,5% (56).

Frauen mit Vulvodynie hatten Jahre zuvor oft schmerzhafte Prodromi im Vulvabereich oder Schlafstörungen und andere Komorbiditäten (64). Gelegentlich kann Vulvodynie Folge einer diabetischen Neuropathie sein (37).

Pathophysiologie

Die Leitlinie „Chronischer Unterbauchschmerz der Frau“ definiert mangels internationaler Übereinkünfte: „Der chronische Unterbauchschmerz ist ein andauernder und quälender Schmerz der Frau mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. ... Bei einem Teil der Patientinnen können körperliche Veränderungen/Störungen als überwiegend ursächlich anzusehen sein. Bei anderen Patientinnen können emotionale Konflikte und psychische Belastungen als entscheidende ursächliche Faktoren gelten“ (15).

Demnach handelt es sich um eine somatoforme Schmerzstörung, die international folgendermaßen definiert ist: „Die vorherrschende Beschwerde ist ein andauernder, schwerer und quälender Schmerz, der durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung nicht vollständig erklärt werden kann. Er tritt in Verbindung mit emotionalen Konflikten oder psychischen Belastungen auf, die schwerwiegend genug sein sollten, um als entscheidende ursächliche Faktoren gelten zu können. Die Folge ist meist eine beträchtlich gesteigerte persönliche oder medizinische Hilfe und Unterstützung. Schmerzzustände mit vermutlich psychogenem Ursprung, die im Verlauf depressiver Störungen oder einer Schizophrenie auftreten, sollten hier nicht berücksichtigt werden“ (36).

Solche funktionellen gynäkologisch-urologischen Syndrome werden in der Psychosomatischen Gynäkologie als larvierte Sexualstörungen (16) und urethral-erotisches Syndrom (51) beschrieben. „Durch die anatomische Nachbarschaft zum Blasenboden und durch die enge funktionelle Einheit zum Lusterleben erklären sich auch manche postkoitalen Beschwerden des Brennens bei oder nach der Miktion, Blasenschmerzen und sogar Blutaustritte in die Blase; bei der

Zystoskopie findet sich hier eine Rötung des Blasenbodens im Trigonumbereich, der blasenseitig etwa der Gräfenberg-Zone in der Vagina entspricht.“ ... „Auch hier erklärt sich die Pathophysiologie im Zusammenhang mit der Physiologie der Lust und weist der Behandlung den Weg: es müssen die der Lustlösung abträglichen, individuell hemmenden Gegengefühle und ihr Entstehen erforscht werden“ (16).

Bei der Ursachenforschung soll aber nicht eine rein psychische oder eine rein organische Störung zugrunde gelegt werden, zumal beide Faktoren involviert sind. Schmerztheorien gehen von einem „Gate-Control“-Mechanismus aus, bei dem im Rückenmark ein „Tor“ existiert, das die Übertragung von Schmerzimpulsen aus der Peripherie unter Mitarbeit von Gehirnfunktionen, Neurotransmittern und psychischen Faktoren reguliert (6). So wird diskutiert, dass es sich bei der Vestibulodynie um eine Störung der vestibulären Haut, des Beckenbodens und auch der Schmerzverarbeitung im zentralen Nervensystem handeln könnte (81). Es wird auch angenommen, dass bei Vestibulodynie eine Hochregulation des lokalen Immunsystems (Mastzellen im Introitus) mit Überproduktion von inflammatorischen Molekülen sowie Nerven-

wachstumsfaktoren, dadurch eine Proliferation von lokalen Nervenfasern entsteht und eine Hyperaktivität des Levatormuskels besteht oder vorausgeht, der die Schmerzempfindung verstärkt (27). Neuropathische Schmerzen können traumatisch durch Nervenläsionen (z. B. Phantomschmerz), aber auch durch Substanzen von absterbenden Zellen in der Umgebung von Neuronen entstehen, was zur Hyperexzitabilität von Neuronen im Rückenmark und Gehirn führen kann. Das führt zur Wahrnehmung von Schmerz (mechanische Allodynie) und kann von weiteren Faktoren beeinflusst werden (3). Viele Faktoren sind noch unverstanden.

Bei vielen Frauen mit Vulvodynie bestehen Genpolymorphismen, die Zytokine, den Interleukin-1-Rezeptorantagonist und Interleukin-1-beta sowie das Mannose-bindende Lektin (MBL) kodieren. Das führt zu vermehrten inflammatorischen Reaktionen (25).

Bei lokalisierter Vulvodynie wurde eine gegenüber gesunden Frauen signifikant vermehrte vulväre Innervation und eine vermehrte Zahl von Mastzellen mit vermehrter Degranulation und stark vermehrter Heparanase-Aktivität im Introitusgewebe gefunden. Heparanase wird von Mastzellen gebildet und greift das vestibuläre Gewebe und seine Basalmembran an, sodass u. a. vermehrt Nerven einsprossen, die für erhöhte Schmerzempfindlichkeit verantwortlich sind (8).

■ Vulvovaginalkandidose und Vestibulodynie

Anamnestisch wird Vestibulodynie sehr häufig mit einer vorausgegangen Vulvovaginalkandidose in Verbindung gebracht. Frauen mit solch einer Konstellation haben signifikant häufiger einen Polymorphismus einer Komponente (NALP3) des Inflammosoms bzw. von Zytoplasmastrukturen, die die Interleukin-1-beta-Produktion regulieren (42).

Frauen mit Vestibulodynie reagieren signifikant wahrscheinlicher hyperergisch auf *Candida albicans* im Hauttest als Frauen mit atopischer oder nicht atopischer Dermatitis, wobei gerade niedrige *Candida*-Konzentrationen stärkere Reaktionen als höhere verursachten, was die Autoren darauf zurückführten, dass höhere Konzentrationen die akute Entzündungsreaktion der Haut dämpften (59). Ventolini et al. (77) nehmen an, dass eine initiale mikrobielle Störung (oft berichten solche Frauen von vorausgehender Antibiotikatherapie) zu Modifikationen der Vaginalflora und so zu einer inflammatorischen Reaktion mit abnormer Zytokinproduktion führt, bei der *Candida* eine Rolle spielt.

Um den möglichen Zusammenhang zu Vulvovaginalkandidosen zu prüfen, wurde ein etabliertes Versuchsmodell mit Mäusen benutzt (21). Eine Gruppe der Tiere wurde drei wiederholten Infektionen jeweils am Tag 0 durch Inokulation von 5×10^4 Zellen *Candida albicans* in die Vagina ausgesetzt. Die entstandene Vaginalkandidose wurde am Tag 4 mit einmal 15 mg/kg Fluconazol oral behandelt. Eine Kontrollgruppe mit gleich vielen Tieren erhielt vaginal statt *Candida* nur physiologische Kochsalzlösung, wurde aber auch mit Fluconazol behandelt, um Versuchsgleichheit herzustellen. An den Tagen 0 (vor Infektion), 4 (aktive Infektion), 11 (behandelte Infektion) und 32 (3 Wochen nach behandelter Infektion) eines Zyklus wurden mit dem Von-Frey-Filament-Test die Berührungsempfindlichkeit der Vulva und die der Hinterpfoten gemessen. (Der Von-Frey-Filament-Test ist ein etabliertes Verfahren, um mit unterschiedlich starken Härchen eines Pinsels standardisiert die Sensibilität zu messen). Parallel wurde die „Pilzlast“ durch Quantifizierung von *Candida* in der Vagina bestätigt. Mäuse, die am Tag 0 getestet wurden oder nur Kochsalzlösung in die Vagina bekommen hatten (und Fluconazol oral), reagierten zu fast 80% auf die Berührung der Vulva und der Hinterpfoten mit gleichbleibend

geringem Score an allen Testtagen der Zyklen (meistens ab 4 g Druckreiz, Reaktion: Hochspringen mit allen vier Pfoten). Mäuse mit *Candida*-Infektion der Vagina reagierten aber schon an den Tagen 4 und 11 bei geringerem Druck (z. B. 0,01–1–2–3 g), am Tag 32 waren viele wieder weniger empfindlich. Aber ab dem dritten Infektionszyklus reagierten statistisch signifikant mehr Mäuse auf schon schwache Reize von 1–2 g der Vulva an allen Testtagen. Der Unterschied war auch messbar, wenn von Maus zu Maus im Vergleich eine Steigerung der Schmerzempfindlichkeit von mehr als 33% gemessen wurde. Am Tag 32 des dritten Zyklus war der Unterschied 6 von 15 (40%) der Mäuse mit Vaginalkandidose in der Vorgeschichte gegen 1 von 18 (5,5%) der nicht infizierten Tiere ($p=0,02$). An den Hinterpfoten jedoch waren diese Unterschiede nicht feststellbar.

Dann wurden vaginale Gewebeproben der schmerzempfindlich gewordenen und der normal empfindlich gebliebenen Tiere verglichen. Es gab in beiden Gruppen weder ein Ödem noch ein inflammatorisches Infiltrat im Vaginalgewebe. Eine gewisse Menge an Immunzellen, Makrophagen, Mastzellen usw. war in beiden Gruppen wie üblich sichtbar. Allerdings zeigte sich bei immunhistochemischen Färbungen, dass bei den überempfindlich gewordenen Mäusen eine mehr als 300-prozentige Vermehrung von feinen Nervenfasern in der Lamina propria des Vulva-/Introitusgewebes eingetreten war ($p=0,002$), die außerdem dicker als üblich waren. Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine fast 400-prozentige Vermehrung der Dichte von sogenannten „peptidergic fibers (calcitonin gene-related peptide immunoreactivity)“ und von sympathischen Nervenfasern in der gesamten Lamina propria mit gelegentlicher Einsprossung in das Oberflächenepithel der Vulvahaut vorhanden war.

In einem weiteren Experiment wurden Mäuse 14 Tage lang einem *Candida albicans*-Stress der Vagina aus-

gesetzt. Auch in dieser Gruppe reagierte eine signifikante Gruppe von Tieren ab Tag 14 an der Vulva, nicht aber an der Hinterpfote, hypersensitiv ($p=0,005$) und blieb es selbst über den Tag 42 hinaus. Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn nur Zellwandbestandteile von *Candida albicans* verwendet wurden, die eine antigene Wirkung haben.

Die Befunde korrelierten mit klinischen Erfahrungen bei Frauen mit Vulvovaginalkandidose: Während der Infektion und kurz danach ist der Introitus schmerzempfindlich bzw. gereizt, doch kehrt normalerweise die übliche Sensibilität zurück. Frauen mit Vulvodynie hingegen klagen über persistierende Schmerzen im Introitus trotz ausgeheilter Kandidose.

Die Autoren weisen auf immunologische Faktoren hin, die einen Zusammenhang zwischen Candidabelastung und Schmerzsyndrom herstellen: Während der akuten Candidainfektion werden Makrophagen, Mastzellen und

Neutrophile aktiviert und interagieren direkt mit Nervenenden, die Schmerzüberempfindlichkeit erzeugen. Über verschiedene Toll-like-Rezeptoren an afferenten Nervenenden scheint *Candida* auch Nozizeptoren zu aktivieren, die für Hypersensibilität verantwortlich sind. Ähnliche Phänomene werden auch durch *Candida*-Antigene des Zymosans induziert. Die Autoren glauben, dass der lange nach Abklingen der *Candida*-Infektion anhaltende Schmerz kein inflammatorischer Schmerz ist, aber auch kein neuropathischer Schmerz, da die Nerven ja nicht lädiert sind. Sie vermuten eine Gen-Umwelt-Interaktion zwischen noch nicht verstandenen genetischen Empfindlichkeitsfaktoren und Inflammation. Solche Faktoren sind aus Tierversuchen gut bekannt.

Solche Phänomene wurden auch nach Inflammation im Urethra-Blasenbereich und einigen anderen Geweben beobachtet. Bei Frauen mit Vulvodynie hat man ebenfalls vermehrte Nerveneinsprossungen elek-

tronenmikroskopisch gefunden. Die Autoren schließen damit, dass die chirurgische Entfernung von Vulvageewebe bisher zu den besten therapeutischen Erfolgen bei Vulvodynie geführt hat und dass deshalb hier weiter geforscht werden müsse (21).

Histopathologie

Bei systematischen Untersuchungen von Vestibulektomie-Präparaten von 41 Frauen mit vulvarem Vestibulitis-Syndrom zwischen 1982 und 1986 wurden im Vergleich zu gesunden Frauen folgende histologische Befunde erhoben: Immer lag eine gewisse Inflammation vor mit vorherrschend 60–70% Anteil von Lymphozyten, Plasmazellen wurden in 75% gefunden, waren aber nicht vorherrschend. Histiocyten wurden in 30% innerhalb des inflammatorischen Infiltrats gesehen, Eosinophile waren extrem selten. Der Grad der Inflammation wurde mit leicht bis moderat (83%) gewertet, nur wenige (17%) hatten eine schwere Inflammation. Fast im-

mer spielte sich der Prozess nur im superfiziellen Stroma ab und umgab auch die kleinen vestibulären Drüsen mit 90% Anteil von Metaplasiezellen, infiltrierte aber nie diese selbst. Diese kleinen Drüsen wurden durch die Metaplasie deutlich verändert.

Mit Immunfluoreszenz für die Immunglobuline A, M, G und Komplement wurden keine Besonderheiten festgestellt. Nie wurden Pilze, Herpes-Viren oder spezifische Bakterien gefunden. Mastzellen wurden von diesem Autor in geringerer Anzahl als in den Kontrollen nachgewiesen (58). Wichtigstes Merkmal bei Vestibulitis-Syndrom war die Einsprossung von Nervenfasern (23).

Offensichtlich unterscheiden sich die primäre und die sekundäre Vestibulodynie auch immunhistochemisch: bei der primären Vestibulodynie wurden signifikant mehr neurale Hypertrophie und Hyperplasie sowie mehr Progesteronrezeptoren als bei der sekundären festgestellt, während es keine Unterschiede in der Anzahl von Mastzellen gab, die hier bei beiden Formen vermehrt auftraten. Merkwürdigerweise wurden bei primärer Vestibulodynie, deren Symptome weniger als fünf Jahre bestanden hatten, viel mehr Östrogenrezeptoren als bei mehr als fünf Jahre bestehender oder sekundärer Vestibulodynie gefunden. Es bestand keine auffällige Korrelation zwischen der Einnahme von kombinierten Ovulationshemmern und von Rezeptorunterschieden von Frauen mit und ohne Vestibulodynie (39).

Vestibulodynie und Partnerschaft

Frauen mit provozierte Vestibulodynie berichten in Fragebögen über signifikant verminderte Sexualfunktionen und sexuelle Befriedigung sowie über eine erhöhte Schmerzsensibilität (70). Paare, bei denen die Frau unter provozierte Vestibulodynie leidet, haben einen um etwa 25% erhöhten Grad von Besorgnis

um den Partner, was hauptsächlich durch den erlebten Schmerz beim Verkehr vermittelt wird und gegenseitig Depression und sexuelle Befriedigung beeinflusst (68). Ein höheres Maß an gegenseitiger sexueller Intimität und Tiefe der Paarverbindung beeinflusst positiv die Schmerzverarbeitung und sexuelle Zufriedenheit (9). 66 Frauen mit Vulvodynie (mittleres Alter 27 Jahre) und ihre Partner (mittleres Alter 30 Jahre) wurden gebeten, an Tagen mit Sexualverkehr tagebuchartig validierte Fragebögen zu beantworten: Die sexuelle Zufriedenheit der Frau wurde verbessert, wenn der Partner sie ermutigte und Verständnis zeigte und umgekehrt. Die sexuellen Funktionen des Partners waren genauso Spiegelbild seiner Zuwendung zur Frau (67).

Frauen mit provozierte Vestibulodynie zeigten im Laborversuch (Messung des genitalen Blutflusses beim Ansehen von drei Filmen, darunter ein erotischer Film) eine geringere sexuelle Erregung als solche ohne Vestibulodynie (11).

Diagnostik

Bisher dauert es mehrere Jahre mit Besuch mehrerer Ärzte, bis die richtige Diagnose gestellt wird! Die ausführliche Anamnese ohne Zeitdruck (Frauen mit Vestibulodynie brauchen nach Erfahrungen aus der eigenen Sprechstunde 30 bis 90 Minuten Zeit) umfasst die allgemeine und gynäkologische Vorgeschichte, die Sexualanamnese, Fragen zur sexuellen Zufriedenheit und zur Partnerschaft. Es sollte nach Einnahme von Psychopharmaka und Psychotherapien gefragt werden.

Die Diagnose der Vulvodynie bzw. Vestibulodynie erfolgt klinisch (43). Gynäkologische Infektionen werden klinisch und mit dem Nativpräparat aus Vaginalfluor ausgeschlossen und gegebenenfalls vor weiterer Diagnostik (möglichst nicht lokal) behandelt. Bakteriologische (außer eventuell

Pilzkultur) oder histologische Untersuchungen sind nicht erforderlich, ja unnötig. Der sogenannte *Emla*-Test (*Emla* ist der Handelsname einer lokalenästhetischen Creme) sollte unterlassen werden (nach Auftragen auf das Vestibulum tritt gegebenenfalls eine starke inflammatorische Rötung auf; die Patientinnen leiden oft zwei Tage lang unter dadurch ausgelöstem Brennen). Bildgebende Untersuchungen der Weichteile im Becken(-boden) oder der Wirbelsäule sind nicht erforderlich, können aber bei ein- oder beidseitiger Vulvodynie oder Verdacht auf Pudendusneuralgie zum Ausschluss eines Nerventumors oder einer Sakralzyste selten diskutabel sein.

Der Gynäkologe soll eventuell konsiliarische Untersuchungen bei Dermatologen, Urologen, Psychologen oder Psychiatern veranlassen und Physiotherapeuten oder Osteopathen einbeziehen (multimodales Vorgehen).

Literatur

beim Autor oder bei der Online-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de



Autor

Prof. Dr. med. Werner Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe
Wuppertal
www.werner-mendling.de
w.mendling@t-online.de

Teil 2 dieses Beitrags (Therapie) erscheint in FRAUENARZT 6/2014.