

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer

Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen des Vitamin D Haushaltes und dem Auftreten von Zervixdysplasien

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Verena Schoner

geb. am: 30.04.1995 in Kaiserslautern

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Summary	2
2. EINLEITUNG	4
2.1 Zervixkarzinom.....	4
2.1.1 Epidemiologie	4
2.1.2 Ätiologie	5
2.1.3 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN).....	6
2.1.3.1 Definition	6
2.1.3.2 Epidemiologie.....	8
2.1.4 Früherkennungsmaßnahmen	8
2.1.4.1 Zytologie.....	9
2.1.4.2 Kolposkopie und Histologie	10
2.1.4.3 HPV-Test.....	11
2.2 Vitamin D	12
2.2.1 Vitamin D Synthese.....	12
2.2.2 Vitamin D Spiegel Messung	13
2.2.3 Vitamin D Mangel.....	14
2.2.3.1 Definition	14
2.2.3.2 Prävalenz	15
2.2.4 Vitamin D Wirkung	15
2.2.5 Vitamin D und Karzinome.....	16
2.2.5.1 Allgemein	16
2.2.5.2 Zervixkarzinom	18
2.3 Fragestellung	20
3. MATERIAL UND METHODIK	21
3.1 Studiendesign	21
3.2 Studienpopulation	22
3.2.1 Einschlusskriterien	23
3.2.2 Ausschlusskriterien	23

3.3	Messparameter	23
3.3.1	Vitamin D Spiegel Bestimmung	23
3.3.2	Zytologische und histologische Untersuchung.....	23
3.3.3	Fragebogen.....	24
3.4	Diskussion der Messmethodik.....	24
3.4.1	Vitamin D Spiegel Bestimmung	24
3.4.2	Pap-Abstrich	25
3.4.3	Fragebogen.....	25
3.5	Statistische Datenauswertung.....	26
4.	ERGEBNISSE	27
4.1	Deskription der Studienpopulation.....	27
4.1.1	Alter	29
4.1.2	Pap-Abstrich	30
4.1.2.1	Vergangene auffällige Pap-Abstriche	30
4.1.3	Histologie	31
4.1.4	25(OH)D Spiegel.....	32
4.1.4.1	Gesamt	33
4.1.4.2	25(OH)D Spiegel in der Gruppe „unauffälliger Pap“	34
4.1.4.3	25(OH)D Spiegel in der Gruppe „auffälliger Pap“	35
4.1.4.4	25(OH)D Spiegel im Vergleich zur Histologie	36
4.1.4.5	25(OH)D Spiegel im Vergleich zum HPV-Test.....	40
4.1.4.6	Vitamin D Substitution	42
4.1.4.7	Monat der Blutentnahme	44
4.1.5	HPV-Test und HPV-Impfung	45
4.1.6	Schwangerschaft.....	47
4.1.7	Raucherstatus.....	47
4.1.8	Einnahme oraler Kontrazeptiva	48
4.1.9	Hysterektomie	48
4.1.10	Konisation	48
4.1.11	Auftreten von Krebs und seiner Vorstufen in der Vergangenheit	49
4.1.11.1	CIN in der Vergangenheit	49
4.1.11.2	VIN in der Vergangenheit	49
4.1.11.3	VAIN in der Vergangenheit.....	49
4.1.11.4	Zervix-CA in der Vergangenheit	49
4.1.11.5	Vulva-CA in der Vergangenheit	49
4.1.11.6	Andere Krebserkrankung in der Vergangenheit.....	49
4.1.12	Immunsuppressiva	50

4.2	Statistische Analyse der 25(OH)D Spiegel	50
4.2.1	Vitamin D Substitution	50
4.2.2	Pap-Abstrich	50
4.2.3	Histologie	51
4.2.4	HPV-Test	51
5.	DISKUSSION	52
5.1	Vitamin D und Zervixdysplasie	52
5.2	Vitamin D Wirkung in Bezug auf Krebs	55
5.2.1	Vitamin D Rezeptor	60
5.3	Vitamin D Mangel.....	61
5.3.1	Monat der Blutentnahme	63
5.3.2	Vergleich der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution	64
5.4	Vitamin D Therapie	65
5.5	Schwächen der Studie	68
5.6	Schlussfolgerung	69
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	71
7.	DANKSAGUNG.....	79
8.	ANHANG.....	80
9.	LEBENS LAUF.....	81

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vitamin D Synthese	13
Abbildung 2: Serumröhrchen der niedergelassenen Praxis nach Zentrifugation	25
Abbildung 3: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Altersgruppen	29
Abbildung 4: Aktueller Pap-Befund im Vergleich zu vergangenen Pap-Befunden.....	31
Abbildung 5: Anzahl der Patientinnen der Dysplasiesprechstunde in den verschiedenen Histologie Gruppen.....	31
Abbildung 6: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen - Gesamt	33
Abbildung 7: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – Pap unauffällig.....	34
Abbildung 8: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – Pap auffällig.....	35
Abbildung 9: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – ohne histolog. Korrelat	36
Abbildung 10: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 1	37
Abbildung 11: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 2	38
Abbildung 12: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 3	39
Abbildung 13: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – HPV positiv	40
Abbildung 14: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – HPV negativ	41
Abbildung 15: Prozentzahl der Patientinnen mit 25(OH)D Spiegel < 30 ng/ml in allen Subgruppen – Vergleich aller Patientinnen mit den Patientinnen ohne Vit. D Substitution....	42
Abbildung 16: HPV-Testergebnis & durchgeführte HPV-Impfung	45
Abbildung 17: Pap-Befund im Vergleich zum HPV-Testergebnis & HPV-Impfung	47
Abbildung 18: Vitamin D Wirkung in Bezug auf Krebs	58
Abbildung 19: HPV-Wirkung auf molekularer Zellebene	59
Abbildung 20: Prozentzahl der Patientinnen mit 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml (Mangelzustand) bzw. < 30 ng/ml (Insuffizienz) in Bezug auf den Monat der Blutentnahme.	64

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: CIN Nomenklatur und Verlauf nach [62,70,71,87]	7
Tabelle 2: Vereinfachte Darstellung der Münchner Nomenklatur III nach [47].....	10
Tabelle 3: Einteilung Vitamin D Mangel	14
Tabelle 4: Einteilung der Vitamin D Kategorien anhand des 25(OH)D Serumspiegels.....	22
Tabelle 5: Übersicht der erhobenen Befunde	28
Tabelle 6: 25(OH)D Spiegel der < 60-Jährigen im Vergleich zu den > 60-Jährigen	29
Tabelle 7: Anzahl unauffällige & auffällige Pap-Abstriche in Praxis und Dysplasiesprechstunde	30
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen, Minimal-/ Maximalwert, Median, Mittelwert & Standardabweichung der 25(OH)D Spiegel der verschiedenen Untergruppen im Vergleich.	32
Tabelle 9: Vergleich der 25(OH)D Spiegel in Bezug auf den Monat der Blutentnahme.....	44
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Monaten in Bezug auf den Pap-Befund	45
Tabelle 11: Pap-Befund im Vergleich zum HPV-Testergebnis & HPV-Impfung	46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg	Mikrogramm
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D = 25-Hydroxycholecalciferol = Calcidiol
AIS / ACIS	Adenocarcinoma in situ
Apr.	April
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HG-CGIN	High-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia
HPV	Humane Papillomviren
hrHPV	High risk Humane Papillomviren
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HWZ	Halbwertszeit
IARC	International Agency for Research and Cancer
IE	Internationale Einheit
IGF1	Insulin-like-growth-factor 1
IGFBP3	Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3
IOM	Institute of Medicine
J.	Jahre
l	Liter
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
M	Mittelwert
ml	Milliliter
n	Anzahl
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
ng	Nanogramm

nm	Nanometer
nmol	Nanomol
Nov.	November
Okt.	Oktober
Pat.	Patientinnen
Rb-Protein	Retinoblastom-Protein
RNA	Ribonukleinsäure
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Subst.	Substitution
TAM	Tumor-assoziierte Makrophagen
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
VAIN	vaginale intraepitheliale Neoplasie
VDR	Vitamin D Rezeptor
VDRE	Vitamin-D Responsive Elements
vgl.	vergleiche
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
Vit. D	Vitamin D
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Zusammenfassung

Die Vitamin D Wirkungen in Bezug auf den Kalziumstoffwechsel sind seit langem bekannt. In den letzten Jahren wurden aber auch andere Effekte von Vitamin D entdeckt (u.a. antiinflammatorische, antiproliferative, antiinvasive, antiangiogenetische, immunmodulatorische sowie die Induktion von Apoptose und Differenzierung).

Vor allem ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderten Vitamin D Spiegel und dem erhöhten Auftreten verschiedener Krebsarten erweckte großes Interesse in der Forschung.

Studien, die einen präzisen Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Zervixkarzinom untersuchten, sind jedoch rar und inkonsistent.

Allerdings konnte eine Korrelation zwischen der Inzidenz- & Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms und dem Breitengrad und damit der Intensität der UV-B Strahlung, welche zur endogenen Vitamin D Synthese benötigt wird, aufgezeigt werden. Des Weiteren wurden bereits verschiedene Therapiestudien mit Vitamin D bei Zervixdysplasien durchgeführt, welche erfolgsversprechende Ansätze zeigten.

Diese Beobachtungen gaben den Anlass zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen niedrigen Vitamin D Spiegel und dem Auftreten von Zervixdysplasien, welche mittels Pap-Abstrich detektiert und durch eine Biopsie mit anschließender histologischer Einteilung bestätigt werden können.

Die vorliegende Studie sollte eruieren, ob Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich (Pap III und höher) niedrigere Vitamin D Spiegel aufweisen als Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich (Pap II und niedriger). Des Weiteren wurden die Vitamin D Spiegel von Patientinnen mit unterschiedlichen histologisch gesicherten Zervixdysplasien (CIN 1, CIN 2, CIN 3) beziehungsweise ohne histologisches Korrelat miteinander verglichen.

Da eine Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) die Hauptursache für die Entstehung des Zervixkarzinoms darstellt, wurden zusätzlich die Vitamin D Spiegel von Patientinnen mit aktuellem oder in der Vergangenheit positivem HPV-Test, mit denen von Patientinnen mit negativem HPV-Test verglichen.

Insgesamt konnten 215 Patientinnen aus Rheinland-Pfalz und dem Saarland in die Studie eingeschlossen werden.

Mittels Varianzanalyse wurden die Mittelwerte der Vitamin D Spiegel in den einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

Da Patientinnen, die Vitamin D substituierten (n=46) signifikant höhere Vitamin D Spiegel aufwiesen ($p < 0,001$), wurde einerseits das gesamte Patientenkollektiv betrachtet und andererseits alle Patientinnen, die eine Vitamin D Substitution angaben, ausgeschlossen.

Insgesamt befanden sich 73% der Patientinnen (n=157) (bzw. 79,9% der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution (n=135 von 169)) in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (< 30 ng/ml). Inadäquate Vitamin D Spiegel scheinen in Südwestdeutschland demnach stark präsent.

In keiner der untersuchten Gruppen (unauffälliger Pap vs. auffälliger Pap; kein histologisches Korrelat vs. CIN1 vs. CIN2 vs. CIN3; HPV-Test negativ vs. positiv) zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Vitamin D Spiegel, auch nicht nach Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution.

Obwohl die vorliegende Studie keine signifikanten Unterschiede der Vitamin D Spiegel zwischen den einzelnen Gruppen feststellen konnte, zeigt der Blick in die Literatur, dass es womöglich trotzdem einen Zusammenhang zwischen Zervixdysplasien und niedrigen Vitamin D Spiegel gibt.

Die vaginale Vitamin D Therapie scheint im Falle einer leichtgradigen Dysplasie ein erfolgversprechendes, ergänzendes, einfaches, komplikationsarmes und kostengünstiges Therapiekonzept, um dem Fortschreiten einer Dysplasie entgegenzuwirken, bzw. deren Entstehung möglicherweise sogar zu verhindern.

Es sind weitere Studien notwendig, um eindeutige Aussagen zu diesem Thema treffen zu können.

Nichtsdestotrotz konnte in dieser Studie eine erschreckende Anzahl an Patientinnen mit inadäquaten Vitamin D Spiegel identifiziert werden, weshalb das Thema Vitamin D und Vitamin D Mangel im klinischen Alltag vielleicht präsenter sein sollte und eine Vitamin D Therapie eventuell häufiger in Betracht gezogen werden könnte, als dies momentan der Fall scheint.

1.2 Summary

The effects of vitamin D on the calcium metabolism are well known for a long time. In recent years also other effects of vitamin D were observed (as antiinflammatory, antiproliferative, antiinvasive, antiangiogenic, immunomodulatory, as well as induction of apoptosis and differentiation). Especially a possible correlation between low vitamin D serum levels and a higher incidence of different cancer sites aroused a big interest in research. However, studies who analysed a specific correlation between vitamin D and cervical cancer are rare and inconsistent.

Though, a correlation between incidence and mortality rates of cervical cancer and latitude and therewith the intensity of UV-B radiation, which is necessary for endogenous vitamin D

synthesis, was found. Additionally, there exist different studies, which examined a vitamin D treatment on cervical dysplasia and which showed promising results.

Due to these observations a correlation between low vitamin D serum levels and the occurrence of cervical dysplasia was analysed, diagnosed by pap smears and confirmed by biopsies with following histological classification.

The aim of the present study was to investigate if patients with abnormal pap smears (pap III and higher) have lower vitamin D serum levels than patients with normal pap smears (pap II and lower). Furthermore, vitamin D serum levels of patients with different cervical dysplasia (CIN 1, CIN 2, CIN 3) and with no histological confirmed dysplasia were compared.

Because an infection with human papillomavirus is the leading cause of developing cervical carcinoma, the vitamin D serum levels of patients with positive HPV test in the present or past were compared with patients with negative HPV test.

Altogether, 215 patients from Rhineland-Palatinate and Saarland were included into the study. An analysis-of-variance was used to compare mean vitamin D serum levels between the different groups.

Patients with vitamin D intake (n=46) showed significant higher vitamin D serum levels ($p < 0,001$). As a consequence, these patients were excluded in a second analysis.

73% of all patients (n=157) (respectively 79,9% of the patients without vitamin D intake (n=135 of 169)) had a vitamin D insufficiency or worse (< 30 ng/ml). Therefore, inadequate vitamin D serum levels seem highly to be present in the south-western part of Germany.

Mean vitamin D serum levels showed no significant difference in all analysed subgroups (normal vs. abnormal pap smear; no histological dysplasia vs. CIN 1 vs. CIN 2 vs. CIN 3; positive vs. negative HPV test), even after excluding patients with vitamin D intake.

Although the present study shows no significant difference between the mean vitamin D serum levels in all subgroups, there seems to be evidence of a possible correlation between cervical dysplasia and lower vitamin D serum levels (based on research in literature).

A vaginal vitamin D treatment appears to be a promising, complementary, simple, safe and cost-efficient therapy concept, which could counteract the progression of cervical dysplasia and maybe even prevent its genesis.

More studies are needed to make a clear statement.

Nevertheless, the present study showed an alarming number of patients with inadequate vitamin D serum levels, for which reason the issue of vitamin D deficiency should perhaps be more present in the clinical routine and vitamin D treatment is possibly more needed than it is maybe currently practised.

2. EINLEITUNG

2.1 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom bzw. dessen Vorstufen, entstehen v.a. im Bereich der Transformationszone der Cervix uteri [62,70,71,78]. Diese Transformationszone entsteht an der zervikalen Grenzzone zwischen unverhorntem Plattenepithel der Portio vaginalis und dem Zylinderepithel des Canalis cervicis, welche sich in der Pubertät ektozervikal befindet [62]. Während der Geschlechtsreife findet physiologischerweise allmählich eine Metaplasie des sensibleren Zylinderepithels in widerstandsfähigeres Plattenepithel statt [62]. Dieser neu entstandene Bereich wird als Transformationszone bezeichnet [62,78]. Postmenopausal wandert diese Grenzzone endozervikal [62,78].

Plattenepithelkarzinome (> 80%) und Adenokarzinome (ca. 15-20%) stellen die häufigsten histologischen Typen des Zervixkarzinoms dar [62,70,71].

2.1.1 Epidemiologie

Seit Einführung der Früherkennungsmaßnahmen, ist ein deutlicher Rückgang der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms zu verzeichnen [25,62,63,70,71]. Trotzdem stellt es weltweit noch die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau dar [7,30,104]. So lag laut der International Agency for Research and Cancer (IARC) der WHO im Jahr 2020 weltweit die Inzidenz bei 604.127, die Prävalenz bei 1.495.211 und die Mortalität bei 341.831 [30].

In Deutschland ist das Zervixkarzinom immer noch unter den 15 häufigsten Karzinomen der Frau, wobei sich in den letzten 15 Jahren eine relativ konstante Inzidenz- und Mortalitätsrate zeigt [25,30,70,71]. Für das Jahr 2016 wird eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 8,7 pro 100.000, sowie eine altersstandardisierte Mortalitätsrate von 2,4 pro 100.000 berichtet [25]. Somit erkrankten 2016 in Deutschland 4.380 Frauen am Zervixkarzinom, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 67% und 1.562 Sterbefällen [25]. Laut IARC lag 2020 in Deutschland die Inzidenz bei 4.666, die Prävalenz bei 15.131 und die Mortalität bei 2.075 [30].

Ein Anstieg der Inzidenzrate ist ab einem Alter von 30 Jahren zu verzeichnen, wobei die Diagnose am häufigsten im Alter zwischen 40 bis 44 Jahren gestellt wird und sich ein zweiter Inzidenzgipfel ab einem Alter von 65 – 70 Jahren zeigt [62,70]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 51 – 55 Jahren [25,62,70,71] und das Lebenszeitrisko jemals an einem Zervixkarzinom zu erkranken, beträgt 0,8% [25].

Interessanterweise ist, im Vergleich mit allen deutschen Bundesländern, die Inzidenz im Saarland am höchsten und auch in Rheinland-Pfalz liegt sie etwas über dem bundesdeutschen Wert [25].

2.1.2 Ätiologie

Eine Infektion mit dem hauptsächlich beim Geschlechtsverkehr übertragenen Humanen Papillomvirus (HPV) gilt als Hauptursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [7,11,19,25,29,31,62,63,70,71,96].

HPV-DNA ist in 99% der invasiven Zervixkarzinome nachweisbar [19,29,62,70,104].

Vor allem die high-risk HPV-Typen (hrHPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 werden als karzinogen eingestuft, wobei alleine die HPV-Typen 16 und 18 etwa 70% aller Zervixkarzinome verursachen [11,19,29,31,52,63,70,71,78]. Die Prävalenz einer HPV-Infektion mit den Subtypen 16/18 beträgt bei Frauen zwischen 24 bis 45 Jahren weltweit 6,2%, bei deutschen Frauen dieser Altersgruppe 10,1% [31]. Ebenso werden weltweit bei Frauen ohne zytologische Veränderungen, aber mit HPV-Infektion, diese Subtypen (nach absteigender Häufigkeit: 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51, 56, 33, 45, 35, 59) am häufigsten gefunden [11]. Es wird angenommen, dass die HPV-Prävalenz von Frauen mit normalem zytologischen Befund weltweit bei 11,7% und in Westeuropa bei 9% liegt [11]. In Deutschland wird die HPV-Prävalenz auf 6-8% geschätzt [70]. Zum Teil wird auch von höheren Prävalenzen berichtet [31,63]. So liegt bei Frauen zwischen 24 bis 45 Jahren die Prävalenz einer HPV-Infektion mit den Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 weltweit bei 16,4% und in Deutschland bei 20,9% [31]. Bei deutschen, nicht gegen HPV geimpften Frauen konnte eine Seroprävalenz von 29,3% gegen mindestens einen hrHPV Typen nachgewiesen werden [72].

Vor allem junge Frauen zeigen eine hohe hrHPV-Durchseuchungsrate (< 30 J. zwischen 5 – 35 % [62,63,70]), welche mit steigendem Alter zwar abnimmt, allerdings ist ein erneuter Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt zu verzeichnen [11,31,62,70,72]. Beispielsweise zeigten Frauen im Alter von 40 bis 45 Jahren ein um etwa 45% geringeres Risiko einer HPV-Infektion im Vergleich zu Frauen zwischen 24 bis 29 Jahren [31].

Eine HPV-Infektion verläuft klinisch häufig inapparent, erst eine persistierende Infektion über viele Jahre kann die Entstehung einer Dysplasie und dadurch eines Karzinoms zur Folge haben [62,72].

Das HP-Virus infiziert die Basalzellschicht des Plattenepithels der Transformationszone und integriert seine DNA in die Wirtszell-DNA, wodurch das virale Erbgut mittels Zellteilung in suprabasale Zellschichten gelangt und demzufolge eine schrittweise Progression der Dysplasie stattfinden kann [62,70]. Es findet also nur eine lokale Infektion ohne systemische Manifestation statt [96].

In Plattenepithelkarzinomen ist HPV 16 weltweit der am häufigsten vorkommende Subtyp, in Adenokarzinomen wird dahingegen häufiger HPV 18 nachgewiesen [19,29,73].

Allerdings sind glanduläre Präkanzerosen bzw. Adenokarzinome auch häufiger HPV negativ [19,70].

Des Weiteren wurde gezeigt, dass HPV 18, verglichen mit HPV 16, mit einem höheren onkogenen Potential in Zellkulturen, einem schnelleren Übergang zu Malignität und einer schlechteren Prognose bezüglich Krebs assoziiert ist [19,73].

Allerdings heilen auch etwa 80 - 90% der HPV-Infektionen innerhalb von 1-2 Jahren spontan aus [62,70,72,87,96]. Da die gebildete Immunität gegen einen HPV-Typ spezifisch ist, ist eine Ko- bzw. Neuinfektion mit anderen HPV-Typen möglich und häufig [19,62,70,96].

Eine Impfung gegen HPV stellt eine wichtige primäre Präventionsmöglichkeit dar [7,10,31,62,70,71].

In der Literatur finden sich Hinweise, dass durch verschiedene molekulare Mechanismen insuffiziente Vitamin D Spiegel zu einer erhöhten Prävalenz von HPV-Infektionen beitragen könnten [23,97]. Eine Studie aus den USA konnte eine Korrelation zwischen niedrigen Vitamin D Spiegeln und dem vermehrten Auftreten zervikaler HPV-Infektionen signifikant nachweisen [97].

Zusätzlich gelten Rauchen, ein junges Gebäralter, die langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva (> 5 J.), ein früher Beginn der sexuellen Aktivität (< 14 J.), häufig wechselnde Geschlechtspartner, eine schlechte Sexualhygiene, Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, ein niedriger sozioökonomischer Status, sowie eine Immunsuppression (iatrogen, angeboren oder erworben) als weitere Risikofaktoren der Zervixkarzinomentstehung [25,70,71].

2.1.3 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

2.1.3.1 Definition

Die Dysplasien des Plattenepithels der Transformationszone werden als zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) bezeichnet [62,70,71,78]. Sie zeichnen sich u.a. durch Kernatypien, eine Zunahme der Kern-Plasma-Relation, den Verlust der Zellpolarität, sowie eine intakte Basalmembran aus und sind meistens klinisch symptomlos [62,70]. Sie stellen die Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms dar, welches definitionsgemäß vorliegt, sobald die Basalmembran durchbrochen ist [62,70,78]. Dieser Übergang dauert, im Gesamten betrachtet, durchschnittlich zwischen 10 – 15 Jahren, wobei schnellere Verläufe möglich sind [29,62].

Eine Einteilung erfolgt je nach Schwere der Progression [62,70,71,87]. Seit 2014 gibt es zwar eine zweistufige Einteilung der WHO (low-grade squamous intraepithelial lesion [LSIL] / High-

grade squamous intraepithelial lesion [HSIL]), allerdings wird in Deutschland weiterhin die klassische dreistufige Einteilung verwendet (s. Tabelle 1) [70,87].

HSIL zeigen, im Gegensatz zu LSIL, ein signifikantes Risiko zur Progression zum invasiven Karzinom [78,87].

Deutschland		Beschreibung	WHO	Remission	Persistenz	Progression
CIN 1	Niedrig-gradige Dysplasie	<i>Nur basales Drittel betroffen, oberflächliche Schichten normal differenziert</i>	LSIL	57%	32%	11% → CIS 1% → invasives CA
CIN 2	Mäßig-gradige Dysplasie	<i>Maximal basale 2/3 betroffen</i>	HSIL	43%	35%	22% → CIS 5% → invasives CA
CIN 3	Schwere Dysplasie	<i>Bis fast zur Oberfläche betroffen, minimale Differenzierung findet noch statt</i>	HSIL	32%	< 56%	> 12% → invasives CA
	Carcinoma in situ (CIS)	<i>Gesamte Epitheldicke betroffen, keinerlei Differenzierung mehr</i>				

Tabelle 1: CIN Nomenklatur und Verlauf nach [62,70,71,87]

Analog dazu werden glanduläre Präkanzerosen als Adenocarcinoma in situ (AIS oder ACIS), bzw. high-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (HG-CGIN) bezeichnet [70,87]. Interessanterweise liegen bei Adenokarzinomen, bzw. adenosquamösen Karzinomen in 43%, bzw. 68% der Fälle gleichzeitig eine CIN vor (ca. 50% davon CIN III) [62].

2.1.3.2 Epidemiologie

Die geschätzte Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen liegt ca.100-fach höher, als die des invasiven Zervixkarzinoms [71].

CIN finden sich, entsprechend der HPV-Infektionen, bei jungen Frauen häufiger als bei älteren Frauen, die Spontanremissionsrate ist bei jungen Frauen aber ebenfalls beträchtlich höher [70,78]. Mit 34 Jahren liegt das mittlere Erkrankungsalter etwa 20 Jahre vor dem des Zervixkarzinoms [25,71].

Die Prävalenz einer leichtgradigen, spontan reversiblen HPV-Läsion liegt bei jungen Frauen ca. zwischen 1-5%, wohingegen höhergradige, irreversible Veränderungen bei ca. 1% der Frauen zwischen 25 und 35 Jahren vorkommen [62].

Mit steigendem Alter steigt das Risiko für schwergradige endozervikale Veränderungen [70].

In einer amerikanischen Studie zeigten 70% der CIN 1 Läsionen und 54% der CIN 2 Läsionen nach einem Jahr eine Spontanremission [52], was ebenfalls zur möglichen Spontanremission einer HPV-Infektion innerhalb von 1-2 Jahren passt (s. oben). Frauen mit einer hrHPV-Infektion (v.a. HPV 16/18) oder einer Koinfektion mit verschiedenen HPV-Typen hatten ein höheres Risiko für die Persistenz einer CIN, wobei sich hrHPV-Typen häufiger in CIN 2 und CIN 3 fanden, als in CIN 1 [52]. HPV 16 scheint der dominierende Subtyp in CIN 2 und CIN 3 Läsionen zu sein [29]. Analog dazu zeigten deutsche Studien bei etwa 60% der HSIL (CIN 2/3) eine Assoziation mit HPV 16 und 18 [71].

Frauen mit unauffälliger Zytologie oder Histologie jedoch gleichzeitig bestehender hrHPV-Infektion haben ein durchschnittliches Risiko von 3,9%, 7,0% und 9,9% innerhalb von 1, 3 und 5 Jahren eine CIN 2 Läsion zu entwickeln, bzw. von 2,1%, 4,3% und 6,4% für eine CIN 3 Läsion [73]. Liegt bei diesen Frauen speziell eine HPV 16 oder 18 Infektion vor, steigt das durchschnittliche Risiko auf 5,1%, bzw. 3,5% innerhalb eines Jahres eine CIN 2, bzw. CIN 3 Läsion zu entwickeln [73]. In England zeigte sich bei hrHPV positiven und gleichzeitig zytologisch unauffälligen Patientinnen eine Prävalenz von 4,6% für CIN 2 und 1,7% für CIN 3 [104]. In den USA belaufen sich die jährlichen Inzidenzraten von CIN 1 auf 1,2 pro 1.000, von CIN 2 auf 0,8 pro 1.000 und von CIN 3 auf 0,7 pro 1.000 [70].

2.1.4 Früherkennungsmaßnahmen

Da oft erst in späteren Stadien klinische Symptome auftreten, sind Früherkennungsmaßnahmen, einschließlich gynäkologischer Untersuchung, von großer Bedeutung [10,62,78].

Seit 1971 haben alle gesetzlich versicherten Frauen über 20 Jahren in Deutschland die Möglichkeit, regelmäßig an Krebsfrüherkennungsprogrammen teilzunehmen, was erfolgreich zu einem Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms geführt hat [62,70,71].

Durch eine Kombination aus Zytologie, Kolposkopie und HPV-Testung kann eine Sensitivitätsrate von 98% erreicht werden [62]. Die WHO empfiehlt für Frauen weltweit ab einem Alter von 30 Jahren eine HPV-DNA-Testung als primäre Screening Methode [78].

Von 16,2 Mio. Frauen, die im Jahr 2012 in Deutschland mittels Pap-Abstrich zytologisch untersucht wurden, wurde bei 1,58% ein zweifelhafter oder positiver Befund festgestellt (Pap III und höher), wobei wichtig zu wissen ist, dass ca. nur 50% der Frauen an der jährlichen Früherkennungsuntersuchung teilnehmen [62,70,71]. Eine niedrigere Teilnehmerate zeigen Frauen mit niedrigem Sozialstatus und/ oder im hohen Alter [70,71].

2/3 der invasiven Zervixkarzinome treten bei Frauen auf, die nur rudimentär oder gar nicht an den Früherkennungsmaßnahmen teilnehmen [70].

Des Weiteren ist das relative Risiko eines invasiven Zervixkarzinoms über das 12-fache erhöht, wenn man statt jährlich nur alle 10 Jahre (oder länger) an der Vorsorgeuntersuchung teilnimmt [62].

Die WHO stellte im November 2020 eine globale Strategie zur Elimination den Zervixkarzinoms vor [78]. Ziel sei es bis 2030 weltweit mindestens 90% der Mädchen gegen HPV zu impfen, 70% der Frauen mindestens zweimal in Ihrem Leben auf Gebärmutterhalskrebs zu testen und 90% der Frauen mit positivem HPV-Test oder CIN zu therapieren [78].

2.1.4.1 Zytologie

Um eine zytologische Untersuchung durchführen zu können, wird mithilfe eines Bürstchens und eines Spatels ein Zervixabstrich der Transformationszone durchgeführt [38,62,78]. Die Zellen werden direkt anschließend auf einen Objektträger ausgestrichen, wobei allerdings ca. 80 – 90 % des Zellmaterials nicht übertragen werden kann und verworfen wird [62]. Nach einer alkoholischen Fixierung werden die Zellabstriche nach Papanicolaou, welcher diese Methode in den 1940er Jahren etablierte (deshalb die Bezeichnung „Pap-Abstrich“), gefärbt und schließlich lichtmikroskopisch untersucht und beurteilt [62,78].

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, eine Dünnschichtzytologie durchzuführen, wobei sich die ThinPrep- und SurePath-Methode weltweit etabliert haben [62]. Dabei werden die Zellen nicht direkt auf einen Objektträger aufgebracht, sondern erst in eine alkoholische Lösung übertragen, anschließend aufbereitet und ebenfalls nach Papanicolaou gefärbt [62,70,78]. Vorteile dieser Technik bestehen in einer fast vollständigen Übertragung des Zellmaterials, sowie in einer Reduktion von Zellüberlagerungen und Schleimbeimengungen, wodurch sich eine bessere Probenqualität und damit bessere Beurteilbarkeit ergibt [62,70]. Allerdings

besteht vermutlich insgesamt kein Unterschied in der Sensitivität der Dünnschichtzytologie im Vergleich zum konventionellen Pap-Abstrich [70].

Eine Einteilung der Verdachtsdiagnose erfolgt anhand der seit dem 1. Juli 2014 geltenden Münchner Nomenklatur III (s. Tabelle 2) [38,47].

Klassifikation	Definition
Pap I	Unauffällige & unverdächtige Befunde
Pap II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
Pap III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
Pap IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung
	IIID1: leichte Dysplasie (CIN 1)
	IIID2: mäßige Dysplasie (CIN 2)
Pap IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms
	IVa-p: schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ (CIN 3)
	IVa-g: Adenocarcinoma in situ
	IVb-p: wie IVa-p, Invasion nicht auszuschließen
	IVb-g: wie IVa-g, Invasion nicht auszuschließen
Pap V	Malignome

Tabelle 2: Vereinfachte Darstellung der Münchner Nomenklatur III nach [47]

2.1.4.2 Kolposkopie und Histologie

Bei auffälligen zytologischen Befunden wird eine Differentialkolposkopie durchgeführt, bei der die Portiooberfläche in einer bis zu 30-fachen Vergrößerung betrachtet wird [62,70,78]. Mithilfe der Essig- und Jodprobe kann die Lokalisation und Ausdehnung präkanzeröser Läsionen bestimmt werden (essigpositiv = weiß, jodnegativ = keine Anfärbung) [47,62,78]. Bei Bedarf erfolgt eine Knipsbiopsie, bzw. gegebenenfalls eine endozervikale Curettage aus diesen Bereichen [62,70,78]. Die Biopsie kann dann histologisch aufgearbeitet werden und in die verschiedenen CIN Stadien eingeteilt werden (s. Tabelle 1) [38,62,71,78].

Die Beschreibung des kolposkopischen Befundes sollte anhand der Internationalen kolposkopischen Nomenklatur Rio 2011 der IFCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) erfolgen [8,38,70].

Nicht sinnvoll ist die alleinige Durchführung der Kolposkopie als Screening-Methode [47,62,70].

2.1.4.3 HPV-Test

Ein primäres Screening mittels HPV-Test rückt immer mehr in den Vordergrund [78,104]. Zum anderen kann bei einem auffälligen zytologischen Abstrich die HPV-Testung dabei behilflich sein das weitere Prozedere zu eruieren. Bei einem negativen HPV-Test ist eine Remission wahrscheinlich, wohingegen bei einem positiven HPV-Test, v.a. mit den high-risk Typen, eine Progression zu erwarten ist [62].

HPV-Tests müssen bestimmte Kriterien erfüllen, wie beispielsweise mindestens die Detektion der hrHPV-Typen, um im Screening einsetzbar zu sein [70,78]. Eine Übersicht der aktuellen HPV-Testverfahren, die die notwendigen Kriterien erfüllen, zeigt Tabelle 7.1 des Leitlinienprogramms Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/027OL [70].

Durch ein HPV-Screening werden, im Vergleich zum alleinigen zytologischen Screening, mehr CIN 2 oder höhergradige Läsionen erkannt [70,78,104]. Da bei Frauen unter 30 Jahren die Spontanremissionsrate von CIN 2 sehr hoch ist und diese sich ebenfalls bei Frauen über 30 Jahren noch zurückbilden können, besteht durch das HPV-Screening die Gefahr einer Übertherapie [70,78]. Längere Screening-Intervalle dienen hier als Möglichkeit, eine Spontanremission abzuwarten, jedoch gegebenenfalls zum Nachteil einer verzögerten Diagnosestellung einer Progression [70].

So kann bei Frauen über 30 Jahren, durch eine HPV-Testung alle 3 bis 5 Jahre, eine signifikante Senkung der Zervixkarzinominzidenz erreicht werden (im Vergleich zum alleinigen zytologischen Screening alle 3 J.) [70]. Die WHO empfiehlt allen Frauen ab 30 Jahren eine HPV-DNA-Testung alle 5 – 10 Jahre als primäre Screening Methode [78]. Wenn diese nicht verfügbar ist, soll laut WHO Leitfaden mittels Zytologie oder visueller Essigprobe alle 3 Jahre ein Screening erfolgen [78].

Seit dem 01.01.2020 wird in Deutschland allen Frauen, allerdings erst ab einem Alter von 35 Jahren, alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung aus HPV-Test und zytologischer Untersuchung, statt wie davor eine jährliche zytologische Untersuchung, angeboten [38].

Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren haben weiterhin Anspruch auf eine alleinige jährliche zytologische Untersuchung [38].

Aufgrund der hohen HPV-Durchseuchungsrate bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren, erscheint eine HPV-Testung in dieser Altersgruppe nicht sinnvoll [62,70].

2.2 Vitamin D

Das lipophile, zu den Steroiden gehörende Vitamin D kommt hauptsächlich in den Formen Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol) vor [83]. Biologisch unterscheidet sich das v.a. in Pilzen vorkommende pflanzliche Vitamin D₂ nur sehr gering von Vitamin D₃, das der Körper selbst in der Haut produzieren kann oder ihm über nicht-pflanzliche Nahrung, wie beispielsweise Fisch, zugeführt wird [15,54,83]. Trotzdem enthält die menschliche Nahrung keine maßgebliche Menge an Vitamin D, sodass die endogene Produktion durch UV-Licht essentiell ist [15,55,58] und eine Exposition gegenüber Sonnenlicht die primäre Quelle des Vitamin D darstellt [15,20]. So stammen bis zu 90% des Vitamin D aus der endogenen Produktion [3,15,53,83]. Bereits eine Sonnenexposition der Extremitäten für 5 bis 30 Minuten (abhängig von der Tageszeit, der Jahreszeit, des Breitengrades und des Hauttyps) zwischen 10 und 15 Uhr zweimal wöchentlich scheint, zumindest in den Sommermonaten, oft ausreichend [15,54].

2.2.1 Vitamin D Synthese

Die endogene Produktion beginnt mit der Oxidation von Cholesterin zu 7-Dehydrocholesterin, welches auch als Provitamin D bezeichnet wird (s. Abbildung 1) [20]. Dieses wird zur Haut transportiert, wo es unter Einfluss von UV-B Strahlung im Wellenlängenbereich von 290 – 315 nm zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert [15,20,32,54,58]. Anschließend wird Vitamin D₃ (sowohl das aus der Nahrung aufgenommene, als auch das endogen produzierte) mithilfe des Vitamin-D-bindenden Proteins (DBP) in die Leber transportiert und dort durch die 25-Hydroxylase zu Calcidiol (25-Hydroxycholecalciferol = 25(OH)D) hydroxyliert [32,54]. Da Calcidiol biologisch inaktiv ist, wird es weiter zur Niere transportiert und dort mittels einer weiteren Hydroxylierung durch die 1 α -Hydroxylase zum biologisch aktiven Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol = 1,25(OH)₂D) umgewandelt [32,54]. Parathormon aktiviert die 1 α -Hydroxylase, wohingegen sie durch Calcium und Phosphat, sowie über einen negativen Feedback Mechanismus durch 1,25(OH)₂D selbst, gehemmt wird [32,54,83]. Eine Inaktivierung sowohl von Calcidiol, als auch Calcitriol findet durch die 24-Hydroxylase statt (s. Abbildung 1) [54,66,83]. Die inaktiven, wasserlöslichen Metabolite können nun über die Galle und Niere ausgeschieden werden [54,83].

Eine Vitamin D Intoxikation durch übermäßige Sonnenexposition findet nicht statt, da außer der Umwandlung zu Vitamin D₃, auch eine Umwandlung zu den biologisch inaktiven Stoffen Lumisterol und Tachysterol der Vitamin D Gruppe erfolgt [58].

Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert (Speicherform = 25(OH)D) und von dort beispielsweise im Winter freigesetzt [54,95].

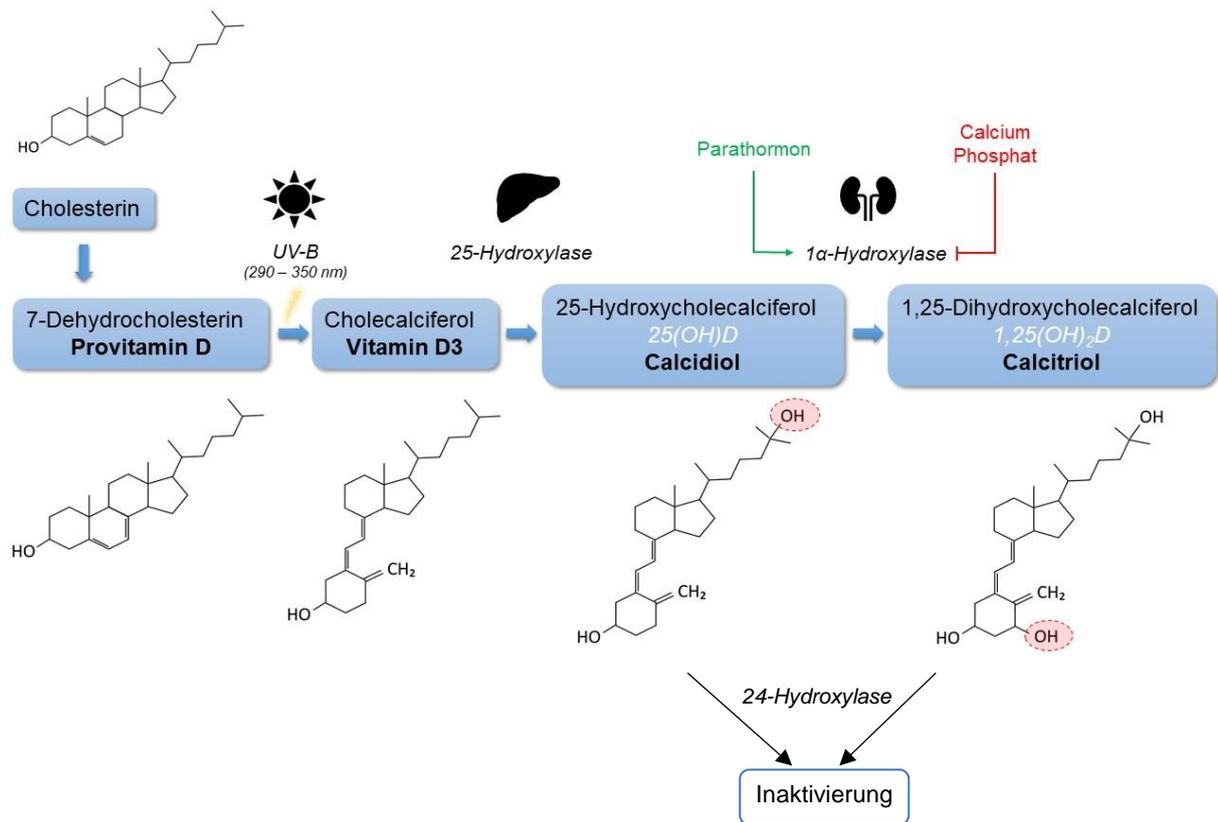


Abbildung 1: Vitamin D Synthese

2.2.2 Vitamin D Spiegel Messung

Zur Beurteilung des Vitamin D Spiegels wird die 25(OH)D Serumkonzentration herangezogen [1,22,32,51,86]. Gründe dafür bestehen in der längeren Halbwertszeit des 25(OH)D von etwa 2 bis 4 Wochen (im Gegensatz dazu HWZ des 1,25(OH)₂D etwa 6 bis 8 Stunden) [3,56,83] und einer physiologisch höheren Konzentration von 25(OH)D im Serum (ca. 1000-fach höher) [23,56,83].

Außerdem wird durch die 25(OH)D Serumspiegelbestimmung, sowohl das endogen synthetisierte, als auch das mit der Nahrung oder durch Medikamente aufgenommene Vitamin D erfasst [91].

Zusätzlich stellt der 1,25(OH)₂D Serumspiegel keinen repräsentativen Marker für einen Vitamin D Mangel dar [54,56]. Denn durch die Aktivierung von Parathormon im Mangelzustand wird die renale Synthese des 1,25(OH)₂D gesteigert, sodass sich normale oder sogar erhöhte 1,25(OH)₂D Spiegel ergeben [54,56].

2.2.3 Vitamin D Mangel

2.2.3.1 Definition

Ab welchem 25(OH)D Spiegel man von einem Vitamin D Mangel spricht ist nicht klar definiert und wird weltweit diskutiert [1,14,26,50,54]. Folgende Einteilung gilt jedoch als anerkannt (s. Tabelle 3): schwerwiegender Mangel < 12 ng/ml (30 nmol/L), Mangelzustand 12 – 19 ng/ml (30 – 49 nmol/l), Insuffizienz 20 – 29 ng/ml (50 – 74 nmol/l), Suffizienz > 30 ng/ml (75 nmol/l) [1,27,50,54,57,58,61,83,97]. Darüber hinaus wird bei Spiegeln zwischen 50 – 69 ng/ml (125 – 174 nmol/l) von einem zufriedenstellenden und bei Spiegeln > 70 ng/ml (175 nmol/l) von einem guten Wert gesprochen [94]. Werte unter < 12 ng/ml (30 nmol/l) (bzw. von manchen Autoren werden Werte < 10 ng/ml (25 nmol/l) genannt [14,50]) resultieren in der Entstehung einer Rachitis bei Kindern, sowie einer Osteomalazie bei Erwachsenen und gehen mit einer erhöhten Mortalität, sowie einem erhöhten Infektionsrisiko einher [1,14,15,50,97], weshalb dieser Wert als unterer Cut-off gewählt wurde. Außerdem ist bei Werten < 30 ng/ml (75 nmol/l) mit einer Einschränkung der Kalziumresorption und mit einem steigenden Parathormonwert zu rechnen [83]. Deshalb gelten Werte > 30 ng/ml (75 nmol/l) als Zielwert, um eine optimale Gesundheit zu erreichen [6,98].

Eine Vitamin D Intoxikation ist sehr selten und nur durch eine exzessive Vitamin D Zufuhr zu erreichen [1,53,54]. 25(OH)D Spiegel > 150 ng/ml (375 nmol/l) gelten als toxisch [1,36,53,54], da sie beispielsweise mit Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie assoziiert sind [53,54]. Solche Spiegel werden z.B. durch eine längerfristige Vitamin D Zufuhr von 10.000 IE - 50.000 IE pro Tag erreicht [36,54], wobei eine tägliche Vitamin D Zufuhr von 10.000 IE bis zu 5 Monaten keine Toxizität verursacht [54].

schwerwiegender Mangel	< 12 ng/ml	< 30 nmol/l
Mangelzustand	12 – 19 ng/ml	30 – 49 nmol/l
Insuffizienz	20 -29 ng/ml	50 – 74 nmol/l
Suffizienz	> 30 ng/ml	> 75 nmol/l
Zufriedenstellend	50 – 69 ng/ml	125 – 174 nmol/l
Gut	> 70 ng/ml	> 175 nmol/l
Intoxikation	> 150 ng/ml	> 375 nmol/l

Tabelle 3: Einteilung Vitamin D Mangel

2.2.3.2 Prävalenz

Vitamin D Mangel ist weltweit sehr verbreitet, wobei Unterschiede je nach Region und Jahreszeit (und damit Sonneinstrahlung), ethnischer Herkunft, Alter und Nahrungsverhalten bestehen [1,15,51,85,97]. Niedrigere Vitamin D Spiegel gehen beispielsweise mit nördlicheren Breitengraden und den Wintermonaten (und damit weniger UV-Strahlung), einer stärkeren Hautpigmentierung, einem höheren BMI, einer niedrigeren körperlichen Aktivität, einer schwerwiegenden Erkrankung, einem hohen Medienkonsum, sowie einer fehlenden Vitamin D Substitution einher [1,15,51,85]. Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen wurde nicht festgestellt [50,85].

Weltweit zeigen 88,1% der Bevölkerung mittlere Serumspiegel von < 30 ng/ml (< 75 nmol/l) [50]. Von 195 Studien mit Teilnehmern aus 44 Ländern zeigte sich in etwa 37% der Studien ein mittlerer Serumspiegel von < 20 ng/ml (50 nmol/l) und damit ein Mangelzustand [26]. Werte von > 100 ng/ml (> 250 nmol/l) konnten nur bei weniger als 1% festgestellt werden [26].

Auch in Europa weisen ca. 40% 25(OH)D Spiegel von < 20 ng/ml (50 nmol/l) auf und ca. 13 % befinden sich in einem schwerwiegenden Vitamin D Mangel (< 12 ng/ml (< 30 nmol/l)) [1,14,15].

In Deutschland zeigen sich ähnliche Ergebnisse. So wird hier eine Prävalenz des schwerwiegenden Mangels von ca. 14 - 30% (< 12 ng/ml (< 30 nmol/l)) berichtet [39,85,86], mit einem konstanten Niveau in den letzten 10 Jahren. Andere Studien zeigten mittlere 25(OH)D Serumspiegel von 15,7 - 18,5 ng/ml (39,1 – 46,2 nmol/l) (Mangelzustand) in der deutschen Bevölkerung [39,51,65,85]. Je nach Studie befinden sich insgesamt 58 - 74% der Deutschen in einem Mangelzustand oder schlechter (Werte < 20 ng/ml (< 50 nmol/l)) [39,51,65]. Nur bei 8% lagen die Werte im Bereich suffizienter Spiegel (> 30 ng/ml (> 75 nmol/l)) [65].

Bei Frauen wurde eine signifikante Korrelation zwischen hohem Alter und niedrigeren 25(OH)D Serumspiegeln festgestellt [51,85,89]. Knapp 75% der Frauen im Alter von 65 Jahren oder älter hatten Serumspiegel < 20 ng/ml (< 50 nmol/l) [51].

All diese Studien zeigen, dass ein Vitamin D Mangel weltweit und eben auch in Deutschland weit verbreitet ist.

2.2.4 Vitamin D Wirkung

Das aktive, fettlösliche 1,25(OH)₂D entfaltet seine Wirkung als Hormon an unterschiedlichen Geweben über die Bindung an den nuklearen Vitamin D Rezeptor (VDR) [22,23,32,60,66,80]. Dieser bindet dann zusammen mit dem Retinoid-X-Rezeptor als Heterodimer an Zielbereiche in der DNA, den Vitamin-D Responsive Elements (VDRE), wodurch eine Induktion oder Suppression der Transkription verschiedener Gene erfolgt [22,32,60,80].

1,25(OH)₂D zeigt von allen Vitamin D Metaboliten die größte Affinität zum VDR [32,83].

Vitamin D und seine Wirkung auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel sind seit vielen Jahren bekannt. So steigert 1,25(OH)₂D die intestinale Calcium- und Phosphatresorption, die renale Calciumreabsorption, sowie die Calciummobilisation aus den Knochen durch eine Aktivierung von Osteoklasten [22,54,55].

In den letzten Jahren wurden aber auch andere Effekte von Vitamin D entdeckt, u.a. antiinflammatorische, antiproliferative, antiinvasive, antiangiogenetische und immunmodulatorische Effekte sowie die Induktion von Apoptose und Differenzierung [1,5,16,20,23,32,51,55,60,61,64,66,74,76,94]. Außerdem gibt es eine Assoziation zwischen dem Vitamin D Status und dem Gesundheitszustand von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen [1,20,23,51,76,82,86]. Es gilt als anerkannt, dass Vitamin D den vaskulären Widerstand und die Synthese von Renin und Insulin beeinflusst [55].

So zeigten beispielsweise Männer mit niedrigeren 25(OH)D Spiegel häufiger einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus [51]. Bei Frauen hingegen waren niedrigere 25(OH)D Spiegel mit dem Auftreten eines nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus sowie mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert [51].

Andersherum stellte sich heraus, dass ausreichende Vitamin D Spiegel einen positiven Effekt auf die Entstehung einer Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hypertension und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie von Multipler Sklerose haben [1,36,54,76].

Außerdem konnte in zahlreichen Studien ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D Mangel und Krebs festgestellt werden, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

2.2.5 Vitamin D und Karzinome

2.2.5.1 Allgemein

Eine höhere Aussetzung mit UV-B Strahlung und somit höhere Vitamin D Spiegel gehen mit einer verminderten Inzidenz und Mortalität für verschiedene Krebsarten, sowie einer besseren Prognose bei Krebspatienten einher [1,9,43–45,55,95,103]. Eine starke negative Korrelation zwischen Vitamin D Spiegel und der Krebsmortalität zeigte sich vor allem bei 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml [9].

Beispielsweise zeigte eine deutsche Studie bei Patienten mit 25(OH)D Spiegel < 12 ng/ml, im Vergleich zu Patienten mit 25(OH)D Spiegel > 20 ng/ml, ein um 42% erhöhtes Risiko an Krebs zu versterben [95].

Ebenfalls stellte eine andere deutsche Studie an Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, fest, dass niedrige 25(OH)D Spiegel wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für tödlichen Krebs assoziiert sind [81]. In dieser Studie konnte eine Risikoreduktion von 34% pro Anstieg des 25(OH)D Spiegels um 10 ng/ml (25 nmol/l) gezeigt werden [81].

Des Weiteren konnte eine Studie aus den USA zeigen, dass durch die Einnahme von Calcium (1400 – 1500 mg/d) + Vitamin D (1100 IE/d) und damit das Anheben des Vitamin D Spiegels auf Werte > 32 ng/ml (> 80 nmol/l), das Risiko an Krebs zu erkranken bei postmenopausalen Frauen signifikant um 60% gesenkt werden konnte [37,69]. Durch Ausschluss von Fällen, die innerhalb des ersten Jahres diagnostiziert wurden, ließ sich sogar eine Reduktion der Inzidenz um 77% feststellen [37,69]. Es konnte gezeigt werden, dass für jeden Anstieg des Serum 25(OH)D um jeweils 10 ng/ml (25 nmol/l), das Krebsrisiko um 35% sinkt [69].

Eine weitere Studie berichtet bei einem Anstieg des 25(OH)D Spiegels um 10 ng/ml (25 nmol/l), eine Reduktion der Gesamtkrebsinzidenz um 17% und der Gesamtkrebsmortalität um 29% [41]. Andere Autoren berichten, dass durch eine Vitamin D Substitution eine Reduktion der Gesamtkrebsmortalität um 13 – 15 % erreicht werden könne [1,76,95].

Die meisten Studien zeigen somit eine ähnliche Tendenz, wobei sich zusammenfassend feststellen lässt, dass pro Anstieg des 25(OH)D Spiegels um 10 ng/ml (25 nmol/l) die Risikoreduktion für die Entstehung von Krebs im Bereich von 17 – 60 % liegt [82].

Im Folgenden soll auf einzelne Krebsarten konkreter eingegangen werden.

Eine höhere Aussetzung mit UV-B Strahlung und damit einhergehende höhere 25(OH)D Spiegel [53,60] sind mit einem reduzierten Krebsrisiko für folgende Organe assoziiert: Mamma, Kolon, Prostata, Ovar, Uterus, Vulva, Blase, Niere, Lunge, Schilddrüse, Ösophagus, Magen, Pankreas, Gallenblase, Rektum, sowie Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Melanome und Multiple Myelome [43,45,60,95].

Die Beziehung zwischen Vitamin D Spiegeln und individuellen Karzinomsubtypen wurde vor allem für Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinome untersucht [40].

Beispielsweise wurde berichtet, dass bei einem 25(OH)D Spiegel von mindesten 20 ng/ml (50 nmol/l), ein um 30-50% reduziertes Risiko besteht, ein Mamma-, Kolon- oder Prostatakarzinom zu entwickeln [53].

So wird angenommen, dass die Einnahme von 2000 IE/d Vitamin D die Letalität von Patienten mit Mamma-, Prostata- oder kolorektalem Karzinom um die Hälfte verringert [37].

Zudem zeigte eine Studie aus den USA eine signifikant negative Korrelation zwischen 25(OH)D Spiegeln und gastrointestinalen Karzinomen (darunter Ösophagus und Pankreas) und oropharyngealen Karzinomen [41]. Zusätzlich konnte eine nicht signifikante Korrelation zwischen 25(OH)D Spiegeln und Karzinomen des Magens, der Lunge, der Niere, sowie für Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome aufgezeigt werden [41]. Dahingegen wurde

allerdings auch eine nicht signifikante, positive Korrelation zwischen 25(OH)D Spiegel und Melanomen, sowie Hirntumoren festgestellt [41].

Eine aktuellere Studie aus 2018, welche zwar nur an rauchenden Männern durchgeführt wurde, zeigte dennoch, dass höhere 25(OH)D Spiegel bis zu 28 Jahre vor einer Krebsdiagnose mit einem verbesserten Überleben für Karzinome der Prostata, des Pankreas, des Magens, der Leber, der Niere, sowie Melanome und wahrscheinlich auch für Kopf-Hals-Tumore einhergehen, gleichzeitig allerdings mit einer erhöhten Mortalität für Bronchialkarzinome [103].

Andere Studien wiederum zeigten keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D Spiegel und der Mortalität für Bronchialkarzinome, für gastrointestinale Karzinome (einschließlich Ösophagus, Magen, Leber und Pankreas), für Hodgkin-Lymphome und Leukämien, bzw. der Gesamtkrebsmortalität [24,33].

Diese zum Teil kontroversen Aussagen machen den hohen Forschungsbedarf in diesem Bereich deutlich.

2.2.5.2 Zervixkarzinom

Studien, die einen präzisen Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Zervixkarzinom untersuchten, sind allerdings rar.

Jedoch konnte eine negative Korrelation zwischen UVB-Strahlung und der Inzidenz, sowie Mortalität für das Zervixkarzinom gezeigt werden [23,44,46]. Eine indonesische Studie zeigte, dass Patientinnen mit Zervixkarzinom signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel und gleichzeitig eine erhöhte Expression des Vitamin D Rezeptors aufwiesen als gesunde Frauen [2]. Zudem fand eine Studie mit fast 7700 Frauen heraus, dass Frauen mit auffälligem Pap-Abstrich, sowie Frauen mit hrHPV-Infektion signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel aufwiesen [18].

Des Weiteren konnte eine japanische Studie ein vermindertes Risiko für zervikale Neoplasien durch die vermehrte Einnahme von Vitamin D beweisen [59]. In vitro Studien untersuchten inhibitorische Signalwege des Vitamin D im Zervixkarzinom und zeigten z.B. eine Verminderung des Zervixkrebs Onkogens HCCR-1 durch Vitamin D [2,101].

Studien aus Deutschland zeigten antidysplastische Effekte einer vaginalen Vitamin D Therapie, da eine Verbesserung von Pap IIw, Pap III D und CIN 1 Befunden erzielt, sowie chronisch zervikale Infektionen reduziert werden konnten [93,94].

Zwei Studien aus dem Iran zeigten ebenfalls eine signifikante Remission von CIN 1 Läsionen bzw. eine niedrigere Wahrscheinlichkeit ihres Wiederauftretens durch die Einnahme von 50.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen für 6 Monate [99,100].

Zusätzlich gibt es Berichte über eine Korrelation zwischen niedrigen Vitamin D Spiegel und dem vermehrten Auftreten zervikovaginaler Infektionen [97].

Des Weiteren wurden Enzyme des Vitamin D Metabolismus in benignen und malignen Zervixzellen nachgewiesen [34,66], sowie eine erhöhte Expression des Vitamin D Rezeptors in malignen Zervixzellen und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom [2,4,23,88] . Zudem wurde belegt, dass Vitamin D einen Kaliumkanal (EAG1) in Zervixkarzinomzellen (sowie auch in Prostata- & Brustkrebszellen) inhibiert, welcher in vielen Tumoren und eben auch im Zervixkarzinom überexprimiert ist und beispielsweise durch HPV-Onkogene induziert und aktiviert wird [2,4].

Zusätzlich wurde eine protektive Rolle von Vitamin D und des Vitamin D Rezeptors auf verschiedene gynäkologische Krebsarten beschrieben [23].

All dies zeigt einen möglichen Einfluss von Vitamin D auf die Ätiopathogenese des Zervixkarzinoms.

2.3 Fragestellung

Die unterschiedlichen Effekte von Vitamin D, die weit über den Kalziumstoffwechsel hinausgehen, gewannen in den letzten Jahren vermehrt die Aufmerksamkeit der Forschung. Vor allem ein möglicher Zusammenhang zwischen verminderten Vitamin D Spiegel und dem erhöhten Auftreten verschiedener Krebsarten erweckte großes Interesse.

Gerade in Bezug auf das Zervixkarzinom ist die Studienlage allerdings rar und inkonsistent. Es konnte jedoch eine Korrelation zwischen der Inzidenz- & Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms und dem Breitengrad und damit der Intensität der UV-B Strahlung, welche zur endogenen Vitamin D Synthese benötigt wird, aufgezeigt werden. Außerdem wurden bereits verschiedene Therapiestudien mit Vitamin D bei Zervixdysplasien durchgeführt, welche erfolversprechende Ansätze zeigten.

Dies gab den Anlass zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen niedrigen Vitamin D Spiegel und dem vermehrten Auftreten von Zervixdysplasien, welche mittels Pap-Abstrich detektiert und durch eine Biopsie mit anschließender histologischer Einteilung bestätigt werden können.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Wie ist der durchschnittliche 25(OH)D Spiegel bei Frauen in Südwestdeutschland?
- Haben Frauen mit einem auffälligen Pap-Abstrich (Pap III und höher) niedrigere 25(OH)D Spiegel als Frauen mit einem unauffälligen Pap-Abstrich (Pap II und niedriger)?
- Haben Frauen mit histologisch gesicherter CIN 1, CIN 2 oder CIN 3 niedrigere 25(OH)D Spiegel als Frauen ohne histologisches Korrelat?
- Haben Frauen mit aktuellem oder bereits in der Vergangenheit positivem HPV-Test niedrigere 25(OH)D Spiegel als Frauen mit negativem HPV-Test?

Als Konsequenz könnte eine neue potenzielle Vitamin D Therapie bei Zervixdysplasien weiter untersucht werden, welche eventuell sogar im Sinne einer Prävention einfach, komplikationsarm und kostengünstig einsetzbar wäre.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine bizenrische Querschnittsstudie, bei der die Datenerhebung einerseits in der niedergelassenen gynäkologischen Praxis Dres. med. Schoner in 67685 Weilerbach, Friedenstraße 9 und andererseits in der Dysplasiesprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt wurde.

Die Patientinnen konnten sich nach einer ausführlichen Aufklärung freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit erklären.

Sie erhielten dann zusätzlich zu Ihrer gynäkologischen (Vorsorge-) Untersuchung, welche die Durchführung eines Pap-Abstriches beinhaltete, eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des 25(OH)D Spiegels. Außerdem wurde Ihnen ein Fragebogen ausgehändigt (s. Anhang).

Die Patientinnen der Dysplasiesprechstunde erhielten im Rahmen ihrer Untersuchung zusätzlich zum Pap-Abstrich eine Knipsbiopsie, wodurch bei ihnen ebenfalls ein histologischer Befund vorlag. Dadurch konnten diese Patientinnen anhand ihres CIN Befundes in die Kategorien „kein histologisches Korrelat“, CIN 1, CIN 2 und CIN 3 eingeteilt werden.

Eine Biopsie bei gesunden Frauen, die zur regulären Krebsvorsorge in die niedergelassene Praxis kamen, wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, weshalb diese Patientinnen beim Vergleich mit der Histologie nicht berücksichtigt wurden.

Zur Datenerhebung wurde das Ergebnis des Pap-Abstriches, sowie gegebenenfalls das histologische Ergebnis einer durchgeführten Biopsie, der 25(OH)D Spiegel im Blut, sowie der Monat der Blutentnahme und die Antworten des Fragebogens erfasst.

Entsprechend der Münchner Nomenklatur III (s. Tabelle 2) [47,48] erfolgte eine Einteilung anhand des Pap-Befundes in die Gruppen „unauffälliger Pap“ (Pap II und niedriger) und „auffälliger Pap“ (Pap III und höher).

Mittels Varianzanalyse wurde ein Unterschied der 25(OH)D Spiegel in den verschiedenen Pap-Gruppen, den Histologie Gruppen, sowie bei Patientinnen mit aktuell oder in der Vergangenheit positivem bzw. negativem HPV-Test untersucht. Dies wurde zum einen bei der gesamten Studienpopulation durchgeführt und zum anderen nur bei den Patientinnen ohne Vitamin D Substitution. Durch Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution wurde der Einfluss einer Vitamin D Substitution auf den 25(OH)D Spiegel berücksichtigt.

Zur Deskription der Studienpopulation wurden die 25(OH)D Spiegel anhand der Definition des Vitamin D Mangels in verschiedene Kategorien eingeteilt (s. Tabelle 4).

	25(OH)D Serumspiegel	Kategorie
schwerwiegender Mangel	< 12 ng/ml	0
Mangelzustand	12 – 19 ng/ml	1
Insuffizienz	20 -29 ng/ml	2
Suffizienz	> 30 ng/ml	3
Zufriedenstellend	50 – 69 ng/ml	4
Gut	> 70 ng/ml	5
Intoxikation	> 150 ng/ml	6

Tabelle 4: Einteilung der Vitamin D Kategorien anhand des 25(OH)D Serumspiegels

Auch die bekannte jahreszeitliche Schwankung des 25(OH)D Spiegels (geringere UV-B Strahlung in den Wintermonaten) sollte durch die Erfassung des Monats der Blutentnahme berücksichtigt werden. Durch die freiwillige Studienteilnahme zeigte sich allerdings eine starke Variation der Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen Monaten (vgl. Tabelle 10), wodurch dieser Störfaktor nicht angemessen berücksichtigt werden konnte.

3.2 Studienpopulation

In der gynäkologischen Praxis erklärten sich im Zeitraum vom 06.06.2019 – 17.07.2019 insgesamt 103 Patientinnen zur freiwilligen Studienteilnahme bereit. Alle 103 Patientinnen konnten in die Studie eingeschlossen werden.

In der Dysplasiesprechstunde erklärten sich im Zeitraum vom 19.08.2019 – 07.07.2020 insgesamt 113 Patientinnen zur freiwilligen Studienteilnahme bereit. Eine Patientin musste aufgrund einer fehlerhaften Blutentnahme, wodurch eine 25(OH)D Bestimmung nicht möglich war, ausgeschlossen werden. Somit wurden insgesamt 112 Patientinnen aus der Dysplasiesprechstunde in die Studie eingeschlossen.

Demzufolge wurden insgesamt 215 Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

Durch die Aufteilung auf zwei Standorte erhoffte man sich eine ausgeglichene Generierung von unauffälligen und auffälligen Pap-Abstrichen. Da sich normalerweise bei ca. 97% aller untersuchten Frauen ein unauffälliger zytologischer Befund zeigt [48,75], erhoffte man sich aus der niedergelassenen Praxis eher unauffällige Befunde und im Gegensatz dazu, aus der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums eher auffällige Befunde.

Entsprechend der Münchner Nomenklatur III wurde ein Pap-Abstrich II und niedriger als unauffällig und ein Pap-Abstrich III und höher als auffällig gewertet [47,48].

3.2.1 Einschlusskriterien

- Alle volljährigen Frauen, die am Krebsfrüherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms teilnehmen

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Alle minderjährigen Frauen
- Keine erfolgte 25(OH)D Spiegel Bestimmung
- Kein vorhandener Pap-Befund

3.3 Messparameter

3.3.1 Vitamin D Spiegel Bestimmung

Sowohl in der niedergelassenen Praxis als auch in der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums erfolgte eine freiwillige venöse Blutentnahme mittels Serumröhrchen des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes.

In der Praxis wurden die Blutproben direkt anschließend bei 4000 Umdrehungen für 10 Minuten zentrifugiert und anschließend im Gefrierschrank aufbewahrt. Es erfolgte eine mehrmalige gesammelte Zustellung der Blutproben an das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Dadurch wurde sichergestellt, dass von beiden Standorten die Blutproben im gleichen Labor, mit der gleichen Methodik untersucht wurden.

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes erfolgte die 25(OH)D Serumspiegelbestimmung mithilfe des LIAISON® Chemilumineszenz-Immunoassay (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA).

3.3.2 Zytologische und histologische Untersuchung

Die zytologischen Zervixabstriche aus der niedergelassenen Praxis wurden im Institut für Pathologie GbR, Glockenstraße 54 in 67655 Kaiserslautern untersucht und anhand der Münchner Nomenklatur III klassifiziert.

Die zytologischen Zervixabstriche aus der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums wurden im Zytologie-Labor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg untersucht und ebenfalls anhand der Münchner Nomenklatur III klassifiziert.

Mögliche Knipsbiopsate aus der Dysplasiesprechstunde wurden im Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht und entsprechend der WHO-Nomenklatur der CIN klassifiziert.

3.3.3 Fragebogen

Den Patientinnen wurde ein Fragebogen ausgehändigt (s. Anhang), welcher folgende Variablen abfragte:

- Anzahl der Schwangerschaften und des Geburtsmodus, sowie Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche
- Raucherstatus
- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Derzeitige Einnahme von Vitamin D Präparaten
- Erhaltung der Gebärmutterhalskrebsimpfung
- In der Vergangenheit auffällige PAP-Abstriche
- Aktueller oder in der Vergangenheit positiver HPV-Test
- Zustand nach Hysterektomie
- Zustand nach Konisation
- Vorliegen folgender Erkrankungen (auch in der Vergangenheit): CIN, VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasie), VAIN (vaginale intraepitheliale Neoplasie), Zervixkarzinom, Vulvakarzinom, irgendeine andere Krebserkrankung
- Einnahme von Immunsuppressiva

Die Antworten wurden mit einer gegebenenfalls vorliegenden Patientenakte abgeglichen. Bei Unstimmigkeiten wurden die Daten der Patientenakte als valider angesehen und gewertet.

3.4 Diskussion der Messmethodik

3.4.1 Vitamin D Spiegel Bestimmung

Da die Serumröhrchen sowohl aus der niedergelassenen Praxis, als auch aus der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums im selben Labor untersucht wurden, konnte eine einheitliche Messmethodik sichergestellt werden.

Allerdings wurde in der niedergelassenen Praxis eine Zentrifuge verwendet, in der die Serumröhrchen schräg standen, sodass auch die entstandene Trennschicht schräg wurde (s. Abbildung 2). Da das Zentrallabor des Universitätsklinikums ein automatisiertes Pipettiersystem verwendete, welches gerade in die Röhrchen eingeführt wurde und damit die Trennschicht teilweise perforierte, waren 24 Proben gering hämolytisch. Einen Einfluss auf den 25(OH)D Serumspiegel konnte das Zentrallabor ausschließen. In der Literatur finden sich ebenfalls keine Hinweise auf einen Einfluss einer Hämolyse auf den 25(OH)D Serumspiegel. Nachdem das Problem erkannt wurde, erfolgte das Abpipettieren händisch und die folgenden Blutproben zeigten keine Hämolyse mehr.



Abbildung 2:
Serumröhrchen der
niedergelassenen
Praxis nach
Zentrifugation

Auch die Lagerung der Blutproben aus der niedergelassenen Praxis im Gefrierfach und deren gesammelte Übermittlung an das Zentrallabor des Universitätsklinikums stellt keinen Störfaktor der 25(OH)D Spiegelbestimmung dar, da Studien zeigten, dass selbst nach einer Langzeitaufbewahrung, sowie nach mehreren Einfrierungs- und Auftauzyklen die 25(OH)D Serumspiegel stabil blieben [86].

3.4.2 Pap-Abstrich

Eine hohe Sensitivität und Spezifität der zytologischen Untersuchung, kann nur mittels technisch guten Pap-Abstrichen erreicht werden, welche durch entsprechend geschultes Personal, wie beispielsweise Fachärzte der Gynäkologie, entnommen werden [70]. Bei der Abstrichentnahme entstehen 2/3 aller Fehler, wohingegen im Labor 1/3 der Fehler verursacht werden [62].

Da sowohl in der niedergelassenen Praxis, als auch in der Dysplasiesprechstunde die Pap-Abstriche von Fachärzten der Gynäkologie durchgeführt wurden, konnte eine korrekte Durchführung und damit hohe Qualität sichergestellt werden.

3.4.3 Fragebogen

Bei der Aushändigung eines Fragebogens ist man auf die individuellen Angaben der Patientinnen angewiesen. Nicht alle Patientinnen beantworteten alle Fragen vollständig, sodass eine Auswertung nach bestem Wissensstand im Vergleich zur Patientenakte erfolgte. Diskrepanzen zwischen Fragebogen und Patientenakte waren vor allem in den Kategorien „vergangener auffälliger Pap-Abstrich“ und „vergangener positiver HPV-Test“ vorhanden. Die

Befunde der Patientenakte wurden als zuverlässiger angesehen und wurden in die Auswertung mit aufgenommen.

Allerdings konnte nicht jede Angabe des Fragebogens objektiv überprüft werden.

Auch bei der Frage nach einer Vitamin D Substitution fanden sich lückenhafte Angaben, vor allem was die Dosis und Dauer betrifft. Eine detailliertere Auswertung des Einflusses einer Vitamin D Substitution bezüglich der Dosis und Dauer war dementsprechend leider nicht möglich.

Die Unsicherheiten, die durch die subjektiven Angaben der Patientinnen im Fragebogen entstehen, müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

3.5 Statistische Datenauswertung

Die Datenerfassung und deskriptive Statistik erfolgten mit Microsoft Excel 2019. Die statistische Analyse und Berechnung der Signifikanzen wurde mit RStudio Version 1.2.5042 und R Version 4.0.2 durchgeführt. Um einen Unterschied der 25(OH)D Spiegel in den verschiedenen Gruppen zu überprüfen, erfolgte eine Varianzanalyse. Diese erfolgte einerseits unter Berücksichtigung aller Patientinnen und andererseits nach Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution. Werte mit $p < 0,05$ wurden als signifikant definiert.

4. ERGEBNISSE

4.1 Deskription der Studienpopulation

Insgesamt konnten 215 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

Eine Übersicht über die erhobenen Befunde, zusätzlich im Vergleich zum Befund des Pap-Abstriches, zeigt Tabelle 5. Eine genauere Beschreibung folgt in den nachstehenden Unterkapiteln.

		Pap-Abstrich unauffällig		Pap-Abstrich auffällig		Gesamt		
		n	%	n	%	n	%	
Gesamt		127	59,1	88	40,9	215	100	
Vergangene Pap- Abstriche	<i>Unauffällig</i>	85	66,9	7	8	92	42,8	
	<i>Auffällig</i>	42	33,1	81	92	123	57,2	
25(OH)D Spiegel	< 12 ng/ml	<i>Subst. ja</i>	2	18,2			2	11,1
		<i>Subst. nein</i>	9	81,8	7	100	16	88,9
		<i>Insg.</i>	11	8,7	7	8	18	8,4
	12 – 19,99 ng/ml	<i>Subst. ja</i>	2	6,3			2	4,3
		<i>Subst. nein</i>	30	93,7	15	100	45	95,7
		<i>Insg.</i>	32	25,2	15	17	47	21,9
	20 – 29,99 ng/ml	<i>Subst. ja</i>	11	21,6	7	17,1	18	19,6
		<i>Subst. nein</i>	40	78,4	34	82,9	74	80,4
		<i>Insg.</i>	51	40,2	41	46,6	92	42,8
	30 – 49,99 ng/ml	<i>Subst. ja</i>	10	31,3	9	42,9	19	35,8
		<i>Subst. nein</i>	22	68,7	12	57,1	34	64,2
		<i>Insg.</i>	32	25,2	21	23,9	53	24,7
	50 – 69,99 ng/ml	<i>Subst. ja</i>	1	100	3	100	4	100
		<i>Subst. nein</i>						
		<i>Insg.</i>	1	0,8	3	3,4	4	1,9
	> 70 ng/ml	<i>Subst. ja</i>			1	100	1	100
		<i>Subst. nein</i>						
		<i>Insg.</i>			1	1,1	1	0,5
HPV-Test		<i>Positiv</i>	32	25,2	83	94,3	115	53,5
		<i>Negativ</i>	95	74,8	5	5,7	100	46,5

HPV-Impfung	<i>Ja</i>	28	22	12	13,6	40	18,6
	<i>Nein</i>	99	78	76	86,4	175	81,4
Schwangerschaft	<i>Keine</i>	38	29,9	32	36,4	70	32,6
	<i>Mind. 1</i>	89	70,1	56	63,6	145	67,4
Raucherstatus	<i>Raucher</i>	52	40,9	40	45,5	92	42,8
	<i>Nicht-raucher</i>	75	59,1	48	54,5	123	57,2
Orale Kontrazeptiva	<i>Ja</i>	103	81,1	72	81,8	175	81,4
	<i>Nein</i>	24	18,9	14	15,9	38	17,7
	<i>Keine Angabe</i>			2	2,3	2	0,9
Hysterektomie	<i>Ja</i>	13	10,2	2	2,3	15	7
	<i>Nein</i>	114	89,8	86	97,7	200	93
Konisation	<i>Ja</i>	6	4,7	8	9,1	14	6,5
	<i>Nein</i>	121	95,3	79	89,8	200	93
	<i>Keine Angabe</i>			1	1,1	1	0,5
CIN (in Vergangenheit)	<i>Ja</i>	6	4,7	4	4,5	10	4,7
	<i>Nein</i>	121	95,3	84	95,5	205	95,3
VIN	<i>Ja</i>			1	1,1	1	0,5
	<i>Nein</i>	127	100	87	98,9	214	99,5
VAIN	<i>Ja</i>			2	2,3	2	0,9
	<i>Nein</i>	127	100	86	97,7	213	99,1
Zervix-CA	<i>Ja</i>			1	1,1	1	0,5
	<i>Nein</i>	127	100	87	98,9	214	99,5
Vulva-CA	<i>Ja</i>						
	<i>Nein</i>	127	100	88	100	215	100
Andere Krebs- erkrankung	<i>Ja</i>	8	6,3	4	4,5	12	5,5
	<i>Nein</i>	118	92,9	84	95,5	202	94
	<i>Keine Angabe</i>	1	0,8			1	0,5
Immunsuppressiva	<i>Ja</i>	4	3,1			4	1,9
	<i>Nein</i>	123	96,9	88	100	211	98,1

Tabelle 5: Übersicht der erhobenen Befunde

4.1.1 Alter

Die Altersspanne der Patientinnen betrug 19 – 82 Jahre, bei einem Mittelwert von 43,8 Jahren. Die genaue Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen Altersgruppen zeigt Abbildung 3.

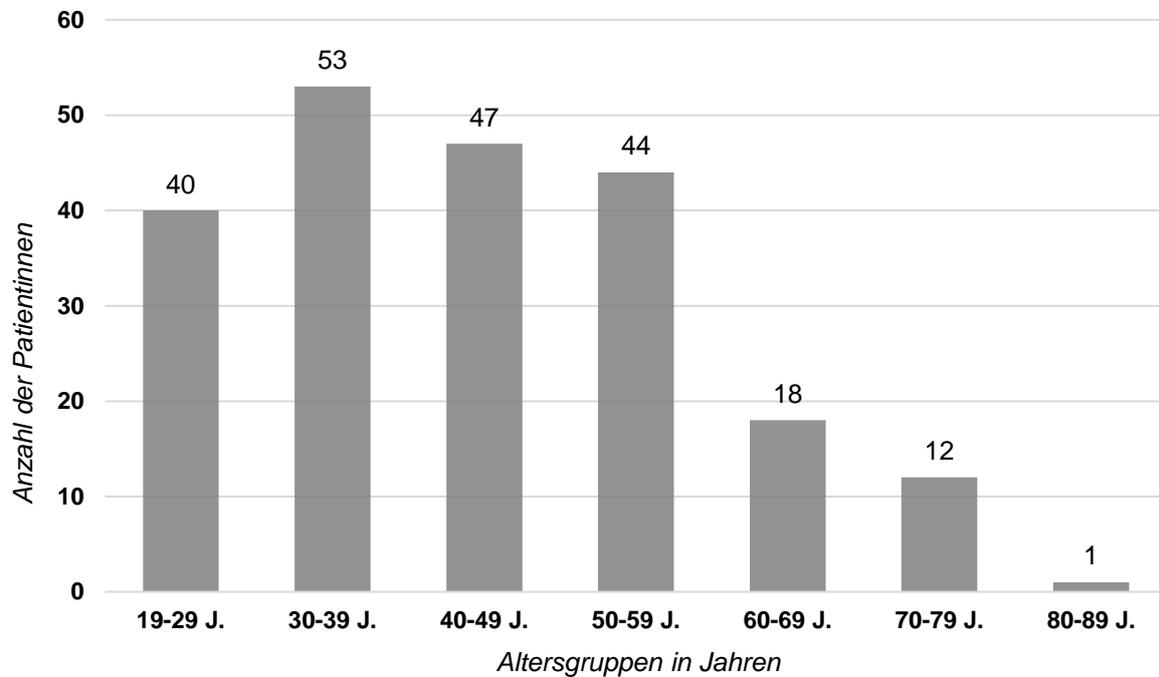


Abbildung 3: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Altersgruppen

In der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich lag der Mittelwert des Alters bei 46,7 Jahren und in der Gruppe der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich lag der Mittelwert des Alters bei 39,6 Jahren.

Ein Überblick der 25(OH)D Spiegel der < 60-Jährigen im Vergleich zu den > 60-Jährigen zeigt Tabelle 6. Es werden die Ergebnisse aller Patientinnen im Vergleich zu den Patientinnen ohne Vitamin D Substitution dargestellt.

	25(OH)D Spiegel in ng/ml						Insuffizienz o. schlechter
	<i>n</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Median</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	
< 60 J.	184	5,5	90,1	25,3	25,8	11	71,7% (n=132)
	147	5,5	45,5	23,8	23,6	8,3	77,6% (n=114)
> 60 J.	31	4	54,9	22,6	23,7	11,8	80,6% (n=25)
	22	4	36	19,7	18,8	8,4	95,5% (n=21)

Schwarz: Alle Patientinnen; blau: nur Patientinnen ohne Vitamin D Substitution

Tabelle 6: 25(OH)D Spiegel der < 60-Jährigen im Vergleich zu den > 60-Jährigen

4.1.2 Pap-Abstrich

Als unauffällig wurde ein Pap-Abstrich II und niedriger gewertet. Dementsprechend wurde ein Pap-Abstrich III und höher als auffällig gewertet.

Tabelle 7 zeigt die Anzahl unauffälliger und auffälliger Pap-Abstriche sowohl in der niedergelassenen Praxis als auch in der Dysplasiesprechstunde. Insgesamt wurden 127 unauffällige und 88 auffällige Pap-Abstriche diagnostiziert.

	unauffällig	auffällig	<i>Insgesamt</i>
Niedergelassene Praxis	101	2	103
Dysplasiesprechstunde	26	86	112
<i>Insgesamt</i>	127	88	215

Tabelle 7: Anzahl unauffällige & auffällige Pap-Abstriche in Praxis und Dysplasiesprechstunde

4.1.2.1 *Vergangene auffällige Pap-Abstriche*

123 der 215 Patientinnen (57,2%) wiesen bereits in der Vergangenheit einen auffälligen Pap-Abstrich auf. 92 Patientinnen (42,8%) hatten dementsprechend noch keinen auffälligen Pap-Abstrich.

Von den 88 Patientinnen mit aktuell auffälligem Pap-Abstrich konnte bei 81 Patientinnen (92%) in der Vergangenheit ebenfalls ein auffälliger Pap-Abstrich nachgewiesen werden. Bei 7 Patientinnen (8%) war der Pap-Abstrich dementsprechend in der Vergangenheit unauffällig und war nun erstmalig auffällig.

Von den 127 Patientinnen mit aktuell unauffälligem Pap-Abstrich konnte bei 85 Patientinnen (66,9%) in der Vergangenheit ebenfalls ein unauffälliger Pap-Abstrich nachgewiesen werden. Bei 42 Patientinnen (33,1%) war der Pap-Abstrich dementsprechend in der Vergangenheit zwar bereits auffällig gewesen, nun aber unauffällig.

Die große Mehrheit der Patientinnen mit aktuell auffälligem Pap-Abstrich zeigte demnach bereits in der Vergangenheit ebenfalls einen auffälligen Pap-Abstrich. Bei der Mehrheit der Patientinnen mit aktuell unauffälligem Pap-Abstrich zeigte sich wiederum auch in der Vergangenheit ein unauffälliger Pap-Abstrich (s. Abbildung 4).

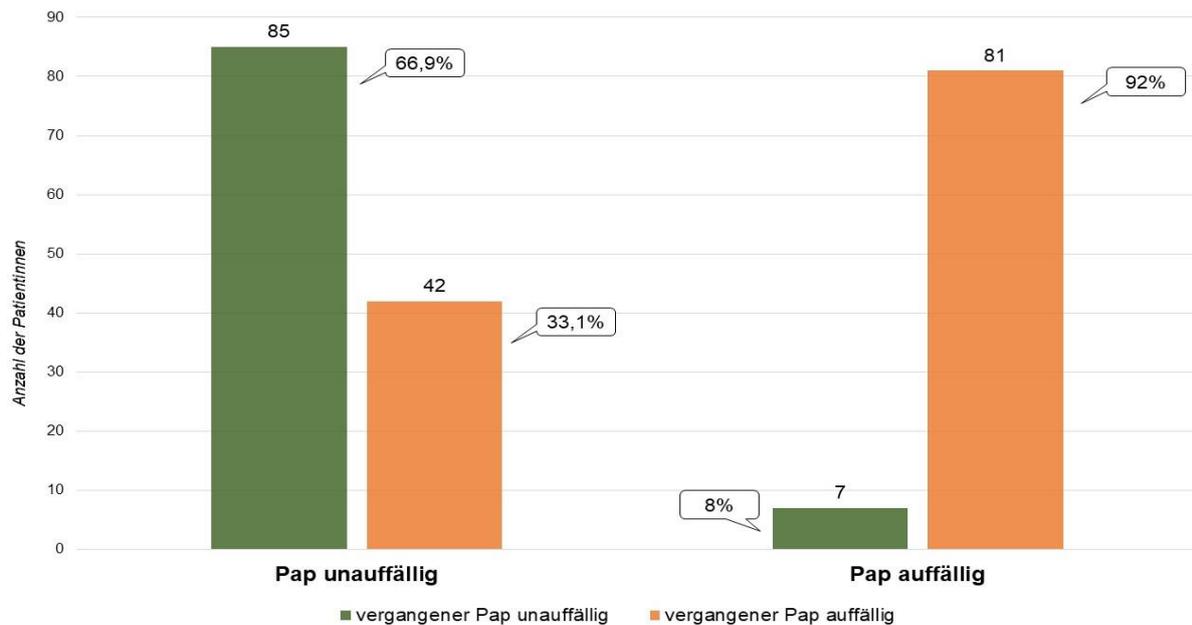


Abbildung 4: Aktueller Pap-Befund im Vergleich zu vergangenen Pap-Befunden

4.1.3 Histologie

Ausschließlich die Patientinnen der Dysplasiesprechstunde erhielten eine Biopsie und damit einen histologischen Befund. Die Patientinnen der niedergelassenen Praxis wurden demnach in dieser Auswertung nicht mitberücksichtigt.

Von den 112 Patientinnen der Dysplasiesprechstunde wiesen 32 Patientinnen (28,6%) kein histologisches Korrelat auf, 26 Patientinnen (23,3%) hatten eine CIN 1, 16 Patientinnen (14,3%) hatten eine CIN 2 und 38 Patientinnen (33,9%) hatten eine CIN 3 (s. Abbildung 5).

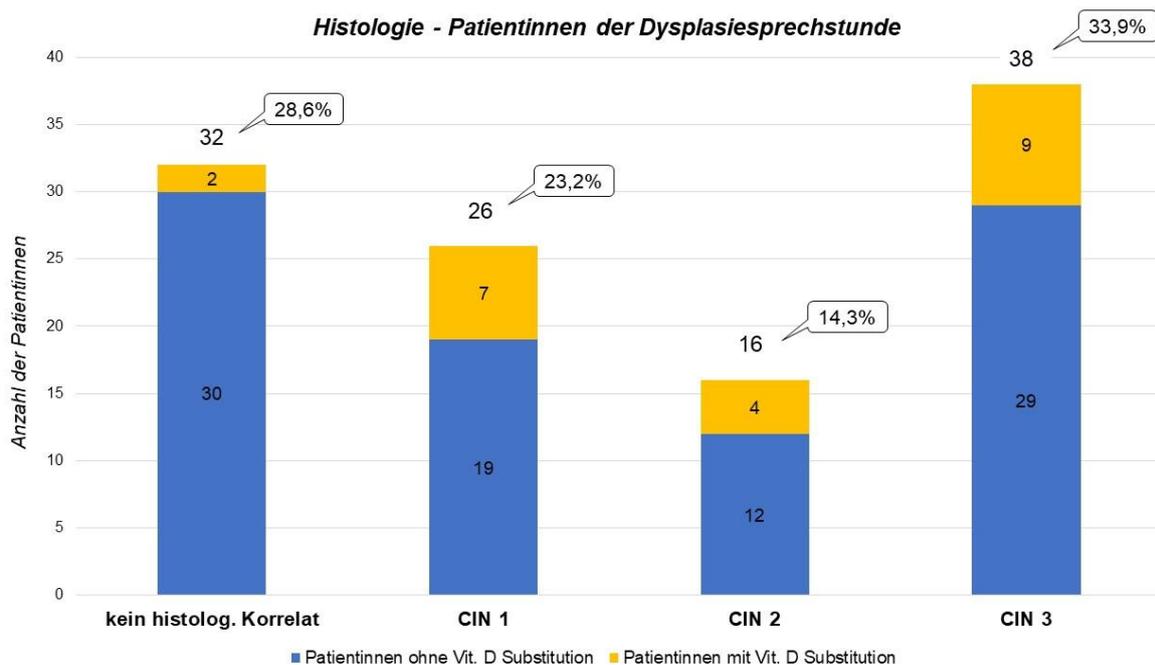


Abbildung 5: Anzahl der Patientinnen der Dysplasiesprechstunde in den verschiedenen Histologie Gruppen

4.1.4 25(OH)D Spiegel

Ein Vergleich der Anzahl der Patientinnen, der Minimal- & Maximalwerte, des Medians, der Mittelwerte und Standardabweichungen des 25(OH) Spiegels in den verschiedenen Gruppen zeigt Tabelle 8. Es werden die Ergebnisse aller Patientinnen im Vergleich zu den Patientinnen ohne Vitamin D Substitution dargestellt.

	25(OH)D Spiegel in ng/ml						<i>Insuffizienz o. schlechter</i>
	<i>n</i>	<i>minimal</i>	<i>maximal</i>	<i>Median</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	
Gesamt	215	4	90,1	24,9	25,5	11,1	73% (n=157)
	169	4	45,5	22,4	23	8,5	79,9% (n=135)
Pap unauffällig	127	4	54,9	24,8	24,5	9,5	74% (n=94)
	101	4	45,5	22,1	23,1	8,7	78,2% (n=79)
Pap auffällig	88	6,1	90,1	25,6	26,8	13,1	71,6% (n=63)
	68	6,1	43,4	23	22,8	8,2	82,4% (n=56)
Ohne histolog. Korrelat	32	7,1	40,1	24,8	24,5	8	75% (n=24)
	30	7,1	40,1	23,4	24,1	8,1	76,7% (n=23)
CIN 1	26	6,1	64,8	25,9	27,5	13,2	65,4% (n=17)
	19	6,1	38,1	24	22,1	8,7	84,2% (n=16)
CIN 2	16	6,8	90,1	25	27,3	18,1	87,5% (n=14)
	12	6,8	28	21,2	21,2	6,1	100% (n=12)
CIN 3	38	8,2	68,3	26,6	27,3	11,8	68,4% (n=26)
	29	8,2	43,4	24,2	23,9	8,2	75,9% (n=22)
HPV positiv	115	6,1	90,1	25,3	26,5	12,2	70,4% (n=81)
	93	6,1	43,4	23,8	23,4	8,1	78,5% (n=73)
HPV negativ	100	4	54,9	23,9	24,3	9,7	76% (n=76)
	76	4	45,5	22	22,5	8,9	81,6% (n=62)

Schwarz: Alle Patientinnen; blau: nur Patientinnen ohne Vitamin D Substitution

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen, Minimal-/ Maximalwert, Median, Mittelwert & Standardabweichung der 25(OH)D Spiegel der verschiedenen Untergruppen im Vergleich

4.1.4.1 Gesamt

Es wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 4 – 90,1 ng/ml gemessen. Der Median betrug 24,9 ng/ml und der Mittelwert betrug 25,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 11,1 ng/ml. Im Durchschnitt befanden sich die Patientinnen demnach in einer Vitamin D Insuffizienz (20 – 29,99 ng/ml).

Die genaue Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen insgesamt, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 6.

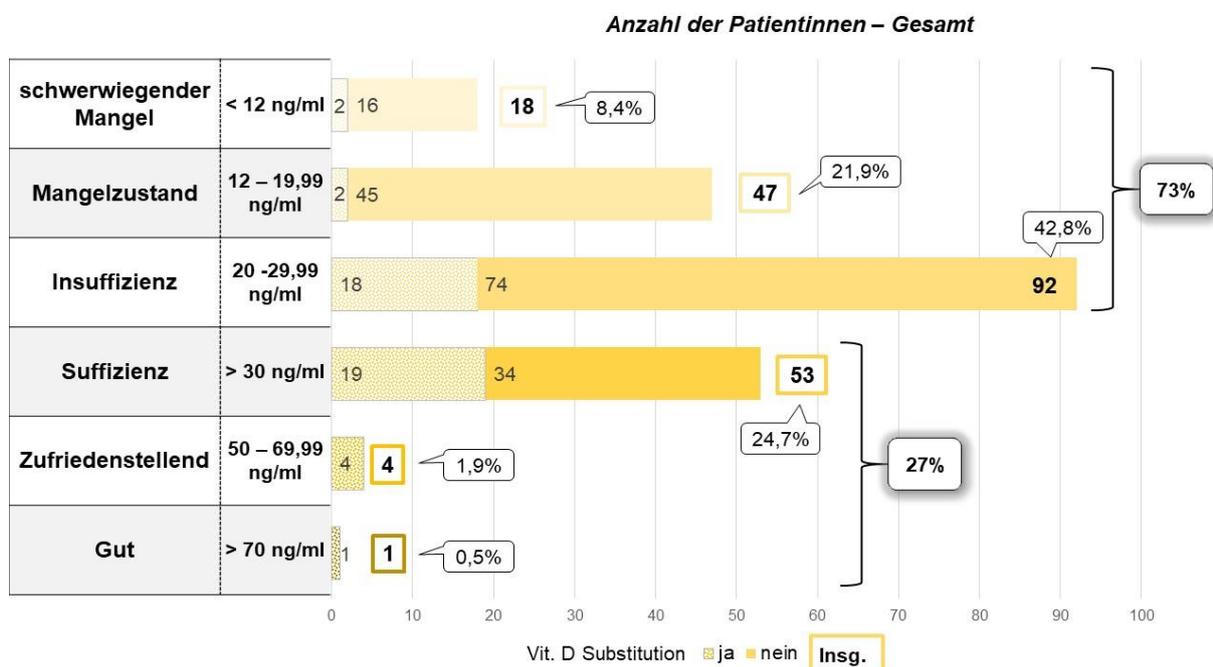


Abbildung 6: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen - Gesamt

Demnach befanden sich 18 Patientinnen (8,4%) in einem schwerwiegenden Mangel, 47 Patientinnen (21,9%) in einem Mangelzustand, 92 Patientinnen (42,8%) in einer Insuffizienz, 53 Patientinnen (24,7%) in einer Suffizienz, 4 Patientinnen (1,9%) in einem zufriedenstellenden Bereich und eine Patientin (0,5%) in einem guten Bereich.

73% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 27% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

4.1.4.2 25(OH)D Spiegel in der Gruppe „unauffälliger Pap“

In der Gruppe der unauffälligen Pap-Abstriche wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 4 – 54,9 ng/ml gemessen. Der Median betrug 24,8 ng/ml und der Mittelwert betrug 24,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 9,5 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 7.

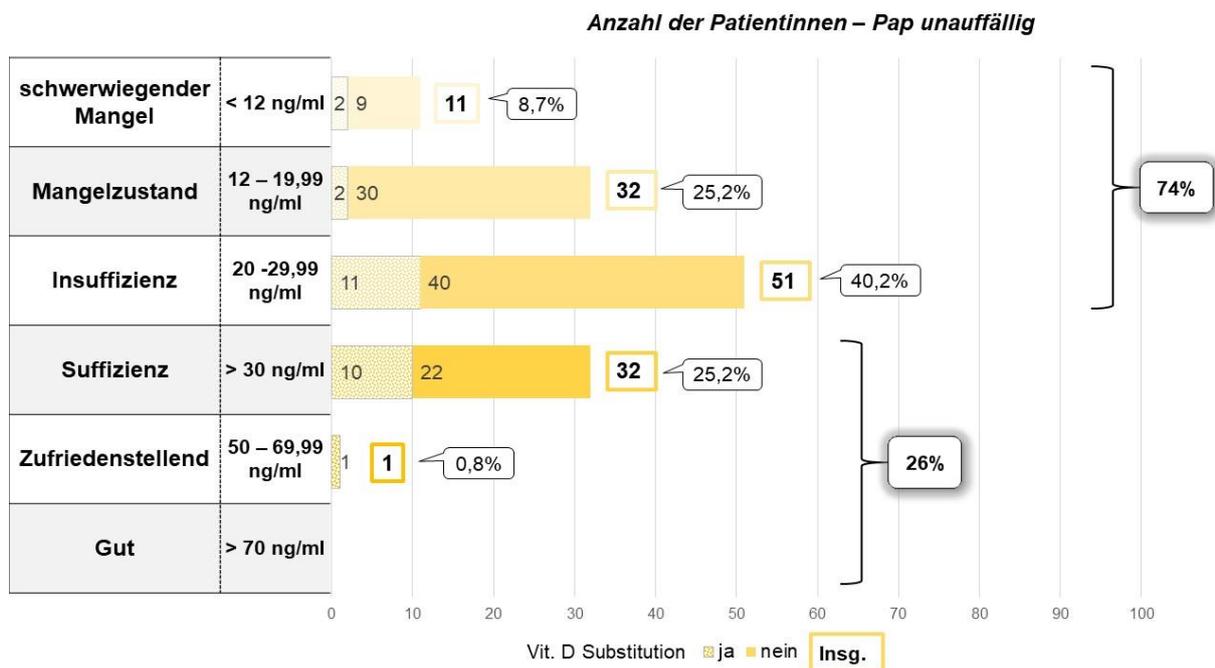


Abbildung 7: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – Pap unauffällig

Von den 127 Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich befanden sich 11 Patientinnen (8,7%) in einem schwerwiegenden Mangel, 32 Patientinnen (25,2%) in einem Mangelzustand, 51 Patientinnen (40,2%) in einer Insuffizienz, 32 Patientinnen (25,2%) in einer Suffizienz und eine Patientin (0,8%) in einem zufriedenstellenden Bereich.

74% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 26% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

4.1.4.3 25(OH)D Spiegel in der Gruppe „auffälliger Pap“

In der Gruppe der auffälligen Pap-Abstriche wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 6,1 – 90,1 ng/ml gemessen. Der Median betrug 25,6 ng/ml und der Mittelwert betrug 26,8 ng/ml mit einer Standardabweichung von 13,1 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 8.

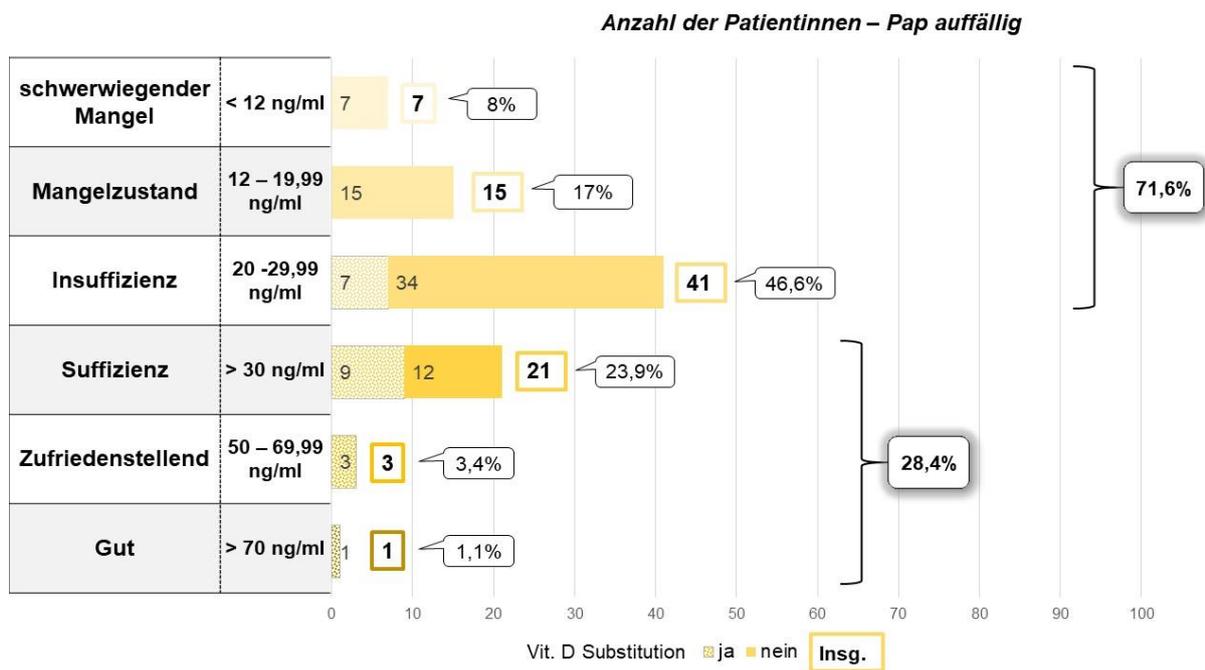


Abbildung 8: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – Pap auffällig

Von den 88 Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich befanden sich 7 Patientinnen (8%) in einem schwerwiegenden Mangel, 15 Patientinnen (17%) in einem Mangelzustand, 41 Patientinnen (46,6%) in einer Insuffizienz, 21 Patientinnen (23,9%) in einer Suffizienz, 3 Patientinnen (3,4%) in einem zufriedenstellenden Bereich und eine Patientin (0,5%) in einem guten Bereich.

71,6% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 28,4% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

4.1.4.4 25(OH)D Spiegel im Vergleich zur Histologie

Die folgenden Ergebnisse beinhalten ausschließlich die Daten der Patientinnen aus der Dysplasiesprechstunde.

a) Ohne histologisches Korrelat

In der Gruppe der Patientinnen ohne histologisches Korrelat wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 7,1 – 40,1 ng/ml gemessen. Der Median betrug 24,8 ng/ml und der Mittelwert betrug 24,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen ohne histologisches Korrelat in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 9.

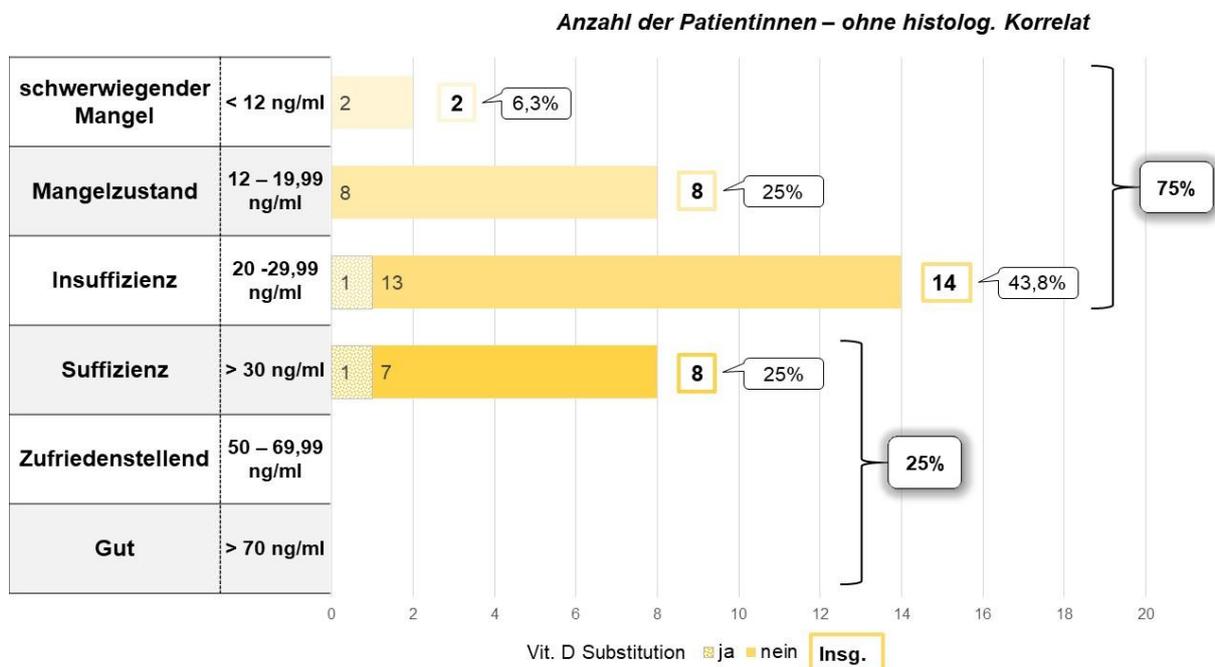


Abbildung 9: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – ohne histolog. Korrelat

Von den 32 Patientinnen ohne histologisches Korrelat befanden sich 2 Patientinnen (6,3%) in einem schwerwiegenden Mangel, 8 Patientinnen (25%) in einem Mangelzustand, 14 Patientinnen (43,8%) in einer Insuffizienz und 8 Patientinnen (25%) in einer Suffizienz.

75% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 25% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

b) CIN 1

In der Gruppe der Patientinnen mit CIN 1 wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 6,1 – 64,8 ng/ml gemessen. Der Median betrug 25,9 ng/ml und der Mittelwert betrug 27,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 13,2 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit CIN 1 in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 10.

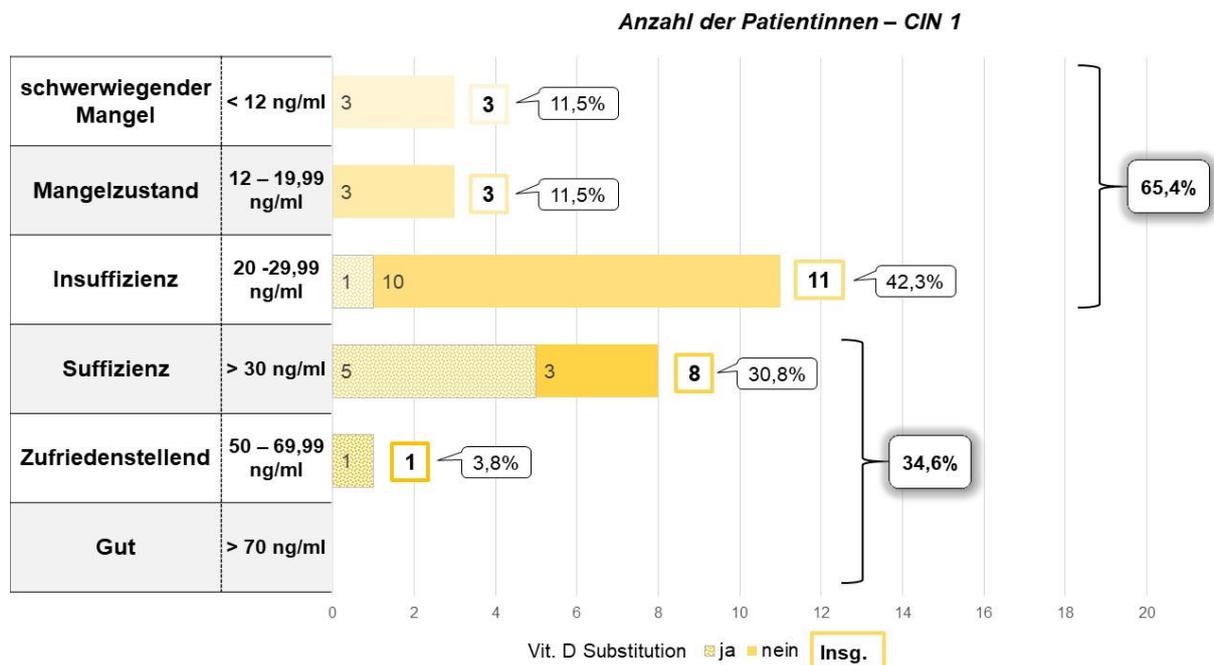


Abbildung 10: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 1

Von den 26 Patientinnen mit CIN 1 befanden sich 3 Patientinnen (11,5%) in einem schwerwiegenden Mangel, 3 Patientinnen (11,5%) in einem Mangelzustand, 11 Patientinnen (42,3%) in einer Insuffizienz, 8 Patientinnen (30,8%) in einer Suffizienz und eine Patientin (3,8%) in einem zufriedenstellenden Bereich.

65,4% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 34,6% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

c) CIN 2

In der Gruppe der Patientinnen mit CIN 2 wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 6,8 – 90,1 ng/ml gemessen. Der Median betrug 25 ng/ml und der Mittelwert betrug 27,3 ng/ml mit einer Standardabweichung von 18,1 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit CIN 2 in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 11.

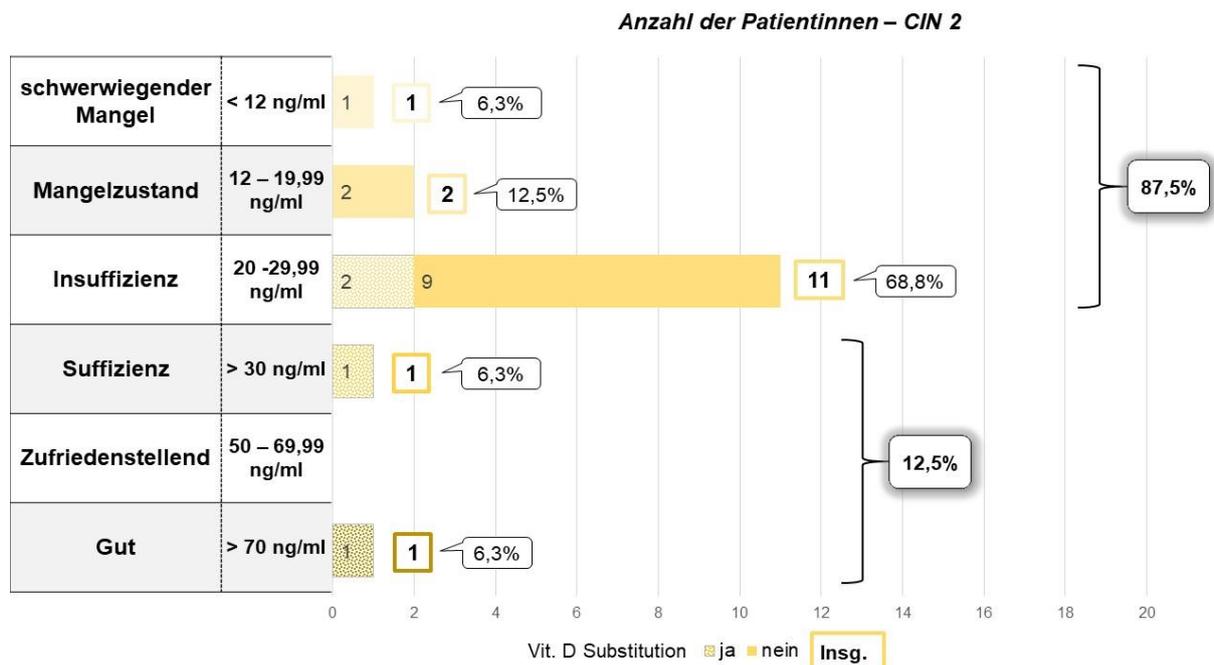


Abbildung 11: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 2

Von den 16 Patientinnen mit CIN 2 befand sich eine Patientin (6,3%) in einem schwerwiegenden Mangel, 2 Patientinnen (12,5%) in einem Mangelzustand, 11 Patientinnen (68,8%) in einer Insuffizienz, eine Patientin (6,3%) in einer Suffizienz und eine Patientin (6,3%) in einem guten Bereich.

87,5% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 12,5% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

d) CIN 3

In der Gruppe der Patientinnen mit CIN 3 wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 8,2 – 68,3 ng/ml gemessen. Der Median betrug 26,5 ng/ml und der Mittelwert betrug 27,3 ng/ml mit einer Standardabweichung von 11,8 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit CIN 3 in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 12.

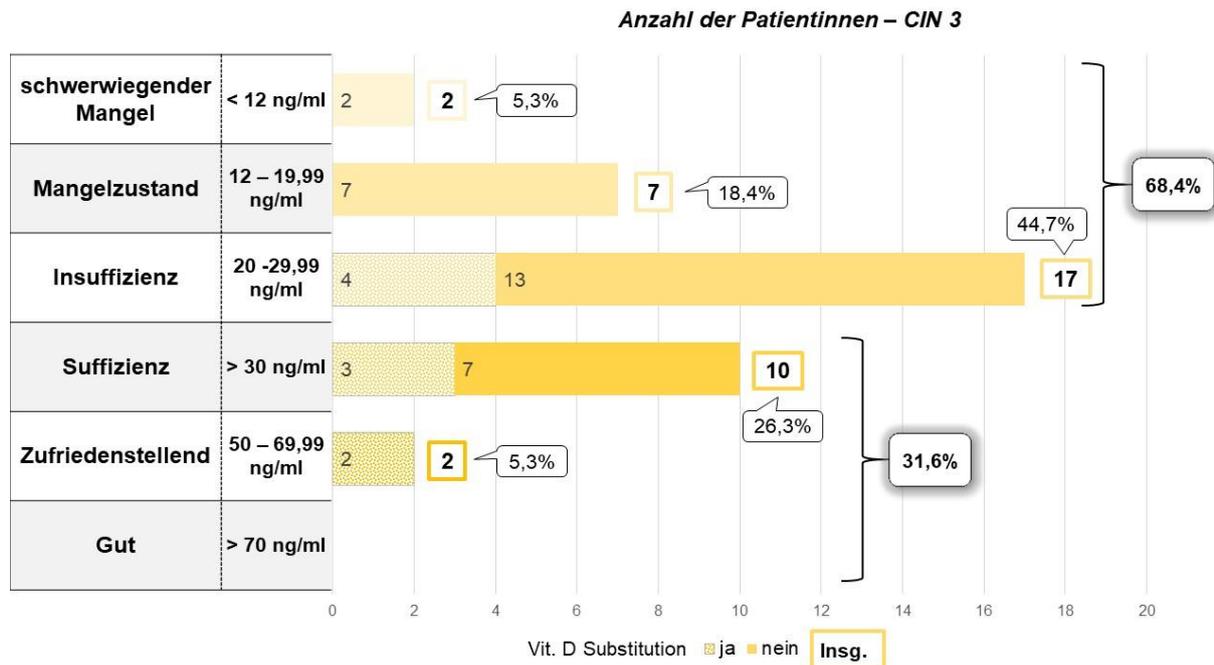


Abbildung 12: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – CIN 3

Von den 38 Patientinnen mit CIN 3 befanden sich 2 Patientinnen (5,3%) in einem schwerwiegenden Mangel, 7 Patientinnen (18,4%) in einem Mangelzustand, 17 Patientinnen (44,7%) in einer Insuffizienz, 10 Patientinnen (26,3%) in einer Suffizienz und 2 Patientinnen (5,3%) in einem zufriedenstellenden Bereich.

68,4% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 31,6% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

4.1.4.5 25(OH)D Spiegel im Vergleich zum HPV-Test

a) HPV-Test positiv

In der Gruppe der Patientinnen mit positivem HPV-Test wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 6,1 – 90,1 ng/ml gemessen. Der Median betrug 25,3 ng/ml und der Mittelwert betrug 26,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 12,2 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit positivem HPV-Test in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 13.

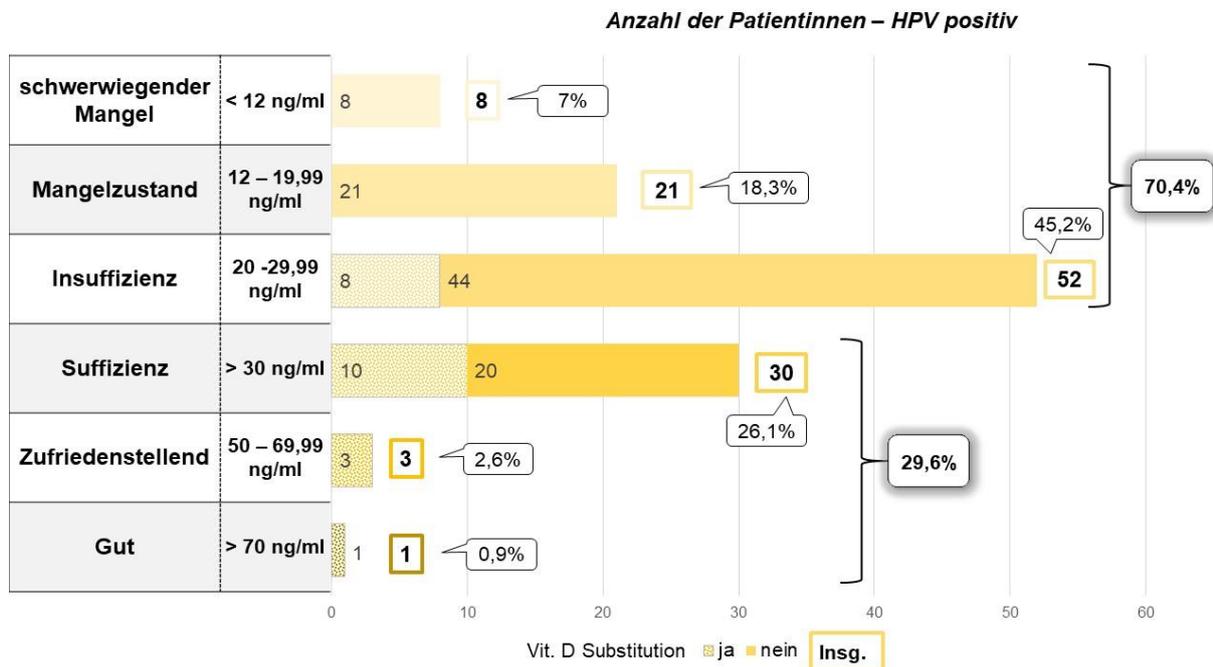


Abbildung 13: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – HPV positiv

Von den 115 Patientinnen mit positivem HPV-Test befanden sich 8 Patientinnen (7%) in einem schwerwiegenden Mangel, 21 Patientinnen (18,3%) in einem Mangelzustand, 52 Patientinnen (45,2%) in einer Insuffizienz, 30 Patientinnen (26,1%) in einer Suffizienz, 3 Patientinnen (2,6%) in einem zufriedenstellenden Bereich und eine Patientin (0,9%) in einem guten Bereich.

70,4% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 29,6% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

b) HPV-Test negativ

In der Gruppe der Patientinnen mit negativem HPV-Test wurden 25(OH)D Spiegel im Bereich von 4 – 54,9 ng/ml gemessen. Der Median betrug 23,9 ng/ml und der Mittelwert betrug 24,3 ng/ml mit einer Standardabweichung von 9,7 ng/ml.

Die genaue Anzahl der Patientinnen mit negativem HPV-Test in den verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen, sowie die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution, zeigt Abbildung 14.

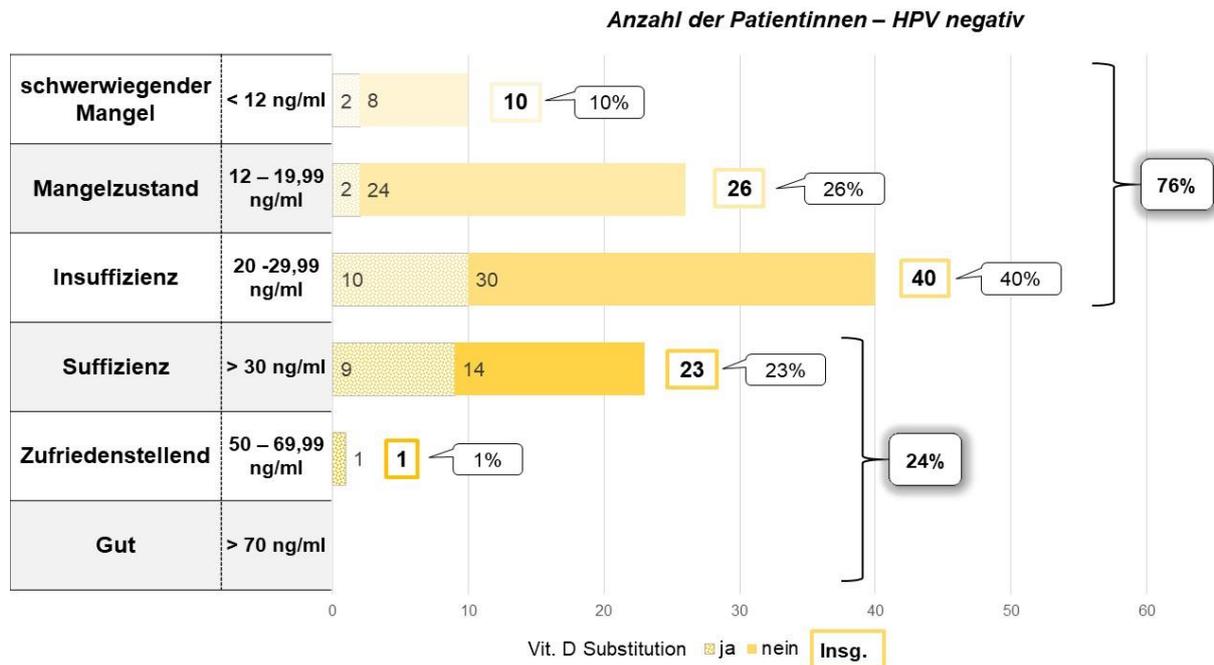


Abbildung 14: Anzahl der Patientinnen in verschiedenen Vitamin D Spiegel Gruppen – HPV negativ

Von den 100 Patientinnen mit negativem HPV-Test befanden sich 10 Patientinnen (10%) in einem schwerwiegenden Mangel, 26 Patientinnen (26%) in einem Mangelzustand, 40 Patientinnen (40%) in einer Insuffizienz, 23 Patientinnen (23%) in einer Suffizienz und eine Patientin (1%) in einem zufriedenstellenden Bereich.

76% der Patientinnen befanden sich folglich in einer Insuffizienz oder schlechter und 24% der Patientinnen wiesen suffiziente oder bessere 25(OH)D Spiegel auf.

4.1.4.6 Vitamin D Substitution

Insgesamt 46 der 215 Patientinnen (21,4%) gaben laut Fragebogen eine Vitamin D Substitution an. Folglich nahmen 169 Patientinnen (78,6%) kein Vitamin D zu sich. Die Dosis und Dauer konnten aufgrund der lückenhaften Angaben in den Fragebögen nicht ausgewertet werden.

In den Gruppen „zufriedenstellend“ und „gut“ befanden sich ausschließlich Patientinnen mit Vitamin D Substitution.

35,8% der Patientinnen mit suffizientem 25(OH)D Spiegel (19 von 53 Patientinnen) substituierten Vitamin D.

47,8% der Patientinnen mit Vitamin D Substitution (22 von 46 Patientinnen) befanden sich in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter.

Durch Ausschluss der 46 Patientinnen mit Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter insgesamt von 73% auf 79,9%.

Im Bereich suffizienter 25(OH)D Spiegel oder besser befanden sich dann insgesamt 20,1%.

Auch in allen anderen Subgruppen steigt durch Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (s. Abbildung 15 & Tabelle 8).

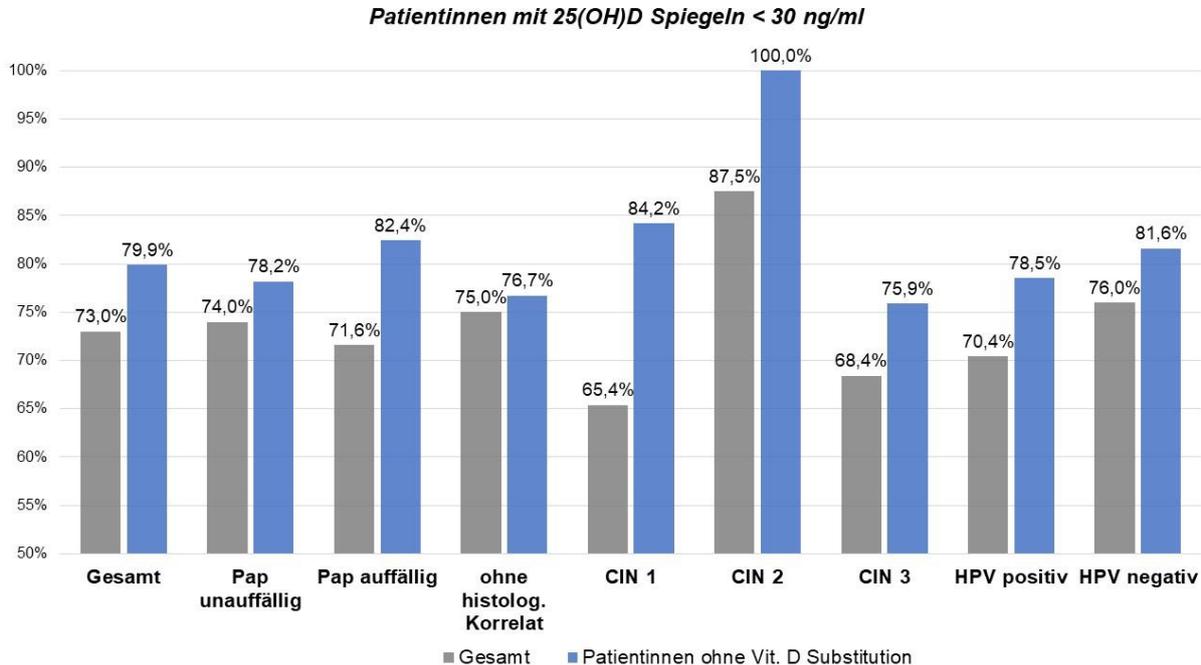


Abbildung 15: Prozentzahl der Patientinnen mit 25(OH)D Spiegeln < 30 ng/ml in allen Subgruppen – Vergleich aller Patientinnen mit den Patientinnen ohne Vit. D Substitution

a) In den Pap-Gruppen

Von den Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich substituierten 20,5% Vitamin D (26 von 127 Patientinnen). Von den Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren es 22,7% (20 von 88 Patientinnen).

Durch Ausschluss der 46 Patientinnen mit Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter bei den Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich von 74% auf 78,2% und bei den Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich von 71,6% auf 82,4% an (s. Abbildung 15).

Im Bereich suffizienter 25(OH)D Spiegel oder besser befanden sich dann von den Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich 21,8% und von den Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich 17,6%.

b) In den Histologie Gruppen

Von den Patientinnen die zusätzlich einen histologischen Befund erhielten, substituierten insgesamt 19,6% Vitamin D (22 von 112 Patientinnen). Zur genauen Anzahl der Patientinnen mit Vitamin D Substitution in den einzelnen Vitamin D Kategorien siehe Abbildung 9, 10, 11 und 12.

Durch Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen, die sich in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter befinden in allen Gruppen an (s. Abbildung 15).

b.1) ohne histologisches Korrelat

Von den Patientinnen ohne histologisches Korrelat substituierten 6,7% Vitamin D (2 von 30 Patientinnen).

Durch Ausschluss der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter in dieser Gruppe von 75% auf 76,7%.

b.2) CIN 1

Von den Patientinnen mit CIN 1 substituierten 26,9% Vitamin D (7 von 26 Patientinnen).

Durch Ausschluss der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter in dieser Gruppe von 65,4% auf 84,2%.

b.3) CIN 2

Von den Patientinnen mit CIN 2 substituierten 25% Vitamin D (4 von 16 Patientinnen).

Durch Ausschluss der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter in dieser Gruppe von 87,5% auf 100%.

b.4) CIN 3

Von den Patientinnen mit CIN 3 substituierten 23,7% Vitamin D (9 von 38 Patientinnen).

Durch Ausschluss der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution steigt der Anteil der Patientinnen mit einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter in dieser Gruppe von 68,4% auf 75,9%.

4.1.4.7 Monat der Blutentnahme

Tabelle 9 zeigt den Vergleich der Anzahl, der Minimal- & Maximalwerte, des Medians, der Mittelwerte und der Standardabweichung der 25(OH)D Spiegel in Bezug auf den Monat der Blutentnahme. Die Monate November – April wurden als Wintermonate zusammengefasst und die Monate Mai – Oktober wurden als Sommermonate zusammengefasst.

	25(OH)D Spiegel in ng/ml						Insuffizienz o. schlechter
	n	Min.	Max.	Median	Mittelwert	SD	
Mai –	172	4	90,1	24,5	25,4	11,4	73,8% (n=127)
Okt.	137	4	45,5	22	23,1	8,5	79,6% (n=109)
Nov. –	43	6,8	49,3	27	25,8	10	69,8% (n=30)
Apr.	32	6,8	39,8	24,8	22,6	8,5	81,3% (n=26)

Schwarz: Alle Patientinnen; blau: nur Patientinnen ohne Vitamin D Substitution

Tabelle 9: Vergleich der 25(OH)D Spiegel in Bezug auf den Monat der Blutentnahme

Von den Patientinnen bei denen die Blutentnahme in den Sommermonaten erfolgte befanden sich 73,8% (bzw. 79,6% von den Pat. ohne Vit. D Subst.) in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter.

Von den Patientinnen, bei denen die Blutentnahme in den Wintermonaten erfolgte, waren es 69,8% (bzw. 81,3% von den Pat. ohne Vit. D Subst.).

Die Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Monaten in Bezug auf den Pap-Befund zeigt Tabelle 10.

	<i>Pap-Abstrich unauffällig</i>		<i>Pap-Abstrich auffällig</i>		<i>Gesamt</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Januar	0		3	3,4	3	1,4
Februar	0		5	5,7	5	2,3
März	0		4	4,5	4	1,9
April	4	3,1	13	14,8	17	7,9
Mai	6	4,7	13	14,8	19	8,8
Juni	40	31,5	18	20,5	58	27
Juli	68	53,5	3	3,4	71	33
August	0		6	6,8	6	2,8
September	7	5,5	6	6,8	13	6
Oktober	0		5	5,7	5	2,3
November	0		8	9,1	8	3,7
Dezember	2	1,6	4	4,5	6	2,8

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Monaten in Bezug auf den Pap-Befund

4.1.5 HPV-Test und HPV-Impfung

Insgesamt zeigte sich bei 115 der 215 Patientinnen (53,5%) ein aktueller oder in der Vergangenheit positiver HPV-Test. Von diesen 115 Patientinnen mit positivem HPV-Test erhielten 17 (14,8%) eine HPV-Impfung und 98 (85,2%) keine. Von den 100 Patientinnen mit negativem HPV-Test erhielten 23 (23%) eine HPV-Impfung und 77 (77%) keine (s. Abbildung 16).

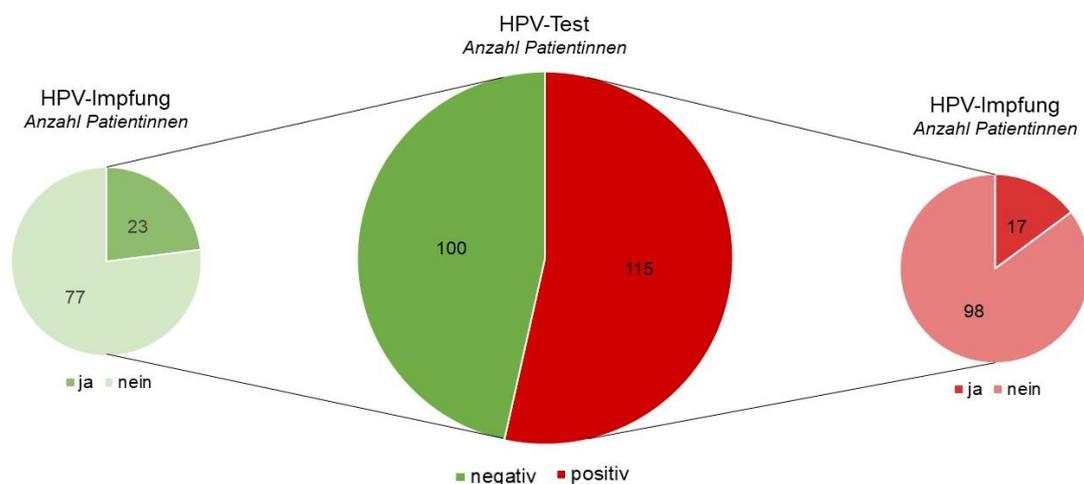


Abbildung 16: HPV-Testergebnis & durchgeführte HPV-Impfung

Insgesamt gaben von den 215 Patientinnen folglich 40 Patientinnen (18,6%) an, eine HPV-Impfung erhalten zu haben. Von diesen 40 Patientinnen befanden sich 92,5 % in der Altersgruppe der 19 – 39-Jährigen.

Bei 94,3 % der 88 Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich war der HPV-Test aktuell oder in der Vergangenheit positiv (s. Tabelle 11 & Abbildung 17). Von diesen 83 Patientinnen erhielten 14,5 % eine HPV-Impfung. Demnach waren 85,5 % der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich und gleichzeitig positivem HPV-Test nicht gegen HPV geimpft.

Dahingegen war von den 127 Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich der HPV-Test bei 25,2 % aktuell oder in der Vergangenheit positiv (32 Pat. positiv, 95 Pat. negativ). Von diesen 32 Patientinnen erhielten 15,6 % eine HPV-Impfung. Demzufolge waren 84,4 % der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich und gleichzeitig positivem HPV-Test nicht gegen HPV geimpft.

Von den 95 Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich und gleichzeitig negativem aktuellen oder vergangenen HPV-Test, erhielten 24,2 % eine HPV-Impfung und 75,8 % keine.

			HPV-Test		HPV-Impfung	
	n	%	n	%	n	%
Pap auffällig	88	40,9	83 positiv	94,3	12 ja	14,5
					71 nein	85,5
			5 negativ	5,7	0 ja	0
5 nein	100					
Pap unauffällig	127	59,1	32 positiv	25,2	5 ja	15,6
					27 nein	84,4
			95 negativ	74,8	23 ja	24,2
					72 nein	75,8

Tabelle 11: Pap-Befund im Vergleich zum HPV-Testergebnis & HPV-Impfung

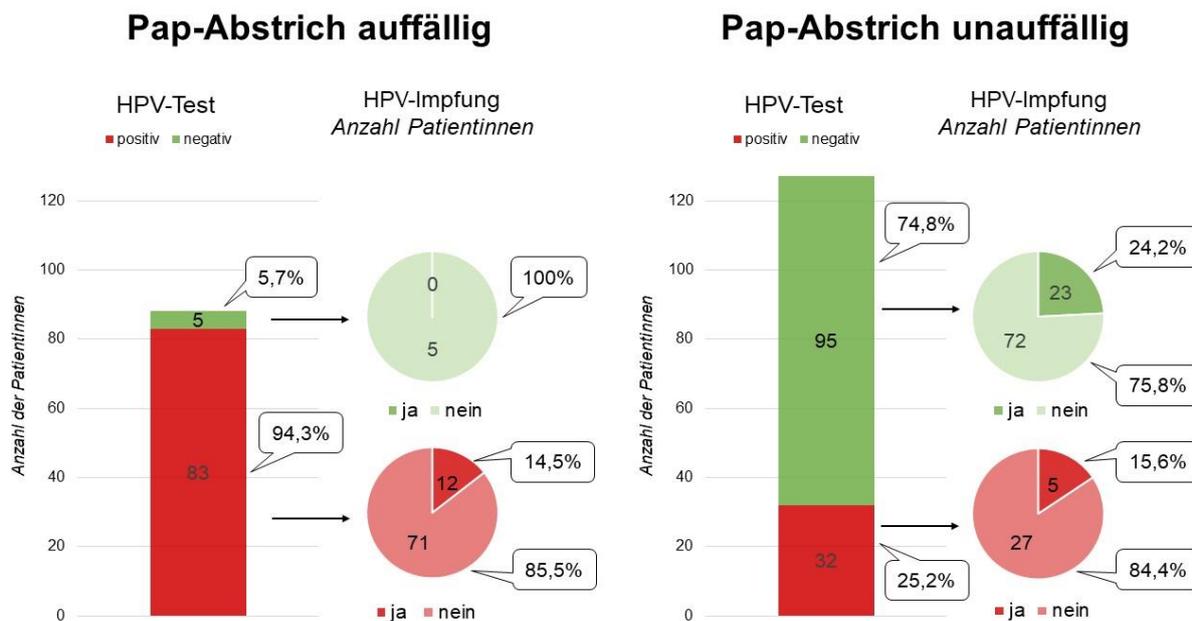


Abbildung 17: Pap-Befund im Vergleich zum HPV-Testergebnis & HPV-Impfung

Ungeachtet des HPV-Testergebnisses erhielten 13,6 % der 88 Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich eine HPV-Impfung (12 Pat.). Von den 127 Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich wurden 22 % gegen HPV geimpft (28 Pat.).

4.1.6 Schwangerschaft

70 der 215 Patientinnen (32,6%) waren noch nie in Ihrem Leben schwanger. Davon hatten 38 Patientinnen (54,3%) einen unauffälligen und 32 Patientinnen (45,7%) einen auffälligen Pap-Abstrich.

145 der 215 Patientinnen (67,4%) waren mindestens einmal schwanger. Von diesen konnte bei 89 Patientinnen (61,4%) ein unauffälliger und bei 56 Patientinnen (38,6%) ein auffälliger Pap-Abstrich nachgewiesen werden.

Von den 127 Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich waren demnach 70,1% mindestens einmal schwanger. Von den 88 Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren es 63,6%.

4.1.7 Raucherstatus

Insgesamt 92 Patientinnen (42,8%) gaben laut Fragebogen an, momentane oder ehemalige Raucherin zu sein (dementsprechend 123 Nichtraucherinnen). 45,5% der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren Raucherinnen (40 von 88 Pat.). Bei den Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich waren es 40,9% (52 von 127 Pat.).

4.1.8 Einnahme oraler Kontrazeptiva

Insgesamt 175 Patientinnen gaben laut Fragebogen die momentane oder vergangene Einnahme oraler Kontrazeptiva an. Von diesen 175 Patientinnen befanden sich 58,9% (103 Pat.) in der Gruppe mit unauffälligem Pap-Abstrich und 41,1% (72 Pat.) in der Gruppe mit auffälligem Pap-Abstrich.

38 Patientinnen nahmen nie in ihrem Leben orale Kontrazeptiva ein. Davon wiesen 63,2% (24 Pat.) einen unauffälligen und 36,8% (14 Pat.) einen auffälligen Pap-Abstrich auf.

2 Patientinnen aus der Gruppe mit auffälligem Pap-Abstrich machten keine Angabe bezüglich der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Insgesamt nahmen 81,1% der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich (103 von 127 Pat.) und 81,8% der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich (72 von 88 Pat.) momentan oder in der Vergangenheit orale Kontrazeptiva ein.

4.1.9 Hysterektomie

15 der 215 Patientinnen (7%) erhielten in der Vergangenheit eine Hysterektomie. Von diesen 15 Patientinnen hatten 13 Patientinnen (86,7%) aktuell einen unauffälligen und 2 Patientinnen (13,3%) einen auffälligen Pap-Abstrich.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich erhielten also 10,2% (13 von 127 Pat.) eine Hysterektomie.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren es 2,3% (2 von 88 Pat.).

4.1.10 Konisation

Insgesamt 14 der 215 Patientinnen (6,5%) erhielten in der Vergangenheit eine Konisation, wobei von diesen aktuell 6 Patientinnen (42,9%) einen unauffälligen und 8 Patientinnen (57,1%) einen auffälligen Pap-Abstrich aufwiesen. Insgesamt 200 Patientinnen (93%) mussten sich in der Vergangenheit keiner Konisation unterziehen. Eine Patientin (0,5%) mit auffälligem Pap-Abstrich machte keine Angabe darüber, ob sie bereits eine Konisation erhalten hat, wobei auch die Patientenakte keinen Aufschluss darüber geben konnte.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich erhielten also 4,7% (6 von 127 Pat.) eine Konisation.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren es 9,1% (8 von 88 Pat.)

4.1.11 Auftreten von Krebs und seiner Vorstufen in der Vergangenheit

4.1.11.1 CIN in der Vergangenheit

Die überwiegende Mehrheit der 215 Patientinnen (95,3%) wies in der Vergangenheit noch keine zervikale intraepitheliale Neoplasie auf. Von den 10 Patientinnen (4,7%) die bereits eine CIN hatten, befanden sich 6 (60%) in der Gruppe mit unauffälligem Pap-Abstrich und 4 (40%) in der Gruppe mit auffälligem Pap-Abstrich.

Des Weiteren erhielten 6 von den 10 Patientinnen, die bereits eine CIN hatten auch schon einmal eine Konisation, wobei 2 von diesen 6 Patientinnen aktuell einen unauffälligen Pap-Abstrich und 4 einen auffälligen Pap-Abstrich aufwiesen.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich hatten also 4,7% (6 von 127 Pat.) bereits eine CIN.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich wiesen 4,5% (4 von 88 Pat.) bereits eine CIN auf.

4.1.11.2 VIN in der Vergangenheit

Eine der 215 Patientinnen (0,5%) wies in der Vergangenheit eine vulväre intraepitheliale Neoplasie auf. Aktuell zeigte sich bei dieser Patientin ein auffälliger Pap-Befund.

4.1.11.3 VAIN in der Vergangenheit

In der Vergangenheit wies keine Patientin bereits eine vaginale intraepitheliale Neoplasie auf. Aktuell zeigte sich allerdings bei 2 Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich zusätzlich eine VAIN (2,3%).

4.1.11.4 Zervix-CA in der Vergangenheit

Bei einer der 215 Patientinnen (0,5%) wurde bereits in der Vergangenheit ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Sie wies aktuell einen auffälligen Pap-Abstrich auf und ist ebenfalls eine der 2 Patientinnen, bei der aktuell eine VAIN festgestellt wurde.

4.1.11.5 Vulva-CA in der Vergangenheit

Keine der 215 Patientinnen wies in der Vergangenheit ein Vulvakarzinom auf.

4.1.11.6 Andere Krebserkrankung in der Vergangenheit

Bei der Mehrheit der 215 Patientinnen (94%) bestand in der Vergangenheit keine andere Krebserkrankung. Lediglich 12 Patientinnen gaben an, schon einmal eine Krebsdiagnose erhalten zu haben. In der Gruppe mit unauffälligem Pap-Abstrich befanden sich 8 dieser 12 Patientinnen (66,7%) und in der Gruppe mit auffälligem Pap-Abstrich 4 Patientinnen (33,3%).

Eine Patientin mit aktuell unauffälligem Pap-Abstrich machte laut Fragebogen keine Angabe zu einer früheren Krebserkrankung, wobei sich in der Patientenakte ebenfalls keine Information diesbezüglich fand.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich wiesen also 6,3% (8 von 127 Pat.) bereits eine andere Krebserkrankung auf.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich waren es 4,5% (4 von 88 Pat.).

4.1.12 Immunsuppressiva

Insgesamt 4 der 215 Patientinnen (1,9%) nahmen momentan oder in der Vergangenheit Immunsuppressiva ein. Alle 4 Patientinnen wiesen aktuell einen unauffälligen Pap-Abstrich auf.

Aus der Gruppe der Patientinnen mit unauffälligem Pap-Abstrich nahmen also 3,1% (4 von 127 Pat.) Immunsuppressiva ein.

4.2 Statistische Analyse der 25(OH)D Spiegel

4.2.1 Vitamin D Substitution

Eine Vitamin D Substitution führte zu einem signifikanten Anstieg der 25(OH)D Spiegel ($M = 23,0$ ng/ml, $SD = 8,5$ vs. $M = 34,6$ ng/ml, $SD = 14,6$; $p < 0,001$).

Aus diesem Grund wurden einerseits in den einzelnen Untergruppen die 25(OH)D Spiegel aller Patientinnen miteinander verglichen und andererseits alle Patientinnen mit Vitamin D Substitution ausgeschlossen und anschließend die 25(OH)D Spiegel erneut verglichen. Ziel der gesonderten Betrachtung der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution war die Ausschaltung dieses Störfaktors.

4.2.2 Pap-Abstrich

Vergleicht man die 25(OH)D Spiegel der unauffälligen Pap-Gruppe mit denen der auffälligen Pap-Gruppe, findet sich kein signifikanter Unterschied ($M = 24,5$ ng/ml, $SD = 9,5$ vs. $M = 26,8$ ng/ml, $SD = 13,1$; $p = 0,138$).

Schließt man alle Patientinnen mit Vitamin D Substitution aus und betrachtet nur die Patientinnen ohne Vitamin D Substitution, zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D Spiegel zwischen der unauffälligen Pap-Gruppe und der auffälligen Pap-Gruppe ($M = 23,1$ ng/ml, $SD = 8,7$ vs. $M = 22,8$ ng/ml, $SD = 8,2$; $p = 0,834$).

4.2.3 Histologie

Vergleicht man die 25(OH)D Spiegel der verschiedenen Histologie Gruppen (kein histologisches Korrelat, CIN 1, CIN 2, CIN 3), findet sich kein signifikanter Unterschied ($M = 24,5$ ng/ml, $SD = 8,0$ vs. $M = 27,5$ ng/ml, $SD = 13,2$ vs. $M = 27,3$ ng/ml, $SD = 18,1$ vs. $M = 27,3$ ng/ml, $SD = 11,8$; $p = 0,751$).

Durch Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution und ausschließlicher Betrachtung der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution, zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D Spiegel zwischen den verschiedenen Histologie Gruppen ($M = 24,1$ ng/ml, $SD = 8,1$ vs. $M = 22,1$ ng/ml, $SD = 8,7$ vs. $M = 21,2$ ng/ml, $SD = 6,1$ vs. $M = 23,9$ ng/ml, $SD = 8,2$; $p = 0,627$).

4.2.4 HPV-Test

Vergleicht man die 25(OH)D Spiegel der Patientinnen mit negativem HPV-Test mit denen der Patientinnen mit positivem HPV-Test, zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($M = 24,3$ ng/ml, $SD = 9,7$ vs. $M = 26,5$ ng/ml, $SD = 12,2$; $p = 0,131$).

Durch Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D Spiegel ($M = 22,5$ ng/ml, $SD = 8,9$ vs. $M = 23,4$ ng/ml, $SD = 8,1$; $p = 0,514$).

5. DISKUSSION

5.1 Vitamin D und Zervixdysplasie

Es konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz- & Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms mit dem Breitengrad korreliert [46]. Da bei höheren Breitengraden weniger UV-B Strahlung die Erde erreicht [54], lässt sich schlussfolgern, dass weniger UV-B Strahlung und damit einhergehend geringere 25(OH)D Spiegel zu einem erhöhten Auftreten des Zervixkarzinoms führen könnten. Andere Studien unterstützen die Vermutung einer negativen Korrelation zwischen UV-B Strahlung und der Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms, wobei dieser Zusammenhang nicht durch andere Risikofaktoren des Zervixkarzinoms beeinträchtigt wird [23,44].

Diese Beobachtungen gaben den Anlass zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen niedrigen 25(OH)D Spiegeln und dem Auftreten von Vorstufen des Zervixkarzinoms, den Zervixdysplasien, welche bei der Vorsorgeuntersuchung mittels Pap-Abstrich detektiert und durch eine Biopsie mit anschließender histologischer Einteilung bestätigt werden können.

Die vorliegende Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der 25(OH)D Spiegel zwischen der unauffälligen und auffälligen Pap-Gruppe ($p = 0,138$), auch nicht nach Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution ($p = 0,834$).

In Übereinstimmung dazu konnten Garcia-Carrasco et al. bei Frauen mit Systemischem Lupus erythematoses keinen Unterschied der 25(OH)D Spiegel und deren Pap-Abstrich feststellen (unauffälliger Pap: $19,2 \pm 5,5$ ng/ml vs. auffälliger Pap: $21,1 \pm 8,4$ ng/ml; $p = 0,33$) [35].

Im Gegensatz dazu wies Chu et al. bei Frauen mit auffälligem Pap-Abstrich signifikant niedrigere 25(OH)D Spiegel nach ($p < 0,05$) [18].

Auch in einer deutschen Studie von Schulte-Uebbing et al. zeigten sich hingegen erfolgversprechende Ergebnisse bezüglich einer Vitamin D Therapie bei auffälligen Pap-Abstrichen [93]. Durch die tägliche Anwendung von in Olivenöl getränkten und mit Vitamin D Tropfen beträufelten Tampons über Nacht für mindestens 6 Wochen, konnten Verbesserungen der Pap-Abstriche erzielt werden [93]. So zeigte sich bei 78% der Patientinnen mit Pap IIw (unklare Zellveränderungen nach Münchner Nomenklatur II [75]) eine Verbesserung nach 8 Wochen zu einem Pap II [93]. Bei 22% konnte keine Veränderung erzielt werden und bei nur 2 Patientinnen kam es zu einer leichten Verschlechterung, wobei die Gründe dafür unklar waren [93].

Bei Patientinnen die vor der Vitamin D Therapie einen Pap III D und eine leichte Dysplasie aufwiesen (Münchner Nomenklatur II) zeigte sich nach 6 Wochen in 49 % der Fälle eine Verbesserung zu einem Pap II (keine dysplastischen Zellen mehr) [93]. 32% der Patientinnen

mit Pap III D und mittelschwerer Dysplasie zeigten nach 6 wöchiger Vitamin D Therapie ebenfalls eine Verbesserung zu einem Pap II bzw. Pap IIw [93]. Nur 19% waren therapieresistent, wobei diese Patientinnen alle hrHPV positiv waren, sich allerdings nach der Vitamin D Therapie in einigen Fällen eine Verbesserung des HPV-high-risk-Titers zeigte [93]. Auch andere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen niedrigeren 25(OH)D Spiegel und dem Auftreten einer HPV-Infektion [18,49,79,97]. Beispielsweise wiesen Frauen mit 25(OH)D Spiegel im Bereich einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (< 30 ng/ml) eine erhöhte Prävalenz einer HPV-Infektion auf [97]. Jede Abnahme des 25(OH)D Spiegels um 10 ng/ml erhöhte die Möglichkeit einer hrHPV-Infektion [97]. In Übereinstimmung damit wiesen auch Özgü et al. bei Frauen mit HPV-Infektion deutlich schlechtere 25(OH)D Spiegel nach, als bei Frauen ohne HPV-Infektion ($p = 0,009$) [79]. Auch bei Chu et al. hatten Frauen mit positivem HPV-Test signifikant niedrigere 25(OH)D Spiegel ($p < 0,05$) [18].

Dahingegen zeigte sich bei El-Zein et al. allerdings kein Zusammenhang zwischen den Vitamin D Spiegel und der HPV-Prävalenz und Inzidenz [27]. Genauso konnten Garcia-Carrasco et al. bei Frauen mit Systemischem Lupus erythematodes keine Assoziation zwischen einem Vitamin D Mangel (cut off Wert < 20 ng/ml vs. > 20 ng/ml) und einer HPV-Infektion feststellen [35]. Des Weiteren konnten Koc et al. keine Regression einer hrHPV-Infektion durch eine orale Vitamin D Therapie aufzeigen [67].

Ebenso ergab sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D Spiegel bei Patientinnen mit aktuellem oder vergangenem positivem HPV-Test im Vergleich zu Patientinnen mit negativem HPV-Test ($p = 0,131$). Auch hier ergab sich durch den Ausschluss der Patientinnen mit Vitamin D Substitution kein signifikanter Unterschied ($p = 0,514$).

In Bezug auf zervikale intraepitheliale Neoplasien wurden jedoch bereits Vitamin D Therapiestudien durchgeführt, welche allesamt erfolgversprechende Ergebnisse zeigten.

So konnten Vahedpoor et al. in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 58 iranischen Frauen mit CIN 1 eine Verbesserung des Befundes durch eine Vitamin D Therapie zeigen [99]. Die Patientinnen in der Vitamin D Gruppe erhielten 50.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen für 6 Monate und die Placebo-Gruppe dementsprechend ein Placebo Präparat [99]. Nach 6 Monaten zeigte sich bei 84,6% Prozent der Frauen in der Vitamin D Gruppe eine Remission der CIN 1 Läsion, in der Placebo Gruppe waren es dagegen 53,8% [99]. Die Vitamin D Einnahme führte also zu einer signifikanten Remission der CIN 1 Läsion ($p = 0,01$) [99]. Außerdem stiegen die 25(OH)D Serumspiegel in der Vitamin D Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe stärker an ($+12,3 \pm 11,4$ vs. $-0,1 \pm 3,7$ ng/ml; $p < 0,001$) [99].

In einer Folgestudie der gleichen Arbeitsgruppe mit dem gleichen Studiendesign und Therapieschema (50.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen für 6 Monate vs. Placebo) wurde der

Einfluss der Vitamin D Einnahme bei 58 Frauen mit CIN 2/3 untersucht [100]. Die Wiederauftretensrate einer CIN 1/2/3 war mit 18,5% in der Vitamin D Gruppe signifikant geringer als mit 48,1% in der Placebo Gruppe ($p = 0,02$) [100]. Wurde das Wiederauftreten einer CIN 1 allerdings ausgeschlossen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr [100]. Die Wiederauftretensrate einer CIN 2/3 wurde demnach nicht durch die Vitamin D Einnahme beeinflusst (3,7% in der Vitamin D Gruppe vs. 14,8% in der Placebo Gruppe, $p = 0,15$) [100]. Auch in dieser Studie stiegen die 25(OH)D Serumspiegel in der Vitamin D Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe stärker an ($11,1 \pm 3,5$ vs. $-0,6 \pm 2,7$ ng/ml; $p < 0,001$). Allerdings konnten die 25(OH)D Serumspiegel in der Vitamin D Gruppe im Schnitt nur auf 22,6 ng/ml angehoben werden [100]. Dies könnte ein möglicher Grund für die negativen Ergebnisse in Bezug auf die Wiederauftretensrate einer CIN 2/3 sein, da von antikarzinogenen Effekten des Vitamin D erst ab 25(OH)D Serumspiegeln über 30 ng/ml berichtet wurde [100].

Beide Studien stellten zudem einen positiven Effekt auf Marker des Insulinmetabolismus (bspw. Senkung des Insulin Serumspiegels), sowie Biomarker der Inflammation und des oxidativen Stress durch die Vitamin D Einnahme fest [99,100].

Zusammenfassend festzustellen ist, dass eine 6 monatige Vitamin D Therapie die Remission einer CIN 1 Läsion zu fördern und die Wahrscheinlichkeit ihres Wiederauftretens zu vermindern scheint [99,100].

In Übereinstimmung damit zeigten Hosono et al. ebenfalls ein signifikant vermindertes Risiko für zervikale Neoplasien bei japanischen Frauen durch eine erhöhte Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung, auch wenn dies bei Patientinnen mit CIN 3 weniger deutlich und damit nicht mehr signifikant war [59].

Auch eine in Deutschland durchgeführte Studie von Schulte-Uebbing et al. zeigte durch die nächtliche Behandlung mit vaginalen Vitamin D Zäpfchen (12.500 IE alle 3 Nächte für 6 Wochen) einen Rückgang zervikaler Infektionen (bakteriell und/oder fungizid), sowie von CIN 1 Läsionen [94]. In die Studie eingeschlossen wurden 200 Patientinnen mit zervikaler bakterieller und/oder Pilzinfektion [94]. 100 von ihnen wiesen vor Therapiebeginn keine Dysplasie auf, die anderen 100 Patientinnen wiesen zusätzlich eine Dysplasie auf (50 mit CIN 1, 50 mit CIN 2) [94]. Nur 7% der Patientinnen wiesen nach den 6 Wochen noch eine behandlungsbedürftige zervikale Infektion (bakteriell und/oder fungizid) auf [94]. Von den Patientinnen mit CIN 1 Läsion waren nach der 6 wöchigen Vitamin D Therapie 48% frei von dysplastischen Befunden (24 von 50 Patientinnen) [94]. Zusätzlich kam es bei 44% dieser Patientinnen zur Heilung einer HPV-Infektion (22 von 50 Patientinnen) [94].

Von den Patientinnen mit CIN 2 Läsion waren nach der 6 wöchigen Vitamin D Therapie 18% frei von dysplastischen Befunden (9 von 50 Patientinnen), 44% zeigten eine Verbesserung des Befundes zu einer CIN 1 (22 von 50 Patientinnen) und 38% zeigten keine Veränderung

(19 von 50 Patientinnen) [94]. In dieser Gruppe kam es nur bei 16% der Patientinnen zur Heilung einer HPV-Infektion (8 von 50 Patientinnen) [94].

Zudem gaben 79% der Frauen nach der 6 wöchigen Vitamin D Therapie „weniger vaginale Probleme“, „weniger Ausfluss“ und „weniger Probleme beim Geschlechtsverkehr“ an [94].

Die vaginale Vitamin D Therapie zeigte also antiinflammatorische und antidysplastische Effekte, auch wenn im Falle einer CIN 2 der antidysplastische Effekt nicht langfristig scheint [94].

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D über die Vaginalschleimhaut resorbiert wird, da die 25(OH) Spiegel nach einer vaginalen Vitamin D Therapie nachweislich anstiegen [93,94].

Im Gegensatz dazu fand sich in der vorliegenden Studie in Bezug auf die verschiedenen Histologie-Gruppen allerdings kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D Spiegel, weder bei Betrachtung aller Patientinnen ($p = 0,751$), noch bei Betrachtung nur der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution ($p = 0,627$).

5.2 Vitamin D Wirkung in Bezug auf Krebs

Obwohl der Vitamin D Metabolit 25(OH)D in Populationsstudien mit dem Krebsrisiko assoziiert ist, werden die antikarzinogenen Effekte über 1,25(OH)₂D vermittelt [32]. Eine Erklärung dieses Paradoxons scheint in vielen Geweben die lokale Synthese von 1,25(OH)₂D aus 25(OH)D mittels 1 α -Hydroxylase [20,32]. Eine extrarenale Aktivität der 1 α -Hydroxylase konnte in verschiedenen Geweben (Lymphknoten, Plazenta, Prostata, Kolon, Brust, Gehirn) und Zellen (Makrophagen, Keratinozyten), sowie in Karzinomzellen [20,23,32,55], einschließlich Zervixkarzinomzellen [66] nachgewiesen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass viele Tumorzelllinien auf die antiproliferative und differenzierungsfördernde Aktivität von 1,25(OH)₂D reagierten [55].

Allerdings schützen sich Krebszellen auch vor der antiproliferativen Wirkung von 1,25(OH)₂D durch verschiedene Mechanismen. So zeigen manche Krebszellen in einem höheren Stadium wiederum eine verminderte Aktivität der 1 α -Hydroxylase, wodurch 25(OH)D nicht in 1,25(OH)₂D umgewandelt werden kann [32].

Zum anderen zeigen sie eine erhöhte Expression der 24-Hydroxylase, welche 1,25(OH)₂D abbaut und somit inaktiviert [55,66]. Beides führt zu einer Verminderung des wirksamen Vitamin D Metaboliten 1,25(OH)₂D in den Krebszellen.

Des Weiteren exprimieren sie den Transkriptionsfaktor SNAIL, ein Zinkfingerprotein, welcher u.a. eine Rolle bei der Zellbewegung spielt und der dazu fähig ist, die Expression des Vitamin D Rezeptors (VDR) zu inhibieren [55].

Durch eine Ansammlung von Veränderungen in Genen, welche die Zellteilung, Zelladhäsion und Apoptose regulieren, kommt es zur Entartung gesunden Gewebes [32,60]. 1,25(OH)₂D beeinflusst die Krebsentstehung durch seinen Einfluss auf den Zellzyklus und damit auf die Zellproliferation und -differenzierung, sowie auf die Apoptose, Angiogenese und Zelladhäsion und wirkt somit antiproliferativ (s. Abbildung 18) [2,5,32,55,60,74,77].

1,25(OH)₂D induziert beispielsweise die Expression der Proteine p27 und p21, welche wiederum Cyclin-abhängige Kinasen inhibieren und damit den Zellzyklus in der G1/S Phase halten, wodurch ein Zellwachstum verhindert wird, da keine neue DNA synthetisiert werden kann [2,32,55,60].

Zudem beeinträchtigt 1,25(OH)₂D die Wirkung proliferationsfördernder Wachstumsfaktoren wie bspw. des Insulin-like-growth-factor 1 (IGF1), indem es die Expression des IGF binding protein 3 (IGFBP3) erhöht [32]. Das IGFBP3 bindet den IGF1, sowie den IGF2 und verhindert so deren Bindung an Rezeptoren der Zelloberfläche, woraufhin die proliferationsfördernde und antiapoptotische Wirkung der Wachstumsfaktoren nicht vermittelt werden kann [32]. Ein mutmaßliches VDRE wurde in der Promoterregion des IGFBP3 Gens identifiziert [32].

Ferner führte eine Behandlung verschiedener Zelltypen mit 1,25(OH)₂D zu einer verminderten Expression des Transkriptionsfaktors c-myc, welcher normalerweise Zellwachstum fördert [32]. Eine erhöhte Transkription von c-myc wird wiederum durch das Protein β-Catenin stimuliert [32]. Normalerweise wird intrazelluläres β-Catenin vom APC-Protein im Zytoplasma gehalten [32]. Erst durch eine Lösung vom APC-Protein kann β-Catenin in den Nukleus wandern und die Transkription solcher Gene stimulieren, deren Proteinprodukte den Zellzyklus kontrollieren, wie eben bspw. c-myc [32]. 1,25(OH)₂D wiederum fördert, vermittelt über eine direkte Bindung des VDR mit β-Catenin, die Verlagerung von β-Catenin vom Nukleus hin zur Zellmembran, wodurch die Expression von c-myc und anderer Gene die den Zellzyklus kontrollieren vermindert wird [32].

Des Weiteren induziert 1,25(OH)₂D die vermehrte Expression des Zelladhäsionsmolekül E-Cadherin, welches u.a. für einen normalen Zusammenhalt von Epithelzellen verantwortlich ist [60]. Ein Funktionsverlust von E-Cadherin findet sich dagegen vermehrt in entarteten Zellen [60].

Außerdem konnte gezeigt werden, dass 1,25(OH)₂D die Angiogenese in vitro und in vivo inhibiert [5,74]. So verhinderte 1,25(OH)₂D die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) -induzierte Bildung, Aussprossung und Proliferation von Endothelzellen und förderte sogar deren Rückbildung durch die Induktion von Apoptose [74].

Interessanterweise zeigte sich in vitro, dass Endothelzellen die aus Tumorgewebe stammten sensitiver auf 1,25(OH)₂D reagierten, als Endothelzellen die aus normalem Gewebe stammten

[5]. Wäre dies in vivo ebenfalls der Fall, wäre eine gezielte Inhibition der Angiogenese durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in Tumorzellen, nicht aber in gesunden Zellen, möglich [5].

Da gezeigt wurde, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ keinen Einfluss auf die Expression des VEGF Rezeptors hat, wird vermutet, dass der antiangiogenetische Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ durch die Induktion der Apoptose vermittelt wird [74].

Auch eine Erhöhung inflammatorischer Zytokine trägt zur Tumorentstehung durch erhöhten oxidativen Stress, verstärkte Angiogenese, Zellproliferation, -invasion und -metastasierung, sowie durch eine Inhibition der Apoptose bei [21]. So produzieren bspw. Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) zahlreiche angiogenetische und lymphangiogenetische Wachstumsfaktoren, Zytokine und Proteasen, die allesamt das Tumorstadium fördern [21]. Zusätzlich produzieren TAMs Interleukin-10, welches die Immunantwort zytotoxischer T-Zellen, die entartete Zellen eigentlich bekämpfen, abschwächt [21].

Bei der Zervixkarzinomentstehung produzieren TAMs außerdem verschiedene VEGFs, welche alle mit der Bildung von Lymphgefäßen und Lymphmetastasen in Verbindung gebracht werden [21].

Vitamin D zeigt dagegen (zusätzlich zu den schon beschriebenen Wirkungen) antiinflammatorische, immunmodulatorische und antioxidative Wirkungen (s. Abbildung 18) [13,32,54,77,94,99,100].

Beispielsweise supprimiert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) [17] und reguliert die Aktivität von T-Helferzellen [13].

Ein Vitamin D Mangel ist wiederum mit erhöhten Blutspiegeln von Entzündungsparametern assoziiert [54].

In Bezug auf das Zervixkarzinom lässt sich feststellen, dass viele Menschen zwar mit HPV infiziert sind, aber nicht alle eine maligne Erkrankung entwickeln, was darauf hinweist, dass andere Kofaktoren wie bspw. eine Immunsuppression notwendig sind, damit die Inflammation und damit die Tumorentstehung überwiegt [21].

Beispielsweise wird vermutet, dass ein Vitamin D Mangel die Persistenz einer HPV-Infektion begünstigt, wodurch dann wiederum Zervixdysplasien entstehen [2,23,77].

Da eine persistierende Infektion, wie sie auch bei der HPV-Besiedlung der Zervix vorliegt, zur chronischen Inflammation führt [21], wäre es möglich, dass Vitamin D durch seine antiinflammatorischen Eigenschaften der malignen Entartung entgegenwirken könnte.

Weitere in vitro Studien zeigten ebenfalls positive Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auch auf Zervixkarzinomzellen [42,101].

So bewirkte 1,25(OH)₂D beispielsweise eine erhöhte Transkription des DDX5 Gens in Zervixzellen. Dieses Gen kodiert für die RNA-Helikase DDX5, welche u.a. bei der Zelldifferenzierung beteiligt ist [42]. Die differenzierungsfördernde Wirkung von 1,25(OH)₂D auf Zervixzellen könnte demnach im Zusammenhang mit der Induktion von DDX5 stehen [42]. Zudem zeigten sich die antiproliferative Effekte von 1,25(OH)₂D auch in Zervixkarzinomzellen, wobei höhere 1,25(OH)₂D Konzentrationen zu einer stärkeren Inhibition der Proliferation führten [101]. 1,25(OH)₂D bewirkte in den Zervixkarzinomzellen eine verminderte Expression des Onkogens HCCR-1, welches im Zervixkarzinomgewebe überexprimiert, im normalen Zervixgewebe allerdings nicht auffindbar ist [2,101]. Zusätzlich konnte eine vermehrte Expression von p21 durch 1,25(OH)₂D auch in Zervixkarzinomzellen festgestellt werden [2,101]. Da 1,25(OH)₂D in den Zervixkarzinomzellen durch die verminderte Expression des Onkogens HCCR-1, sowie die verstärkte Expression von p21 einen Zellzyklusarrest in der G1 Phase induzierte, lässt sich vermuten, dass durch diesen Mechanismus die Hemmung der Zellproliferation im Zervixkarzinom durch 1,25(OH)₂D bewirkt wird [2,101].

Außerdem wurde belegt, dass Vitamin D den Kaliumkanal EAG1 (Ether à go-go) in Zervixkarzinomzellen inhibiert, welcher in vielen Tumoren überexprimiert ist und beispielsweise durch HPV-Onkogene induziert und aktiviert wird [2,4]. Eine Inhibition der EAG1 Genexpression oder der Kanalaktivität reduzierte die Proliferation von Tumorzellen in vitro und in vivo, weshalb auch dies eine mögliche Zielstruktur einer Krebstherapie mittels Vitamin D darstellt [4,28].

Eine Übersicht der beschriebenen Wirkungsweisen zeigt Abbildung 18.

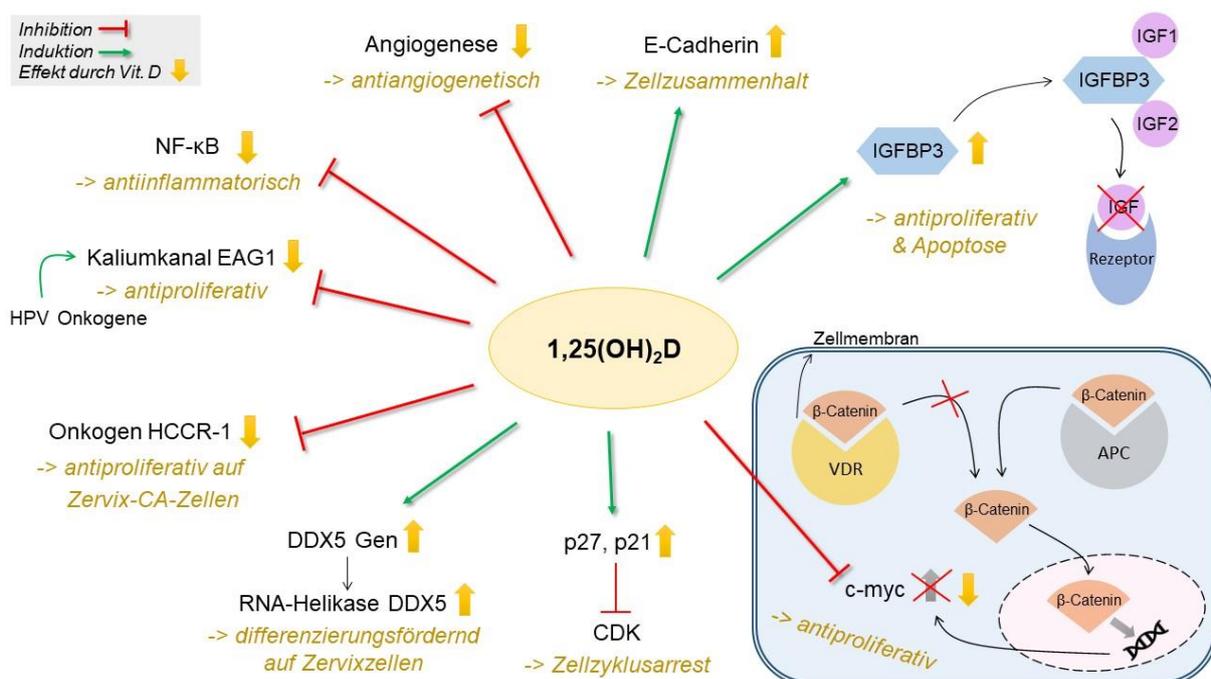


Abbildung 18: Vitamin D Wirkung in Bezug auf Krebs

Bei der Pathogenese des Zervixkarzinoms spielt die HPV-Infektion eine entscheidende Rolle. Bei einer HPV-Infektion wird die HPV-DNA in die Wirtszell-DNA integriert und die Onkogene E6 und E7 werden exprimiert (s. Abbildung 19) [62,70]. Das E7 Onkoprotein induziert die zelluläre und somit gleichzeitig die virale DNA-Replikation und das E6 Onkoprotein hat eine antiapoptotische Wirkung auf diese Zellen [62,77]. So kann sich das Virus vermehren. Erst die nach langjähriger Persistenz der Infektion stattfindende Dysregulation der E6/E7 Expression, welche den Verlust der Zellzykluskontrolle bewirkt, führt zur onkogenen Transformation der Wirtszelle [62,87]. Es findet dann eine Überexpression von p16 statt [87,90].

p16, eigentlich ein Tumorsuppressorprotein, inhibiert Cyclin-abhängige Kinasen im Zellzyklus, wodurch das Retinoblastom-Protein (Rb-Protein), ebenfalls ein Tumorsuppressor, dephosphoryliert und damit aktiv bleibt und zu einem Zellzyklusstopp in der G1 Phase führt [90]. In Anwesenheit des Onkoproteins E7 wird das Rb-Protein inaktiviert, wodurch die Zellzykluskontrolle verloren geht und die Zellen sich ungehindert replizieren können [77,90]. Durch die Inaktivierung des Rb-Proteins fehlt das negative Feedback auf p16, wodurch dieses unkontrolliert ansteigt, es jedoch seine Funktion als Tumorsuppressor nicht mehr ausführen kann [90].

Die Überexpression von p16 ist demnach ein Ausdruck des erfolglosen Versuches, die unkontrollierte Replikation der entarteten Zellen zu stoppen [90].

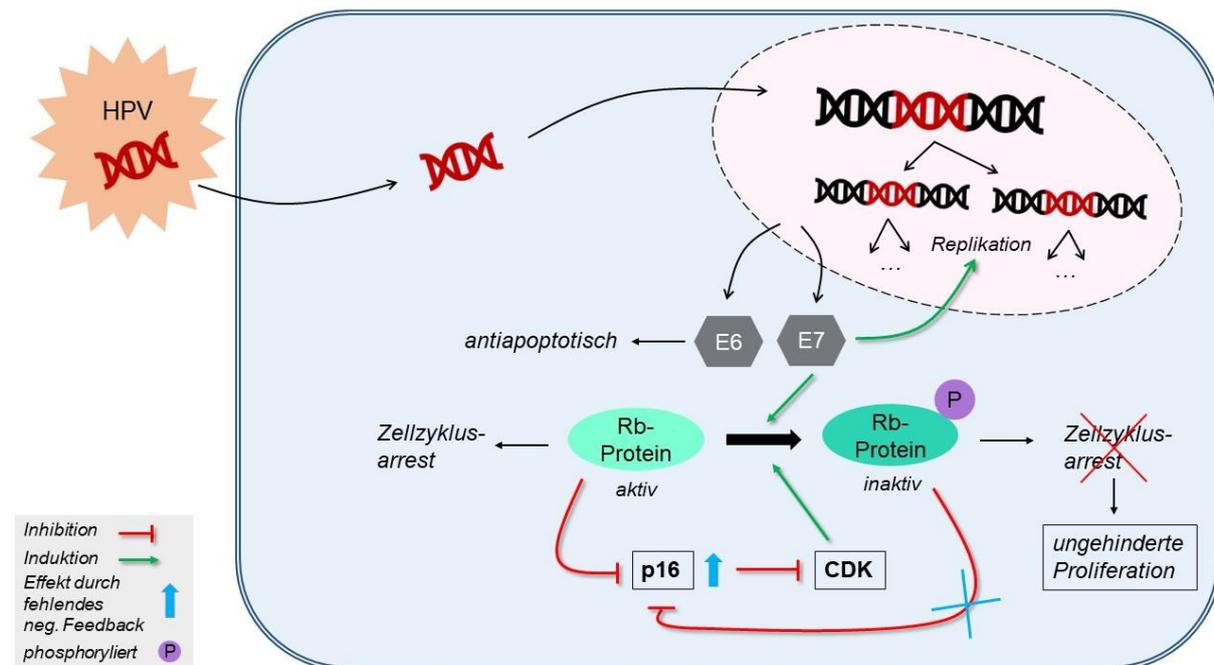


Abbildung 19: HPV-Wirkung auf molekularer Zellebene

Diese Überexpression von p16 kann durch den Antikörper p16_{ink4a} nachgewiesen werden [87]. Das macht man sich zunutze, um die onkogene Aktivität der hrHPV-Subtypen mithilfe des immunhistochemischen p16_{ink4a}-Test herauszufinden, wodurch fragliche Pap-Abstriche besser im Kontext beurteilt werden können [62,87].

Da im Zervixkarzinom durch den beschriebenen Mechanismus der Zellzyklus außer Kontrolle gerät und dadurch eine ungehinderte Proliferation der malignen Zellen stattfindet, Vitamin D dagegen durch die oben beschriebenen Mechanismen ebenfalls Einfluss auf den Zellzyklus nimmt und antiproliferativ wirkt, wird das Potential einer möglichen Vitamin D Therapie deutlich.

Auch die Enzyme des Vitamin D Metabolismus (25-, 1 α - & 24-Hydroxylase) sind in Zervixkarzinomzellen nachweisbar [2,34,66]. Die 1 α -Hydroxylase konnte zusätzlich auch in benignen Zervixzellen nachgewiesen werden, was verdeutlicht, dass diese zur lokalen Vitamin D Synthese fähig sind [34]. In Zervixkarzinomzellen überexprimiert wird allerdings nur die 24-Hydroxylase, welche für den Abbau von Vitamin D verantwortlich ist [66]. Folglich lässt sich vermuten, dass auch die Zervixkarzinomzellen sich vor den antiproliferativen Effekten des Vitamin D schützen, indem sie dessen Abbau verstärken [66].

Zusätzlich zu Vitamin D könnten auch andere Nähr-/ Mineralstoffe einen protektiven Effekt auf die Entstehung zervikaler Neoplasien haben [59,68,77,84,102].

5.2.1 Vitamin D Rezeptor

Der VDR konnte in 30 verschiedenen Geweben und eben auch in einigen Tumorgeweben nachgewiesen werden, wodurch die Vermutung entsteht, dass der VDR die Tumorentstehung beeinflussen könnte [2,23,80].

Unter anderem sind mehrere Polymorphismen des Vitamin D Rezeptor Gens bekannt, wobei in Bezug auf die Krebsentstehung Bsm1, Fok1, Taq1 und Apa1 die Wichtigsten sind [2,23,36]. Phuthong et al. zeigten, dass der TT Genotyp und das T Allel von Fok1, sowie der TC Genotyp, der CC Genotyp und das C Allel von Taq1 mit einem signifikant erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinom assoziiert sind [80]. Das T Allel von Fok1 kann die Transkription und Translation des VDRs vermindern, wodurch wiederum die antikarzinogenen Eigenschaften von Vitamin D reduziert werden, woraus dann eine erhöhte Tumoranfälligkeit resultiert [80]. Apa1 war nicht mit einem erhöhten Risiko für das Zervixkarzinom assoziiert [80]. Bsm1 kommt in den 3 Varianten BB, Bb und bb vor, wobei der bb Genotyp mit niedrigeren Konzentrationen von 1,25(OH)₂D assoziiert ist [36]. Interessanterweise zeigten Männer mit dem bb Genotyp eine doppelt so hohe Inzidenz des Kolonkarzinoms im Vergleich zu Männern mit dem BB Genotyp und Frauen mit dem bb Genotyp zeigten ein doppelt so hohes Risiko für

Brustkrebs, sowie eine 4-fach häufigere Entwicklung von Metastasen im Vergleich zu Frauen mit dem BB Genotyp [36]. Auch der Malignitätsgrad scheint mit VDR Polymorphismen assoziiert zu sein [36].

Da sowohl der VDR als auch die Enzyme des Vitamin D Metabolismus in Zervixkarzinomzellen nachgewiesen werden konnten, scheint es ersichtlich, dass sie in der Lage sind, Vitamin D eigenständig zu verstoffwechseln und damit Zellwachstum & -differenzierung auf autokrine und/oder parakrine Weise beeinflussen können [2,34,66,80,88]. Der VDR konnte nicht nur nachgewiesen werden, sondern zeigte sogar eine erhöhte Expression im Zervixkarzinom (sowohl in Plattenepithelkarzinomen, als auch in Adenokarzinomen) und könnte daran beteiligt sein, die Apoptose in Zervixkarzinomzellen zu induzieren [2,88].

Dies alles macht deutlich, dass eine Vitamin D Therapie in Zervixkarzinomzellen angreifen könnte [2,34,80,88].

5.3 Vitamin D Mangel

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es keine eindeutige Definition des Vitamin D Mangels. Anders als in dieser Arbeit bezeichnet beispielsweise das Institute of Medicine einen 25(OH)D Serumspiegel von 20 ng/ml als ausreichend [91]. 25(OH)D Serumspiegel > 30 ng/ml seien laut Institute of Medicine nicht durchweg von größerem Vorteil und bei 25(OH)D Serumspiegeln > 50 ng/ml seien sogar Gesundheitsrisiken beobachtet worden, weshalb mehr Forschung zu diesem Thema nötig sei [91].

Andere Experten behaupten der vorteilhafteste 25(OH)D Serumspiegel läge bei mindestens 30 ng/ml und am besten seien Werte zwischen 36 – 40 ng/ml [6].

Die Endocrine Society definiert dagegen 25(OH)D Serumspiegel < 20 ng/ml als Vitamin D Mangel und 25(OH)D Serumspiegel zwischen 21 – 29 ng/ml als Vitamin D Insuffizienz [57].

Diese Einteilung wurde auch in dieser Arbeit verwendet, da sie in der Literatur am weitestgehenden als anerkannt gilt (s. Einleitung).

Der Median des 25(OH)D Spiegels liegt in Deutschland je nach Studie zwischen 14,1 – 18,5 ng/ml, wobei Ältere niedrigere 25(OH)D Spiegel aufweisen [39,51,65]. Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich bei den über 60-Jährigen geringere 25(OH)D Spiegel als bei den unter 60-Jährigen (s. Tabelle 6). So befanden sich von den über 60-Jährigen knapp 9 % mehr (bzw. knapp 18% mehr bei den Pat. ohne Vit. D Subst.) in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter als von den unter 60-Jährigen.

Bei Frauen liegt der Median des 25(OH)D Spiegels in Deutschland bei 17,9 ng/ml [51]. Die vorliegende Studie zeigt mit einem Median von 24,9 ng/ml (bzw. 22,4 ng/ml bei den Pat. ohne Vit. D Subst.) nur gering höhere 25(OH)D Spiegel (s. Tabelle 8).

Außerdem wird berichtet, dass sich bei 58% der deutschen Erwachsenen 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml zeigten [39]. Im Vergleich dazu wiesen in der vorliegenden Studie nur 30,2% (bzw. 36,1% bei den Pat. ohne Vit. D Subst.) der Patientinnen 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml auf.

Bei einer anderen deutschen Studie an 200 Frauen zeigte sich bei 50% eine Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (25(OH)D Spiegel < 30 ng/ml) [94]. Die vorliegende Studie mit einer vergleichbaren Population (215 deutsche Frauen) zeigte sogar bei 73% (bzw. 79,9% bei den Pat. ohne Vit. D Subst.) eine Vitamin D Insuffizienz oder schlechter.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Vergleich zu anderen deutschen Studien sich in der vorliegenden Studie weniger Patientinnen in einem schwerwiegenden Mangel (< 12 ng/ml) oder Mangelzustand (12 – 19,99 ng/ml) befanden, dafür aber mehr Patientinnen eine Vitamin D Insuffizienz aufwiesen (20 – 29,99 ng/ml).

Nicht nur eine zu geringe Sonnenexposition, sowie eine verminderte Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung, kann zu einem Vitamin D Mangel führen. Beispielsweise auch die Hautpigmentierung, chronische Erkrankungen und das Gewicht haben Einfluss auf die Vitamin D Absorption, Synthese und Speicherung [1,15,54,57].

Bei dunkelhäutigen Menschen wird durch den erhöhten Melaningehalt der Haut mehr UV-B Strahlung absorbiert, was wiederum in einer verminderten Vitamin D Synthese resultiert (ca. 99% geringer) [15,54,57]. Im Vergleich zu Hellhäutigen benötigen sie deshalb die drei- bis vierfache Sonnenexpositionsdauer, um ähnliche 25(OH)D Spiegel zu erreichen [57]. Auch im Alter findet eine verminderte Vitamin D Synthese in der Haut statt [15,54,57].

Menschen mit Malabsorptionssyndromen (z.B. Morbus Crohn, Zystische Fibrose) können das fettlösliche Vitamin D schlechter absorbieren und sind deshalb gefährdet einen Vitamin D Mangel zu entwickeln [1,54,57]. Menschen mit Nierenerkrankungen sind ebenfalls gefährdet, da entweder bei chronischer Niereninsuffizienz die Vitamin D Synthese in der Niere gestört ist oder beim Nephrotischen Syndrom Vitamin D durch seine Bindung an das Vitamin D-bindende Protein über den Urin verloren geht [1,54,57].

In Bezug auf das Gewicht zeigen Menschen mit niedrigem und hohem BMI (< 20 kg/m² & > 30 kg/m²) geringere 25(OH)D Spiegel [51,54,57]. Gründe für einen geringeren 25(OH)D Spiegel bei höherem BMI sind zum einen die geringere Bioverfügbarkeit des Vitamin D, da es im Körperfett abgelagert wird [51,54,95] und zum anderen die Vermutung, dass übergewichtige Personen durch eine geringere körperliche Aktivität im Freien, sowie einer stärkeren Bedeckung ihres Körpers mit Kleidung, weniger UV-B Strahlung ausgesetzt sind [51]. Menschen die wiederum körperlich aktiv sind haben höhere 25(OH)D Spiegel, da sie sich

häufiger im Freien aufhalten und somit mehr UV-B Strahlung ausgesetzt sind [51]. Untergewichtige sind dagegen durch eine unzureichende Nahrungsaufnahme von einem Vitamin D Mangel gefährdet [51].

5.3.1 Monat der Blutentnahme

Da die UV-B Strahlung, die die Erde erreicht mit dem Sonnenstand variiert, wird die UV-B abhängige Vitamin D Synthese in der Haut durch den Breitengrad, die Jahreszeit und die Tageszeit beeinflusst [15,54,57]. Ab einem Breitengrad von 33° geht man davon aus, dass im Winter (November – Februar) nur eine sehr geringe bzw. keine Vitamin D Synthese in der Haut erfolgt [15,54,57]. Da Deutschland ca. zwischen 47° - 55° N liegt, wäre dies auch hierzulande der Fall.

In der sonnenärmeren Jahreshälfte (November – April) sind die 25(OH)D Spiegel nachweislich geringer als in der sonnigeren Jahreshälfte (Mai – Oktober) [51].

So zeigten in den sonnenärmeren Monaten 19,1% der deutschen Frauen zwischen 18-39 Jahren 25(OH)D Spiegel < 10 ng/ml [51]. Sogar 60,8% der deutschen Frauen zeigten im November – April 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml, im Mai – Oktober waren es dagegen mit 54,8% etwas weniger [51].

Die niedrigsten 25(OH)D Spiegel werden am Ende des Winters im März erreicht, die höchsten im Juni [51].

Diese saisonalen Unterschiede konnten überraschenderweise in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Werten der Literatur befanden sich bei uns in den Sommermonaten (Mai – Okt.) mehr Patientinnen in einem Mangelzustand (25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml) als in den Wintermonaten (Nov – Apr.), sowohl insgesamt, als auch bei den Patientinnen ohne Vitamin D Substitution (s. Abbildung 20 & Tabelle 9).

Auch im Bereich einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (< 30 ng/ml) befanden sich von den Patientinnen der vorliegenden Studie erstaunlicherweise in den Wintermonaten etwas weniger Prozent als in den Sommermonaten (69,8% vs. 73,8%). Schließt man allerdings die Patientinnen mit Vitamin D Substitution aus, befanden sich in diesem Fall in den Wintermonaten mehr Prozent in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter, auch wenn der Unterschied nur sehr gering ausfällt (81,3% vs. 79,6%) (s. Abbildung 20).

Auch der Median bzw. Mittelwert der 25(OH)D Spiegel war in den Sommermonaten marginal geringer, bzw. fast identisch mit dem Median bzw. Mittelwert der 25(OH)D Spiegel der Wintermonate (s. Tabelle 9).

Allerdings nahmen in den Wintermonaten deutlich weniger Patientinnen an der Studie teil als in den Sommermonaten (n=43 vs. n=172), was die Vergleichbarkeit einschränkt. Bei zukünftigen Studien sollte darauf geachtet werden in jedem Monat etwa gleich viele

Patientinnen, sowohl mit unauffälligem als auch auffälligem Pap-Befund zu erheben, um den Einfluss der Jahreszeiten angemessen berücksichtigen zu können.

Trotzdem lässt sich zusammenfassend feststellen, dass selbst in den sonnenreicheren Sommermonaten die 25(OH)D Spiegel der Patientinnen unbefriedigend waren.

Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass kein Unterschied zwischen den Pap-Gruppen feststellbar war, da die 25(OH)D Spiegel grundsätzlich bei allen Patientinnen eher schlecht waren.

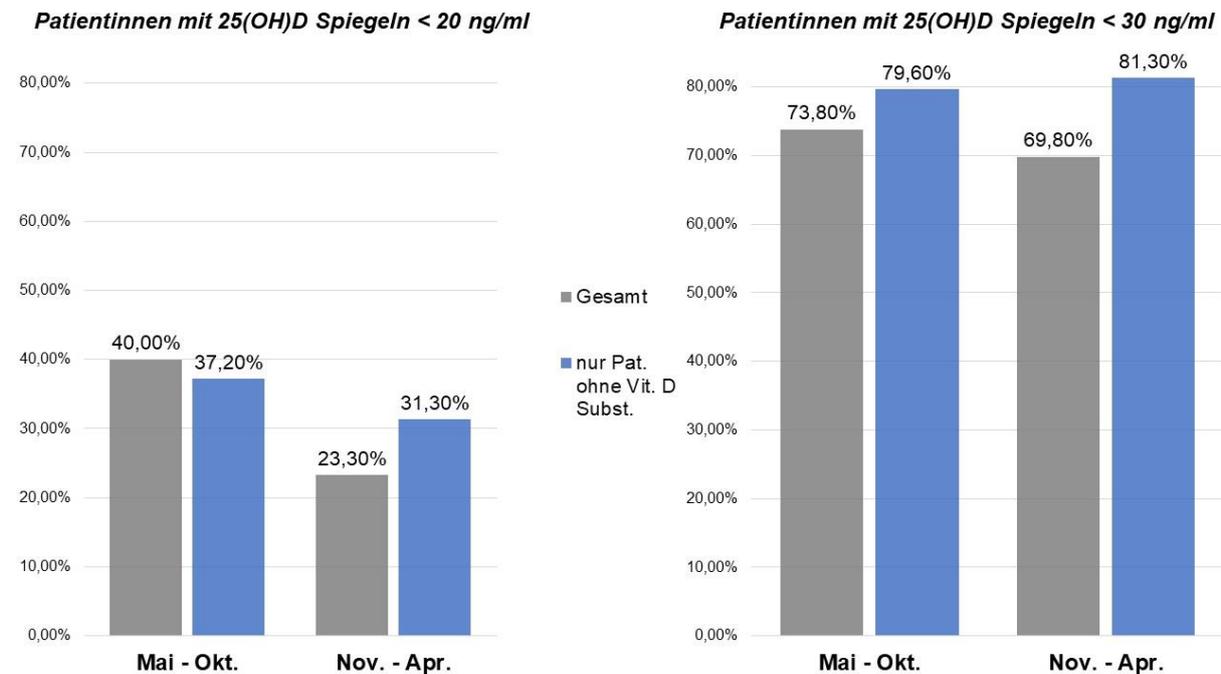


Abbildung 20: Prozentzahl der Patientinnen mit 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml (Mangelzustand) bzw. < 30 ng/ml (Insuffizienz) in Bezug auf den Monat der Blutentnahme

5.3.2 Vergleich der Patientinnen mit und ohne Vitamin D Substitution

Da eine Vitamin D Substitution erwartungsgemäß einen signifikanten Einfluss auf den 25(OH)D Spiegel zeigte ($p < 0,001$), wurden einerseits alle Patientinnen betrachtet und andererseits Patientinnen mit Vitamin D Substitution ausgeschlossen und nur Patientinnen ohne Vitamin D Substitution betrachtet.

Auch durch Ausschluss dieses Störfaktors ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede der 25(OH) Spiegel zwischen den Pap-Gruppen ($p = 0,834$), den Histologie Gruppen ($p = 0,627$) und den Patientinnen mit positivem oder negativem HPV-Test ($p = 0,514$). Eine deutsche Studie zeigte, dass 3,8% der Frauen Vitamin D substituieren [51]. In der vorliegenden Studie waren es mit 21,4% deutlich mehr.

Erschreckenderweise befanden sich 47,8% der Patientinnen mit Vitamin D Substitution in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter. Trotz Vitamin D Substitution konnten also bei etwa der Hälfte der Patientinnen die substituierten keine adäquaten 25(OH)D Spiegel erreicht

werden. Allerdings sind die Dosis und Dauer der Vitamin D Substitution bei den Patientinnen aufgrund des lückenhaften Fragebogens unbekannt. Dadurch sind Rückschlüsse auf den Grund der niedrigen 25(OH)D Spiegel nicht möglich. Eine zu niedrige Dosis oder erst vor Kurzem begonnene Substitution wäre denkbar.

In den verschiedenen Pap-Gruppen substituierten ähnlich viele Patientinnen Vitamin D (unauffälliger Pap: 20,5% - auffälliger Pap: 22,7%).

Betrachtet man nur die Patientinnen ohne Vitamin D Substitution befinden sich in der auffälligen Pap-Gruppe mehr Patientinnen in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter, als in der unauffälligen Pap-Gruppe (82,4% vs. 78,2%), auch wenn sich im Vergleich der Mittelwerte kein signifikanter Unterschied zeigt (s. Tabelle 8).

5.4 Vitamin D Therapie

Da sich 73% der Patientinnen (bzw. 79,9% der Patientinnen ohne Vitamin D Substitution) in einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter (< 30 ng/ml) befanden und in Deutschland je nach Studie 50 - 92% [65,93,94] der Menschen 25(OH)D Spiegel in diesem Bereich zeigten, bzw. sogar etwa 58% 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml aufwiesen [39,51], stellt die Vitamin D Therapie ein essenzielles Thema dar.

Die Vitamin D Dosis wird entweder in Internationalen Einheiten (IE) oder in μg angegeben. 1 μg Vitamin D entsprechen 40 IE (1 IE = 0,025 μg).

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass pro 100 IE (1000 IE) Vitamin D der 25(OH)D Serumspiegel um etwa 1 ng/ml (10 ng/ml) ansteigt [1,55,83,98].

Obwohl Vitamin D ein fettlösliches Vitamin ist, sei laut Endocrine Society die Vitamin D Einnahme nüchtern oder mit einer Mahlzeit möglich, da die Absorption in diesem Fall keine Nahrungsfette benötige [57]. Die Einnahme mit einer Mahlzeit scheint aufgrund der lipophilen Eigenschaften des Vitamin D dennoch sinnvoll.

Für die endogene Synthese ist UV-B Strahlung essenziell.

Da die UV-B Strahlung allerdings auch für die Hautkrebsentstehung verantwortlich ist, sollte keine zu lange oder unachtsame Sonnenexposition stattfinden und jeder Mensch sollte sich gemäß seines Hauttyps verhalten und schützen [15,36,39].

Um das Hautkrebsrisiko einerseits nicht zu erhöhen, andererseits aber adäquate Vitamin D Spiegel zu erreichen, sollte eine Balance zwischen Vermeidung und ausreichender Aussetzung gegenüber UV-B Strahlung gefunden werden [15,39,55].

Beispielsweise wird bei einer täglichen Sonnenexposition zwischen 11 – 14 Uhr von 15 Minuten im Sommer und von 20 Minuten im Früh- & Spätsommer erwartet, dass 25(OH)D Serumspiegel von 30 ng/ml erreicht werden [36]. Dabei gilt die Annahme eines klaren Himmels und der Exposition der Arme, Schultern und des Rückens [36].

Andere Autoren machen ähnliche Angaben. Sie empfehlen Menschen die zwischen des 50. – 75. Nördlichen Breitengrades leben (Deutschland liegt ca. zwischen 47° - 55° N) die tägliche Sonnenexposition eines Viertels des Körpers zwischen 12 – 15 Uhr für 10 – 25 Minuten im März bis Mai, sowie im September bis Oktober und für 5 – 15 Minuten im Juni – August, je nach Hauttyp [39]. Zwischen 10 – 12 Uhr und 15 – 18 Uhr könne diese Zeit verdoppelt werden [39]. Durch Sonnenexposition kann der Körper Vitamin D Dosen von 10.000 – 25.400 IE (250 - 635 µg) synthetisieren [39,83].

Da die UV-B Strahlung im Winter in Europa allerdings nicht stark genug ist, um eine ausreichende endogene Vitamin D Synthese zu gewährleisten und über die Nahrung ebenfalls keine adäquate Vitamin D Aufnahme stattfindet [6,15,36,51,57], ist eine Vitamin D Substitution in den Wintermonaten sogar nach sonnenreichen Sommermonaten notwendig [6,57].

Vor allem ältere Menschen erreichen selbst in den Sommermonaten keine optimalen 25(OH)D Serumspiegel, weshalb ihnen eine Vitamin D Substitution, unabhängig von der Jahreszeit, nahegelegt werden sollte [6,51]. Einige Experten raten Menschen > 65 Jahren zu einer Vitamin D Substitution mit 800 IE/d (20 µg/d) auch ohne Basisbestimmung des 25(OH)D Spiegels [98].

Das Institute of Medicine (IOM) und die Endocrine Society empfehlen eine tägliche Vitamin D Zufuhr von 600 – 800 IE (15 – 20 µg) [57,91]. Laut IOM könnten damit 25(OH)D Serumspiegel von 20 ng/ml erreicht werden [91]. Diese Empfehlung beruht auf der Annahme einer minimalen bzw. gar keiner Sonnenexposition und bezieht sich auf die Knochengesundheit [91].

Auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt unter der Annahme einer fehlenden endogenen Vitamin D Synthese eine tägliche Vitamin D Zufuhr von 20 µg (800 IE), was mit der normalen Nahrungsaufnahme allerdings nicht möglich sei [39].

Laut Nationaler Verzehrsstudie II liegt der Median der Vitamin D Zufuhr in Deutschland bei 2 - 3 µg/d (80 – 120 IE) [92] und damit weit unter der empfohlenen Tageszufuhr. 82% der Männer und 91% der Frauen hielten die empfohlene Vitamin D Tageszufuhr nicht ein [92]. In einer anderen deutschen Studie hatten 80,9% der Männer und 88,5% der Frauen eine Vitamin D Zufuhr unter 5 µg [51].

Die empfohlene Tageszufuhr von 20 µg/d (800 IE) könne nur durch eine ausreichende Sonnenexposition und/ oder Vitamin D Substitution erreicht werden [39].

Die meisten Experten sind sich allerdings einig, dass ohne eine adäquate Sonnenexposition eine tägliche Vitamin D Zufuhr von sogar 1000 IE (25 µg) erforderlich sei [54].

Die Endocrine Society empfiehlt eine Vitamin D Einnahme von 1500 – 2000 IE/d (37,5 – 50 µg), um den ihrerseits definierten Zielbereich des 25(OH)D Serumspiegels von über 30 ng/ml zu erreichen [57].

Andere Autoren meinen, dass eine Vitamin D Dosis von 600 – 800 IE/d (15 – 20 µg) für gesunde kaukasische Erwachsene und Ältere ausreichend sei [26]. Allerdings bräuchten Menschen mit einem niedrigen 25(OH)D Ausgangsspiegel, sowie Übergewichtige und Menschen mit einem höheren Vitamin D Metabolismus, eine höhere Dosis von 1000 – 2000 IE/d (25 – 50 µg), um adäquate 25(OH)D Serumspiegel (20 – 40 ng/ml) zu erreichen [26]. Gesunde Menschen könnten mit einer Vitamin D Dosis von 800 IE/d 25(OH)D Spiegel von mindestens 20 ng/ml und mit 2000 IE/d 25(OH) Spiegel von 30 ng/ml erreichen [1]

Eine Empfehlung zur Vitamin D Einnahme in Bezug auf Krebs und andere extraskelettale Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen konnte aufgrund einer uneindeutigen und unbeständigen Datenlage vom IOM nicht ausgesprochen werden [91]. Auch die Endocrine Society gibt zu bedenken, ob eine Vitamin D Dosis von 600 – 800 IE/d (15 – 20 µg) genug sei, um von Nutzen für extraskelettale Erkrankungen zu sein [57].

Experten empfehlen deshalb Krebspatienten eine 25(OH)D Spiegelbestimmung und einen 25(OH)D Serumspiegel von über 30 ng/ml [98]. Dies erscheint sinnvoll, da ein Vitamin D Mangel bzw. eine Vitamin D Insuffizienz bei Krebspatienten weit verbreitet ist [9,12,95].

Man geht davon aus, dass sich durch die tägliche Einnahme von 1000 IE Vitamin D die Gesamtkrebsmortalität um 13% reduziert [76]. Würden unter dieser Annahme in Deutschland alle Menschen > 50 Jahren täglich 1000 IE Vitamin D einnehmen, könnten dadurch jährlich ca. 29.000 Krebstodesfälle vermieden und 254 Millionen Euro gespart werden [76].

Um einen Vitamin D Mangel zu behandeln sollten Patienten eine initial hohe Vitamin Dosis zur Korrektur und für die weitere Zeit eine niedrigere Erhaltungsdosis erhalten [54,57,98]. Zu empfehlen sei eine Vitamin D Einnahme von 50.000 IE (1250 µg) einmal wöchentlich für 8 Wochen [54,57,98], je nach Expertenmeinung gefolgt von entweder 800 IE/d (20 µg) [98], 1500 – 2000 IE/d (37,5 – 50 µg) [57] oder 50.000 IE (1250 µg) alle 2 – 4 Wochen [54].

Auch wenn eine tägliche Vitamin D Einnahme physiologischer erscheint, konnten mehrere Studien zeigen, dass intermittierende Vitamin D Einnahmen (wöchentlich oder monatlich) zu etwa den gleichen 25(OH)D Konzentrationen führten wie eine tägliche Einnahme [98]. Daher scheint eine individuelle Ausarbeitung von Therapiekonzepten, passend für den jeweiligen Patienten problemlos zu sein.

Die maximale unbedenkliche Dosis für Jugendliche und Erwachsene die kein Risiko darstellt, wird sowohl vom IOM, als auch von der Endocrine Society mit einer Vitamin D Einnahme von 4000 IE/d (100 µg) angegeben [57,91].

25(OH)D Serumspiegel von 100 ng/ml werden als oberes sicheres Limit angesehen, wobei dies nicht als Zielwert zu verstehen ist [98].

Da in verschiedenen Ländern verschiedene Vitamin D Dosierungen und Darreichungsformen vorhanden sind, ist es schwierig eine generelle Empfehlung auszusprechen [98]. Wenn sowohl Vitamin D₂, als auch Vitamin D₃ Präparate zur Verfügung stehen, sollten D₃ Präparate bevorzugt werden, da sie weniger Einfluss auf die 25(OH)D Untersuchung haben und sie im Falle einer intermittierenden Einnahme die 25(OH)D Serumspiegel länger konstant halten [98]. Im Falle einer täglichen Einnahme scheinen Vitamin D₂ und Vitamin D₃ allerdings ähnliche Auswirkungen auf den 25(OH) Spiegel zu haben [98].

Eine Kontrolle des 25(OH)D Serumspiegels sollte nach 3 Monaten erfolgen [83,98].

Im spezifischen Fall der Zervixdysplasie scheint auch die lokale, vaginale Vitamin D Therapie über mehrere Wochen mittels Vitamin D Suppositorien, ein erfolgversprechender Ansatz zu sein [93,94].

Da die Vermutung besteht, dass einige Krebszellen in einem höheren Tumorstadium einen ungünstigen Vitamin D Metabolismus aufweisen (verminderte Aktivität der 1 α -Hydroxylase sowie erhöhte Aktivität der 24-Hydroxylase mit daraus folgender Verminderung des aktiven Vitamin D Metaboliten 1,25(OH)₂D), erscheint es sinnvoll eine Vitamin D Therapie frühestmöglich zu beginnen, bzw. in höheren Tumorstadien eine Dosissteigerung in Betracht zu ziehen [32].

In Bezug auf das Zervixkarzinom könnte eine Vitamin D Therapie, wenn im Rahmen einer auffälligen Vorsorgeuntersuchung frühzeitig interveniert wird, präventiv wirksam sein.

5.5 Schwächen der Studie

Eine Schwäche dieser Studie ist, dass äußere Einflussfaktoren auf den 25(OH)D Spiegel nicht erfasst wurden. Bei zukünftigen Studien sollten demnach beispielsweise Hauttyp, BMI, körperliche Aktivität, Nahrungsverhalten und chronische Erkrankungen miterfasst werden, um mögliche Gründe eines Vitamin D Mangels besser eruieren zu können.

Zudem konnte aufgrund der freiwilligen Studienteilnahme und der dadurch entstanden ungleichen Verteilung der Patientinnen in den verschiedenen Monaten, die jahreszeitliche Schwankung des 25(OH)D Spiegels nicht adäquat berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurde die Studie nur in Südwestdeutschland durchgeführt. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die gesamte Bevölkerung Deutschlands ist daher nicht uneingeschränkt möglich. Größer angelegte Studien sind demnach notwendig, um eindeutigere Aussagen bezüglich des 25(OH)D Spiegels bei Frauen und deren möglichen Einfluss auf Zervixdysplasien treffen zu können.

5.6 Schlussfolgerung

Auch wenn die vorliegende Studie keine signifikanten Unterschiede der 25(OH)D Spiegel zwischen den Pap-Gruppen ($p = 0,834$), den Histologie Gruppen ($p = 0,627$) und den Patientinnen mit positivem oder negativem HPV-Test ($p = 0,514$) feststellen konnte, zeigt der Blick in die Literatur, dass es womöglich trotzdem einen Zusammenhang zwischen Zervixdysplasien und niedrigen 25(OH)D Spiegeln gibt.

Die orale oder vaginale Vitamin D Therapie scheint im Falle einer leichtgradigen Dysplasie demnach ein erfolgversprechendes, ergänzendes, einfaches, komplikationsarmes und kostengünstiges Therapiekonzept, um dem Fortschreiten einer Dysplasie entgegenzuwirken, bzw. deren Entstehung möglicherweise sogar zu verhindern. Sie sollte im klinischen Alltag, v.a. im Bereich der Vorsorgeuntersuchung mit bedacht werden, da durch ein frühzeitiges Einschreiten, im Sinne einer Prävention, die Entstehung und/oder Progression der Dysplasie eventuell unterbunden werden könnte und dadurch möglicherweise invasivere Therapien vermieden werden könnten.

Um einen Einfluss auf CIN 2/3 Läsionen zu untersuchen sind jedoch weitere Studien, bspw. mit höheren Vitamin D Dosen und einer längeren Vitamin D Einnahme notwendig [100].

Zusätzlich stellt die vaginale Vitamin D Therapie einen ergänzenden Ansatz bei chronisch rezidivierenden, therapieresistenten Kolpitis und Zervizitiden dar [93,94].

Auch in vitro Studien zeigen mögliche Angriffspunkte einer Vitamin D Therapie in Zervixkarzinomzellen auf und sprechen sich für einen möglichen neuen, zusätzlichen Therapieansatz aus [4,34,42,66,101].

Vor allem auch ältere Frauen könnten von einer Vitamin D Therapie profitieren, da im Alter die 25(OH)D Spiegel nachweislich abnehmen [6,15,51,93], sich aber ein zweiter Inzidenz Gipfel des Zervixkarzinoms ab einem Alter von 65 – 70 Jahren zeigt [62,70] und das mittlere Erkrankungsalter zwischen 51 – 55 Jahren liegt [25,62,70,71]. So zeigte sich bei 75% der deutschen Frauen im Alter von 65 – 79 Jahren selbst in der sonnenreicheren Jahreshälfte (Mai – Okt.) ein 25(OH)D Spiegel < 20 ng/ml [51].

Auch in der vorliegenden Studie wiesen Patientinnen > 60 Jahren schlechtere 25(OH)D Spiegel auf als Patientinnen < 60 Jahren (s. Tabelle 6). 80,6% der Patientinnen > 60 Jahren ($n=25$ von 31) befanden sich im Bereich einer Vitamin D Insuffizienz oder schlechter. Schließt man die Patientinnen mit Vitamin D Substitution aus, waren es sogar erschreckende 95,5% ($n=21$ von 22). Dies verdeutlicht den hohen Handlungsbedarf, v.a. auch bei älteren Patientinnen.

Bei Schwangeren kann die vaginale Vitamin D Therapie aufgrund mangelnder Studienergebnisse allerdings nicht bedenkenlos empfohlen werden [93,94].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigeren 25(OH)D Spiegel und Zervixdysplasien gibt, jedoch größer angelegte Studien notwendig sind, um dies weiter zu untersuchen. Diesem Themengebiet sollte in Zukunft mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, da eine einfache Vitamin D Substitution bei einer der weltweit weiterhin führenden Krebsarten eventuell als weitere Präventiv- und Therapiemaßnahme eingesetzt werden könnte.

Auch der erschreckend hohe Anteil an Patientinnen dieser Studie mit insuffizienten oder schlechteren 25(OH)D Spiegel zeigt, dass dem Thema Vitamin D im Allgemeinen mehr Beachtung geschenkt werden sollte.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, Martucci G, Pilz S, Malle O (2020) Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition* 74:1498–1513
2. Askandar B, Ekaputra VG, Iskandar TM (2020) Comparison of VDR Expression and Blood Vitamin D 1.25 (OH) 2 Level between Cervical Cancer Patients and Normal Women. *Indonesian Journal of Cancer* 14:80–85
3. Atoum M, Alzoughool F (2017) Vitamin D and breast cancer: latest evidence and future steps. *Breast cancer: basic and clinical research* 11:1–8
4. Avila E, Garcia-Becerra R, Rodriguez-Rasgado JA, Diaz L, Ordaz-Rosado D, Zuegel U, Steinmeyer A, Barrera D, Halhali A, Larrea F, Camacho J (2010) Calcitriol down-regulates human ether a go-go 1 potassium channel expression in cervical cancer cells. *Anticancer research* 30:2667–2672
5. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL (2002) Antiproliferative effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology* 143:2508–2514
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition* 84:18–28
7. Bonjour M, Charvat H, Franco EL, Piñeros M, Clifford GM, Bray F, Baussano I (2021) Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: A birth cohort analysis. *The Lancet Public Health* 6:e510–21
8. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M (2012) 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics & Gynecology* 120:166–172
9. Brenner H, Kuznia S, Laetsch C, Niedermaier T, Schöttker B (2021) Prevention of Advanced Cancer by Vitamin D3 Supplementation: Interaction by Body Mass Index Revisited. *Nutrients* 13:1408
10. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, Martin D, Simms KT, Bénard É, Boily M-C (2020) Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet* 395:575–590
11. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S (2010) Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The Journal of Infectious Diseases* 202:1789–1799
12. Buchtele N, Lobmeyr E, Cserna J, Zauner C, Heinz G, Sengölge G, Sperr WR, Staudinger T, Schellongowski P, Wohlfarth P (2021) Prevalence and Impact of Vitamin D Deficiency in Critically Ill Cancer Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Nutrients* 13:22

13. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A (2004) Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition* 80:1717–1720
14. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American journal of clinical nutrition* 103:1033–1044
15. Cashman KD (2020) Food-based strategies for prevention of vitamin D deficiency as informed by vitamin D dietary guidelines, and consideration of minimal-risk UVB radiation exposure in future guidelines. *Photochemical & Photobiological Sciences* 19:800–809
16. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Papaleo E, Viganò P, Sanchez AM (2018) Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. *International journal of molecular sciences* 19:2320
17. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC (2013) Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *Journal of Biological Chemistry* 288:19450–19458
18. Chu T-W, Jhao J-Y, Lin T-J, Lin T-W, Wang C-L, Chang H-S, Liu L-C, Chang C-C (2021) Vitamin D in gynecological diseases. *Journal of the Chinese Medical Association* 84:1054–1059
19. Clifford G, Smith J, Plummer M, Munoz N, Franceschi S (2003) Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British journal of cancer* 88:63 – 73
20. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, Triolo O (2015) The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *BioMed research international* 2015:11
21. Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867
22. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition* 80:1689–1696
23. Deuster E, Jeschke U, Ye Y, Mahner S, Czogalla B (2017) Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers—A Systematic Review. *International journal of molecular sciences* 18:2328
24. Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, Dimou NL, Al-Dabhani K, Martin RM, Lewis SJ, Gunter MJ, Mondul A, Shui IM et al. (2017) Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ* 359:j4761
25. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019) *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe
26. El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ (2015) Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *Journal of Bone and Mineral Research* 30:1119–1133

27. El-Zein M, Khosrow-Khavar F, Burchell AN, Tellier P-P, Eintracht S, McNamara E, Coutlée F, Franco EL (2021) Association of serum 25-hydroxyvitamin D with prevalence, incidence, and clearance of vaginal HPV infection in young women. *The Journal of Infectious Diseases* 224:492–502
28. Farias LMB, Ocaña DB, Díaz L, Larrea F, Avila-Chávez E, Cadena A, Hinojosa LM, Lara G, Villanueva LA, Vargas C, Hernández-Gallegos E, Camacho-Arroyo I, Dueñas-González A, Pérez-Cárdenas E, Pardo LA, Morales A, Taja-Chayeb L, Escamilla J, Sánchez-Peña C, Camacho J (2004) Ether a go-go potassium channels as human cervical cancer markers. *Cancer research* 64:6996–7001
29. Farzaneh F, Mohammadi S, Ghaffari E, Hosseini A, Younesi S, Taheri Amin MM, Balvayeh P, Navid Pour F, Noori Ardebili S (2021) Frequency of HR-HPV types in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 6:122-127
30. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 28 November 2021.
31. Ferris DG, Brown DR, Giuliano AR, Myers E, Joura EA, Garland SM, Kjaer SK, Perez G, Saah A, Luxembourg A (2020) Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. *Papillomavirus Research* 10:100202
32. Fleet JC (2008) Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. *Molecular aspects of medicine* 29:388–396
33. Freedman DM, Looker AC, Chang S-C, Graubard BI (2007) Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 99:1594–1602
34. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Axt-Flidner R, Meyberg R, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J (2002) Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in cervical tissue. *Anticancer research* 22:183
35. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Munguia-Realpozo P, Rodriguez-Gallegos A, Vallejo-Ruiz V, Munoz-Guarneros M, Mendez-Martinez S, Soto-Santillan P, Pezzat-Said E, Reyes-Leyva J (2015) Lack of association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 24:606–612
36. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF (2006) The role of vitamin D in cancer prevention. *American journal of public health* 96:252–61
37. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC (2009) Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of epidemiology* 19:468–83
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme. oKFE-Richtlinie/oKFE-RL. Stand: 1. Januar 2020.

39. German Nutrition Society (2012) New reference values for vitamin D. *Annals of Nutrition & Metabolism* 60:241 – 246
40. Giovannucci E (2005) The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes & Control* 16:83–95
41. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC (2006) Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute* 98:451–9
42. González-Duarte RJ, Cázares-Ordoñez V, Diaz L, Ortiz V, Larrea F, Avila E (2015) The expression of RNA helicase DDX5 is transcriptionally upregulated by calcitriol through a vitamin D response element in the proximal promoter in SiHa cervical cells. *Molecular and cellular biochemistry* 410:65–73
43. Grant WB (2002) An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94:1867–75
44. Grant WB, Garland CF (2006) The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer research* 26:2687–2699
45. Grant WB, Mohr SB (2009) Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Annals of epidemiology* 19:446–54
46. Grant WB (2010) An ecological study of cancer incidence and mortality rates in France with respect to latitude, an index for vitamin D production. *Dermato-endocrinology* 2:62–67
47. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U (2013) *Münchener Nomenklatur III*. *Frauenarzt* 11:2–7
48. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Küppers V, Giesecking F, Kühn W (2015) Das Prozedere bei auffälligen Befunden. *Kommentar zur Münchener Nomenklatur III Frauenarzt* 56:10–13
49. Gupta A, Villa A, Feldman S, Citow B, Sroussi H (2021) Site and sex-specific differences in the effect of vitamin D on human papillomavirus infections: analyses of NHANES 2009-2014. *Sexually Transmitted Infections* 97:75–76
50. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K (2014) A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition* 111:23–45
51. Hintzpeter B, Mensink G, Thierfelder W, Müller M, Scheidt-Nave C (2008) Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition* 62:1079
52. Ho GY, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, Basu J, Thyssen B, Reimers L, Palan PR (2011) Risk Factors for Persistent Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1 and 2 Managed by Watchful Waiting. *Journal of lower genital tract disease* 15:268

53. Holick MF (2006) Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in biophysics and molecular biology* 92:49–59
54. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 357:266–281
55. Holick MF (2008) Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 3:1548–54
56. Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology* 19:73–8
57. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:1911–1930
58. Hollis BW (2005) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of nutrition* 135:317–322
59. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H (2010) Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *European journal of clinical nutrition* 64:400–409
60. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A (2008) Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current Medical Research and Opinion* 24:139–149
61. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, Jansen EH, Slimani N, Byrnes G, Rinaldi S (2010) Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 340:b5500
62. Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A (2013) *Die Gynäkologie*. Springer-Verlag
63. Kim DH, Jin H, Lee KE (2021) Analysis of HPV Prevalence in Pairs of Cervical and Urine Samples from the Same Woman. *Biomedical Science Letters* 27:28–34
64. Kim JS, Haule CC, Kim JH, Lim SM, Yoon KH, Kim JY, Park HS, Park S, Kim SI, Cho YU (2018) Association between Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Breast Cancer* 21:134–141
65. Kipshoven C (2010) *Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID-Studie)*. Universität Köln, Diss 2010
66. Kloss M, Fischer D, Thill M, Friedrich M, Cordes T, Salehin D, Diedrich K, Koester F (2010) Vitamin D, calcidiol and calcitriol regulate vitamin D metabolizing enzymes in cervical and ovarian cancer cells. *Anticancer research* 30:4429–4434
67. Koc S, Kurt S, Ilgen O, Timur HT, Uslu T (2021) The effect of vitamin D on the regression of human papilloma virus infection and metabolic parameters: a retrospective study. *European Journal of Gynaecological Oncology* 42:340–345

68. Koshiyama M (2019) The effects of the dietary and nutrient intake on gynecologic cancers. *Healthcare* 7:88
69. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition* 85:1586–1591
70. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017) S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 015/027OL
71. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 032/033OL
72. Loenenbach AD, Poethko-Müller C, Pawlita M, Thamm M, Harder T, Waterboer T, Schröter J, Deléré Y, Wichmann O, Wiese-Posselt M (2019) Mucosal and cutaneous Human Papillomavirus seroprevalence among adults in the prevaccine era in Germany—Results from a nationwide population-based survey. *International Journal of Infectious Diseases* 83:3–11
73. Malagón T, Volesky KD, Bouten S, Laprise C, El-Zein M, Franco EL (2020) Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 147:2695–2707
74. Mantell D, Owens P, Bundred N, Mawer E, Canfield A (2000) $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation research* 87:214–220
75. Marquardt K, Kossowski I, Pfandzelter R (2017) Münchner Nomenklatur III: Bundesweite Jahresstatistik nach der Nomenklaturreform. *Frauenarzt* 9:706 – 712
76. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Brenner H (2021) Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30 000 cancer deaths per year. *Molecular Oncology* 15:1986-1994
77. Ono A, Koshiyama M, Nakagawa M, Watanabe Y, Ikuta E, Seki K, Oowaki M (2020) The preventive effect of dietary antioxidants on cervical cancer development. *Medicina* 56:604
78. World Health Organization (2021) WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
79. Özgü E, Yilmaz N, Baser E, Güngör T, Erkaya S, Yakut HI (2016) Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 0:1 – 4
80. Phuthong S, Settheetham-Ishida W, Natphopsuk S, Ishida T (2020) Genetic Polymorphisms of Vitamin D Receptor Gene are Associated with Cervical Cancer Risk in Northeastern Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 21:2935

81. Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, Riedmüller G, Fischer JE, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, März W (2008) Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 17:1228–33
82. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR (2009) Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer research* 29:3699–3704
83. Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, März W (2011) Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 8:384–389
84. Piyathilake CJ (2007) Update on micronutrients and cervical dysplasia. *Ethnicity & Disease* 17:2–14
85. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB (2015) Vitamin D status among adults in Germany-results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15:641
86. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Skrabáková Z, Cashman KD, Sempos CT (2018) Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health* 18:845
87. Reich O, Regauer S, Marth C, Schmidt D, Horn L-C, Dannecker C, Menton M, Beckmann M (2015) Precancerous lesions of the cervix, vulva and vagina according to the 2014 WHO classification of tumors of the female genital tract. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 75:1018–1020
88. Reichrath J, Rafi L, Müller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M (1998) Immunohistochemical analysis of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 receptor in cervical carcinoma. *The Histochemical Journal* 30:561–567
89. Reinhold U, Schmitz B, Kurbacher C, Nagel W, Schmidt M, Malaisse WJ (2008) Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration in German cancer patients. *Oncology reports* 20:1539–1543
90. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Lleonart ME, Castellvi J, Ramon y Cajal S (2011) p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene* 30:2087–97
91. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:53–58
92. Max Rubner-Institut (Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel) (2008) Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil II
93. Schulte-Uebbing C, Schlett S (2010) Vitamin D bei PAP III D und Zervizitis. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 42:117–121
94. Schulte-Uebbing C, Schlett S, Craiut I, Antal L, Olah H (2014) Chronical cervical infections and dysplasia (CIN I, CIN II): Vaginal vitamin D (high dose) treatment: A new effective method? *Dermato-endocrinology* 6:e983684

95. Schöttker B, Kuznia S, Brenner H (2021) Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality in the general population and the prognosis of patients with cancer: protocol of a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open* 11:e041607
96. Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B (2001) Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 8:209–220
97. Shim J, Pérez A, Symanski E, Nyitray AG (2016) Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 213:1886–1892
98. Souberbielle J-C, Body J-J, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A (2010) Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity reviews* 9:709–15
99. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, Asemi Z (2017) Effects of long-term vitamin D supplementation on regression and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hormones and Cancer* 8:58–67
100. Vahedpoor Z, Mahmoodi S, Samimi M, Gilasi HR, Bahmani F, Soltani A, Esfahani MS, Asemi Z (2018) Long-Term Vitamin D supplementation and the effects on recurrence and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Nutrition and Metabolism* 72:151–160
101. Wang G, Lei L, Zhao X, Zhang J, Zhou M, Nan K (2015) Calcitriol inhibits cervical cancer cell proliferation through downregulation of HCCR1 expression. *Oncology Research* 22:301–309
102. Wang Z, Wang W, Yang A, Zhao W, Yang J, Wang Z, Wang W, Su X, Wang J, Song J (2021) Lower dietary mineral intake is significantly associated with cervical cancer risk in a population-based cross-sectional study. *Journal of Cancer* 12:111
103. Weinstein SJ, Mondul AM, Yu K, Layne TM, Abnet CC, Freedman ND, Stolzenberg-Solomon RZ, Lim U, Gail MH, Albanes D (2018) Circulating 25-hydroxyvitamin D up to 3 decades prior to diagnosis in relation to overall and organ-specific cancer survival. *European journal of epidemiology* 33:1087–1099
104. Williams SG, Anwar A, Wijesiri SG, Palaparthi S, Winter E (2020) The Prevalence of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in a Primary Human Papillomavirus (HPV) Cervical Screening Programme Population with HPV Positive and Cytology Negative Smear Results. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 10:902

7. DANKSAGUNG

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. E.-F. Solomayer für die Ermöglichung dieser Promotionsarbeit.

Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Betreuer Herrn Dr. Zoltan Takacs richten, der mich während der gesamten Studie tatkräftig unterstützte und für alle Fragen ein offenes Ohr hatte. Ich danke Ihm für die freundschaftliche Zusammenarbeit und weiß seine großen Bemühungen in allen Bereichen sehr zu schätzen.

Vielen Dank an das gesamte Praxisteam der Praxis Dres. Schoner in Weilerbach, die durch ihre motivierte und unermüdliche Arbeit maßgeblich zur schnellen Datenerhebung beigetragen haben.

Danke an Herrn PD Dr. Christoph Gerlinger für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Danken möchte ich auch dem Zytologie-Labor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, dem Zentrallabor sowie dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes und dem Institut für Pathologie GbR in Kaiserslautern für die Analyse der Proben.

Der größte Dank gilt meinen Eltern Frau Dr. Bettina Schoner und Herrn Dr. Thomas Schoner, durch deren immer äußerst aufmerksame und sorgfältige Arbeit sowie stetige Wissbegierde überhaupt erst die Idee zum Thema dieser Promotionsarbeit entstanden ist. Vielen Dank für die tatkräftige - auch mentale - Unterstützung, nicht nur bei diesem Projekt, sondern auch sonst in allen Lebenslagen.

Ein weiteres großes Dankeschön richtet sich an meine Schwester Frau Miriam Schoner, die mir u.a. bei allen formalen und technischen Angelegenheiten immer zur Seite stand. Vielen Dank für den außerordentlichen Rückhalt, auf den ich mich, seit ich denken kann, verlassen kann.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Partner Herrn Alexander Veitinger bedanken. Für die Kunst mich zu motivieren, aufzubauen und voran zu treiben, wenn ich es nicht konnte und vor allem dafür, immer für mich da zu sein und mich zu lieben. Tausend Dank.

8. ANHANG

Fragebogen zur Studie



„Überprüfung einer Korrelation zwischen des Vitamin-D Haushaltes und Zervixdysplasie“

*Ihre Daten werden nach Erhebung pseudonymisiert.
Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren betreuenden Arzt.*

Name:

Geburtsdatum:

1. Wie oft waren Sie schwanger?

Davon Kaiserschnitte? Fehlgeburten? Schwangerschaftsabbrüche?

2. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?

ja nein

Wenn ja seit wann/ wie lange/ wie viele
Zigaretten pro Tag?

.....

3. Nehmen Sie oder haben Sie die Pille genommen?

ja nein

Wenn ja seit wann/ wie lange?

.....

4. Nehmen Sie zurzeit Vitamin-D Präparate zu sich?

ja nein Dosis:

Wenn ja seit wann/ wie lange?

.....

5. Haben Sie eine Gebärmutterhalskrebsimpfung erhalten?

ja nein wann

Wenn ja welche und wie viele?

.....

.....

6. Hatten Sie schon mal einen auffälligen PAP-Abstrich (Vorsorgeabstrich)?

ja nein wann

7. Hatten Sie schon mal einen auffälligen HPV-Test (Humane Papillomaviren)

ja nein wann

8. Wurde Ihre Gebärmutter entfernt?

ja nein wann

9. Hatten Sie schon mal eine Konisation?

ja nein wann

10. Hatten Sie schon mal eine der folgenden Erkrankungen?

• CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie ja nein wann

• VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie ja nein wann

• VAIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie ja nein wann

• Gebärmutterhalskrebs ja nein wann

• Vulvakrebs ja nein wann

• irgendeine andere Krebserkrankung? ja nein was/wann

11. Nehmen Sie Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken?

ja nein welche

Wenn ja seit wann/ wie lange?

.....

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

9. LEBENSLAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 19.09.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Prof. Dr. med. Jörg Reichrath