

Aus der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Krankenhauses
Waldfriede/ akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz des DNA-Nachweises humaner Papillomaviren in der Zervix
uteri bei einem Berliner Patientinnenkollektiv

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nina Fauck

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Büscher
2. Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. David

Datum der Promotion: 29.01.2010

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Einleitung.....	1
2.1	Sexuell übertragbare Krankheiten	1
2.2	Das humane Papillomavirus.....	2
2.2.1	Grundlagen.....	2
2.2.2	Historie	5
2.2.3	Nomenklatur	7
2.2.4	Übertragung	11
2.2.5	Klinisches Bild.....	12
2.2.6	Entstehung des Zervixkarzinoms	13
2.2.7	Risikofaktoren für die Entstehung des Zervixkarzinoms	15
2.2.8	Diagnostik.....	17
2.2.9	Therapie.....	19
2.2.10	Impfung.....	20
2.2.11	Epidemiologie des Zervixkarzinoms.....	22
2.2.12	Epidemiologie HPV	25
2.3	Ziele und Fragestellung.....	27
3	Patientinnen und Methoden	28
3.1	Patientinnen	28
3.1.1	Datenerfassung.....	28
3.2	Methoden.....	29
3.2.1	HPV-Nachweisverfahren.....	29
3.2.2	Testverfahren	30
3.2.3	Indikationen des Nachweisverfahrens.....	32
3.2.4	Datenauswertung und Statistik	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Betrachtung des Gesamtkollektivs.....	33
4.1.1	Prävalenz des HPV-Nachweises des gesamten Kollektivs.....	33
4.1.2	Prävalenz des High-Risk-HPV-Nachweises	34
4.1.2	Prävalenz des Low-Risk-HPV-Nachweises	35
4.1.3	Prävalenz des High-Risk- und Low-Risk-HPV-Nachweises.....	36
4.2	Altersverteilung	37
4.2.1	Jahrgänge insgesamt.....	37
4.2.2	Durchschnittsalter der Patientinnen	37
4.2.3	Prävalenz der High-Risk-HPV-Nachweise verschiedener Jahrgänge.....	38
4.2.4	Prävalenz des High-Risk- und Low-Risk-HPV-Nachweises.....	40
4.3	Ergebnisse der Zytologie (Pap-Abstriche)	41
4.3.1	Anteil der Patientinnen mit HPV-Test und Zytologie.....	41
4.3.2	Zytologische Befunde bei HPV-Infizierten insgesamt.....	41
4.3.3	Zytologische Befunde der High-Risk-HPV positiven und Low-Risk-HPV negativen Frauen.....	42
4.3.4	Zytologische Befunde bei Low-Risk-HPV positiven und High-Risk-HPV negativen Frauen.....	43
4.3.5	Zytologische Befunde der Low-Risk- und High-Risk-HPV positiven Frauen.....	44
4.3.6	Altersverteilung der zytologischen Ergebnisse.....	45
4.3.7	Altersverteilung der zytologischen Befunde bei High-Risk-HPV-Infizierten (HR+)	

LR-)	45
4.3.8 Altersverteilung der zytologischen Befunde (Pap) bei Low-Risk-HPV-Infizierten (HR-/LR+)	47
4.3.9 Altersverteilung der zytologischen Befunde bei Low-Risk- und High-Risk-HPV-Infizierten (HR+ LR+)	47
5 Diskussion	48
5.1 Gesamtkollektiv	48
5.2 Altersverteilung	49
5.3 Screening	52
5.4 Vergleich der zytologischen Abstrich-Ergebnisse (PAP) zu den HC2-Ergebnissen (HPV-Test)	56
6 Zusammenfassung	60
7 Literaturangaben	62
8 Anhang	72
8.1 Abkürzungsverzeichnis	72
9 Danksagung	73
10 Lebenslauf	74
11 Erklärung	75

2 Einleitung

2.1 Sexuell übertragbare Krankheiten

Weltweit stellen sexuell übertragbare Krankheiten (STD: sexually transmitted diseases) ein großes Problem dar. Laut eines World Health Organization (WHO) Reportes von 1996 werden täglich mehr als 1 Million Menschen neu mit einem der häufigsten sexuell übertragbaren Erreger infiziert. Besonders junge Menschen im Alter zwischen 14-25 Jahren sind betroffen. Zwischen dem 14.-19. Lebensjahr werden mehr Mädchen als Jungen infiziert (2:1), ab dem 20. Lebensjahr gibt es keine Geschlechtsunterschiede mehr (*Marlene Heinz, 2001*). Im Jahr 1970 hatten weniger als 5% der 15jährigen bereits sexuelle Erfahrungen, 1995 waren es bereits 37%. Jugendliche zeigen heutzutage ein leichtsinniges Sexualverhalten (*Marlene Heinz, 2001*). STD's können zu chronischen Gesundheitsschäden wie Infertilität oder neurologischen Schäden führen, mit erheblichen Einbußen in der Lebensqualität der Betroffenen und beträchtlichen Folgekosten für die Gesellschaft (*Bremer et al., 2005*). Derzeit sind mehr als 30 verschiedene Arten von sexuell übertragbaren Erregern bekannt, welche Viren, Bakterien, Protozoen, Pilze und Ektoparasiten umfassen. Allein seit 1975 sind 12 neue Erreger entdeckt worden (*Holmes et al., 1999*). Die häufigsten sexuell übertragbaren Krankheitserreger sind: Humane Papillomaviren, Chlamydien (*Chlamydia trachomatis*), Trichomonaden (*Trichomonas vaginalis*) und der Herpes-simplex-Virus Typ 2. Hepatitis-B-Virus, *Treponema pallidum* (verursacht Syphilis), *Neisseria gonorrhoeae* (verursacht Tripper (Gonorrhoe)) und HIV (verursacht AIDS) kommen seltener vor (*Lautenschläger, 2003*). Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Januar 2001 unterliegt nur noch der Nachweis der Syphilis- und der HIV-Infektion einer Labormeldepflicht (*Bremer et al., 2005*). Die häufigste sexuell übertragbare virale Erkrankung ist die HPV-Infektion (*Mallmann, 2006; Hillemanns et al. 2007; Dunne et al. 2007*). Die HPV-Infektion zeigte laut WHO 1996 eine weltweite Neuerkrankungsrate von 30 Mio. pro Jahr und ist Kofaktor für alle anderen STD's (*Heinz, 2001*). Hierbei ist zu bedenken, dass die Häufigkeit in verschiedenen Teilen der Welt sehr unterschiedlich ist. In Lateinamerika, Afrika und Südostasien treten Infektionen viel häufiger auf, da durch politische Strukturen ganz andere Lebensverhältnisse herrschen. In diesen Ländern spielen außerdem demographische und soziale Faktoren eine Rolle. Zudem herrscht dort ein anderes Sexualverhalten, die Qualität und Zugänglichkeit von Gesundheitseinrichtungen ist wesentlich schlechter und Arzneimittel sowie

Screeningmethoden stehen meist nicht zur Verfügung. Man sollte immer bedenken, dass eine Vielzahl von Ursachen die Inzidenz sexuell übertragbarer Krankheiten bestimmt.

2.2 Das humane Papillomavirus

Das humane Papillomavirus gehört zu der Familie der **Papovaviren**. Innerhalb der Familie Papovaviridae unterscheidet man die Genera **Papillomaviridae** und **Polyomaviridae** (zu denen heute auch das Simian Vacuolating Agent SV40 zählt). Humane Papillomaviren (HPV) infizieren ausschließlich Epithelzellen der Haut oder Schleimhaut und sind auch als Warzenviren bekannt. Papillomaviren sind somit streng epitheliotrop. Neben dem Menschen erkranken häufig Kühe (BPV 1, 2), kleine Wiederkäuer, Pferde und Hunde. Die Infektiosität variiert stark und ist von der Menge der vorhandenen Viruspartikel, der Art und Intensität des Kontaktes sowie dem Immunstatus des infizierten Menschen abhängig (*Stockfleth, 2005*).

2.2.1 Grundlagen

Humane Papillomaviren sind unbehüllte DNA-Viren und weisen einen Durchmesser von 45-55nm auf. Eine aus 72 identischen Untereinheiten bestehendes **Kapsid** ist als Ikosaeder aufgebaut und umschließt das Virusgenom, welches 7904 Nukleotidbasenpaare umfasst und typischerweise als DNA-Ringmolekül vorliegt. Man unterteilt das Genom (Erbgut, welches als DNA vorliegt) in drei Regionen: eine funktionelle Region aus kleinen offenen Leserahmen (ORFs: open reading frames) mit regulatorischen Aufgaben bei der DNA-Replikation und Transkription, eine frühe Region (early region, ER) aus ORF (E1-E7), welche für regulatorische Proteine in der Transkription, DNA-Replikation und Zelltransformation kodiert sowie die dritte und letzte Region, die späte Region (late region, LR), welche für die Kodierung der viralen Strukturproteine L1 und L2 verantwortlich ist.

Die Viruspartikel sind resistent gegen organische Lösungsmittel und gegen eine Hitzebehandlung von 56 Grad Celsius. Des Weiteren sind sie in der Umwelt lange Zeit infektiös (*Stubenrauch und Iftner, 1999*). Das Virus kann zudem nicht in Kultur gezüchtet werden.

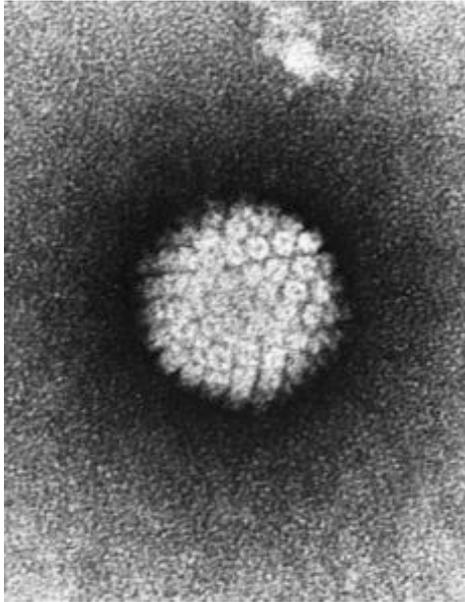


Bild 1: Das humane Papillomavirus

Mittlerweile sind mehr als 100 verschiedene HPV-Typen bekannt, die meisten von ihnen sind harmlos (*NIAID 2006*). Das Genom aller HPV-Typen weist große Gemeinsamkeiten auf (*Stockfleth, 2005*). Bei gleichem Genomaufbau variiert jedoch die Genomsequenz bei den verschiedenen HPV-Typen. Ein bestimmter HPV-Typ ist definiert als ein HPV-Isolat, dessen L1 Gen Sequenz sich mindestens 10% von einem anderen Typ unterscheidet, während sich ein Subtyp nur zwischen 2-10% von einem anderen HPV-Typen unterscheidet (*Calleja-Macias et al., 2005*). Viele Typen haben sich auf eine bestimmte Körperregion spezialisiert. Mindestens 25 HPV-Typen (darunter Typ 6,11,16 und 18) sind sexuell übertragbar und können den Genitalbereich infizieren. HPV-Typ 1 und 4 verursachen Plantarwarzen. HPV-Typ 2, 3 und 10 führen zu Warzen an Knien und Fingern (*Mims et al., 2006*).

Im Genitalbereich und vor allem an der Zervix uteri ist eine Infektion jedoch nicht mehr harmlos. 1995 ist HPV offiziell als Karzinogen für das Zervixkarzinom klassifiziert worden (*IARC, 1995*).

Tumor	HPV Typen	
	Häufig	seltener
Benigne Hautwarzen		
Plantarwarzen	1	2, 4, 63
Vulgär-und Mosaikwarzen	2, 27	1, 4, 7, 26, 28, 29, 57, 60, 65
Sog. Metzgerwarzen	7	
Flache Warzen	3, 10	2, 26-29, 41, 49
EV-spezifische Effloreszenzen	5, 8, 17, 20	9, 12, 14, 15, 19, 20-25, 36, 38, 47, 50
Flache Warzen von EV-Patienten	3, 10	
Hautwarzen von NTPL	1-6, 8, 10, 12, 15-17, 25, 27-29, 41, 49, 57, 75-77	
Benigne Tumoren des Kopf- und Halbereiches		
Orale Papillome und Leukoplakien	2, 6, 11, 16	7, 13, 32, 57, 72, 73
Fokale epitheliale Hyperplasie Heck	13, 32	
Larynxpapillome	6, 11	
Konjunktivalpapillome	6, 11	
Nasalpapillome		6, 11, 57
Anogenitale Läsionen		
Condylomata acuminata	6, 11	2, 16, 30, 40-42, 44, 45, 54, 55, 61
CIN, VAIN, VIN, PAIN, PIN	6, 11, 16, 18, 31	26, 30, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66, 67-69, 71-74
Maligne Tumoren		
Zervixkarzinome	16, 18, 31, 45	6, 10, 11, 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68
Vulva-, Vagina-, Penis-, Perianalkarzinome	6, 16, 18	11, 31, 33
Buschke-Löwenstein-Tumoren	6, 11	
Plattenepithelkarzinome von EV Patienten	5, 8	14, 17, 20, 47
Maligne Hauttumoren* von NTPL und Immunkompetenten	1-2, 4-9, 11, 14-16, 18-21, 23-25, 29, 32, 36, 38, 41-42, 48, 51, 54, 56, 60, 61, 69	
M. Bowen	1-2, 5-6, 11, 15-16, 20, 25, 34-35, 38	
Digitale Plattenepithelkarzinome	16	
Larynxkarzinome		6, 11, 16, 18, 30, 35
Orale Karzinome		2, 3, 6, 11, 16, 18, 57
Tonsillen-, Pharynxkarzinome	7, 16, 33	
Ösophaguskarzinome		6, 11, 16, 18
Nasalkarzinome		16, 57
Konjunktival-, Lid-, Tränensackkarzinome		6, 11, 16, 18

Tab. 1: HPV Typen in benignen und malignen Tumoren (Wieland 1997)

NTPL = Nierentransplantierte, CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie, VAIS = Vaginale intraepitheliale Neoplasie, VIN = intraepitheliale Neoplasie der Vulva, PIN = intraepitheliale Neoplasie des Penis, PAIN = Perianale intraepitheliale Neoplasie, EV = Epidermodysplasia verruciformis, * Plattenepithelkarzinome (Spinaliome) u. Basaliome

2.2.2 Historie

Bereits 1903 war die virale Genese für das Auftreten von Warzen entdeckt worden. Zunächst wurde die infektiöse Genese von Warzen an Tieren nachgewiesen (*McFadyean und Hobday, 1898*). Ciuffo bestätigte 1907 in einem Selbstversuch, indem er nach der Übertragung von extrahiertem Hautwarzenmaterial auf sich selbst ein Warzenwachstum beobachtete, die Genese beim Menschen (*Ciuffo, 1907*). 1933 entdeckte Richard Shope den ersten Papillomavirus beim Kaninchen, als er beobachtete, dass Papillome typische Viruspartikel enthielten. Die Versuchskaninchen zeigten generalisiertes Warzenwachstum mit gehäuftem Auftreten maligner epithelialer Tumoren (*Shope, 1933*). Heute gelten diese Versuche als erstes Modell für die Analyse der Karzinomentwicklung aus gutartigen papillomatösen Hautveränderungen.

Den Beweis, dass Gebärmutterhalskrebs tatsächlich durch einen Virus ausgelöst wird, haben wir einem Virologen und seiner Forschungsgruppe zu verdanken, welche am DKFZ tätig war. Harald zur Hausen hatte vorerst den Verdacht, dass ein durch Geschlechtsverkehr übertragener Erreger für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sein könnte. Jedoch hatte kein Erreger onkogenes Potential. Ende der 60er Jahre gelang es erstmals beim Burkitt-Lymphom das Erbgut des Epstein-Barr-Virus nachzuweisen. Der Verdacht lag nahe, dass der Herpes-Simplex-Virus Gebärmutterhalskrebs verursacht. Doch auch hier lagen die Forscher falsch. Erst seit Anfang der 70er Jahre nach einer umfangreichen Literaturrecherche zur Hausens, wurde das humane Papillomavirus näher untersucht. In der Literatur stieß zur Hausen auf eine Veröffentlichung von Balo 1936, wo darauf hingewiesen wurde, dass Genitalwarzen zu malignen Tumoren entarten können (*zur Hausen, 1994*). Ito und Evans beschrieben 1960 die Karzinomentwicklung im Bereich der Schleimhäute bei Kaninchen nach Transfer von gereinigter Virus-DNA und lieferten einen ersten Beweis für eine karzinogene Wirkung der humanen Papillomaviren (*zur Hausen und de Villiers, 1994*).

Die Forschergruppe zur Hausens stellte in den 70er Jahren fest, dass HPV-16 für 50% und HPV-18 für 20% der Gebärmutterhalskarzinome verantwortlich ist (*Bördlein, 2006*). Auf welche Art und Weise die HPV-DNA in das Erbgut der Zelle eingebaut wird und dass die beiden Gene des Virus, E6 und E7, in den Gebärmutterhalszellen aktiv sind, stellte zur Hausens Mitarbeiterin Elisabeth Schwarz fest. Dass die Aktivität der Gene E6 und E7 tatsächlich für das maligne Wachstum der Zellen verantwortlich ist, zeigte Magnus von Knebel-Doerberitz. Nun blieb noch die Frage zu klären, warum nun nicht alle der infizierten Zellen (trotz Aktivität von E6/E7) maligne entarten.

Das Mitglied der Forschergruppe Frank Rösl erklärte es so, dass es nur zur malignen Transformation kommt, wenn sich Mutationen durch die Aktion von E6 und E7 akkumulieren, die mit dem Überleben der Zellen kompatibel sind. Normalerweise gehen Zellen, in welchen die Proliferation induziert wird, in Apoptose (programmierter Zelltod). Für zur Hausen war diese Akkumulation auch eine Erklärung dafür, warum oft eine lange Zeit zwischen Infektion und maligner Entartung vergeht (*Bördlein 2006*). 1984 hatte zur Hausen die Idee der Entwicklung einer Impfung, er bekam allerdings von deutschen Pharmaunternehmen keine Unterstützung. Die Begründung der Pharmafirmen sei gewesen, dass die Ätiologie des Krebses unklar ist und es keinen guten Markt für einen Impfstoff gibt. Zur Hausen bedauert, dass später amerikanische Firmen die Idee aufgegriffen haben und dadurch 5 Jahre in der Impfstoffentwicklung verloren gegangen sind (*Bördlein, 2006*). Am 10. Dezember 2008 hat zur Hausen den deutschen Nobelpreis für Medizin entgegen genommen und gilt seither als „Vater“ des Impfstoffes.

1886 dokumentierte *Williams* erstmals atypisch imponierendes Schleimhautepithel im Randbereich von invasiven Zervixkarzinomen. Für diese Art der Epithelalteration wurde von *Broders (1932)* der Begriff des Carcinoma in situ (CIS) eingeführt. Dass das CIS dem Karzinom zeitlich voraus geht, erkannten *1934 Smith und Pemberton*. Langzeitstudien bestätigten ihre Erkenntnis (*Koss et al. 1963, Kolstad u. Klem 1976*) und man ging davon aus, durch Früherkennungsuntersuchungen und rechtzeitiger Behandlung das Zervixkarzinom verhindern zu können. Dabei fiel auf, dass es auch Epithelveränderungen gab, die nicht den Schweregrad des CIS erreichten. *Reagan* definierte diese präneoplastischen Epithelveränderungen 1956 als Dysplasie. Der Begriff sollte eine Proliferation von atypischen, den Basalzellen ähnelnden Zellen mit nukleären Atypien und verschobener Kern-Plasma-Relation beschreiben, einhergehend mit einem Polaritäts- und Schichtungsverlust des Epithels. Je nach Ausdehnung des Schichtungsverlusts bzw. des Anteils an proliferierten Zellen an der Epithelhöhe wurde die Dysplasie in drei Grade eingeteilt: geringe Dysplasie mit atypischer Zellproliferation im unteren Epitheldrittel, die mäßige Dysplasie mit atypischer Zellproliferation bis zur Hälfte der Epithelhöhe und die schwere Dysplasie mit atypischer Zellproliferation bis in das obere Epitheldrittel. Das CIS wurde als eigene Entität angesehen.

Damals therapierte man schwere Dysplasien teilweise gar nicht und beim CIS erfolgte dagegen eine Hysterektomie.

2.2.3 Nomenklatur

Weit verbreitet im klinischen Sprachgebrauch ist heute der Begriff der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) (*Richard 1973*). Untersuchungen zeigten, dass die zellulären Veränderungen beim CIS und der Dysplasie gleich sind und sich nur quantitativ im Ausbreitungsgrad unterscheiden. Somit wurde eine neue Nomenklatur eingeführt.

Zu unterscheiden sind drei Schweregrade: Bei CIN I zeigt lediglich das basale Drittel des Epithels eine gesteigerte Proliferation atypischer Zellen. Es liegt eine leichte Dysplasie vor. Sind zwei Drittel des Epithels durch atypische Zellen ersetzt, liegt eine mäßige Dysplasie vor, man spricht auch von CIN II. Eine dysplastische Veränderung des gesamten Epithels bedeutet, dass eine schwere Dysplasie vorliegt, und man spricht von CIN III. Je nach Ausreifung spricht man auch von einem CIS. CIN I und CIN II weisen histologisch noch eine angedeutete Epithelausreifung auf, während bei CIN III keine Schichtung des Epithels mehr erkennbar ist und nur noch atypische Zellen mit vielen (teilweise atypischen) Mitosen vorliegen. Die exfoliativzytologische Diagnose ist bei CIN I aber trotzdem schon möglich, da atypische Zellen nach oben in die ausdifferenzierten zwei Drittel gelangen und somit auch nachweisbar sind. Beim CIS kann keine epitheliale Ausreifung mehr nachgewiesen werden, die Basalmembran ist jedoch noch nicht durchbrochen. Im Falle eines beginnenden Eindringens von einzelnen Tumorzellen in das subepitheliale Stroma liegt bereits ein mikro-invasives Zervixkarzinom vor. Durch diese Einteilung liegen klare Richtlinien für die adäquate Behandlung der Patientinnen vor.

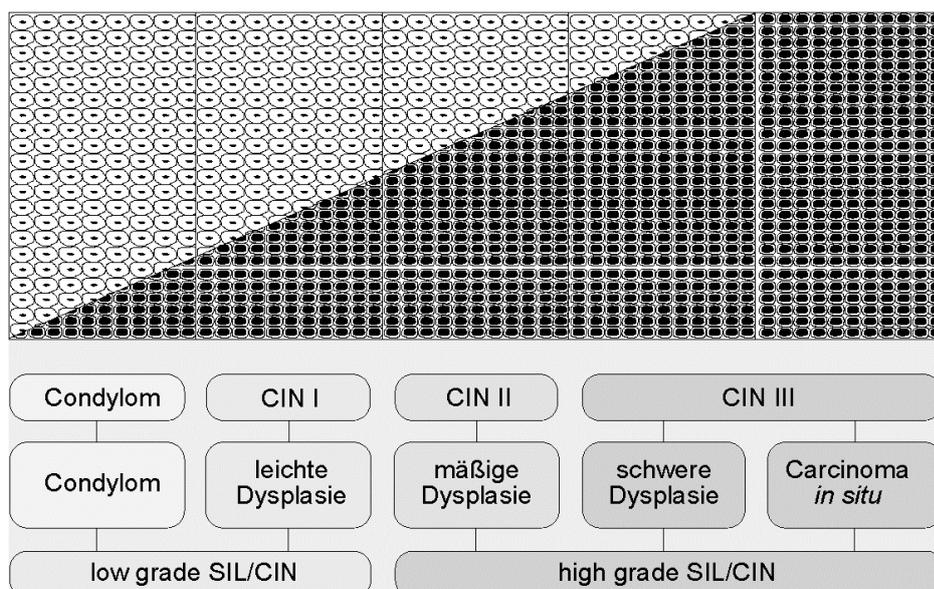


Bild 2: Verschiedene Nomenklaturen aus zervikalen Präkanzerosen (*Schneider, 1994*)

Als weiteres Klassifikationssystem wurde 1988 auf der Bethesda-Konferenz (Maryland) der Begriff squamöse intraepitheliale Laesion (SIL) eingeführt, wobei hier nur zwischen zwei verschiedenen Schweregraden, Low grade und High grade SIL, unterschieden wird (Lundberg, 1989). Da die Bethesda Einteilung für die zytologische Einstufung konzipiert wurde, kann für die histologische Einteilung der Begriff CIN anstatt SIL verwandt werden (Richart et al., 1990). Die Anwendung der Bethesda-Klassifikation ist jedoch nach wie vor umstritten und beschränkt sich weitgehend auf den angloamerikanischen Raum. Für Deutschland ist durch den Beschluss der Bundesärztekammer die Münchener Nomenklatur für die Zervixzytologie als verbindlich erklärt worden. Diese Einteilung beruht auf der historischen Einteilung der zytologischen Befunde in fünf Gruppen nach Papanicolaou und Traut. Die Einteilung erfolgt in 5 Gruppen, die sog. PAP-Gruppen (PAP I-V). Die Bezeichnung geht auf den Arzt und Anatomen G.N. **Papanicolaou** (1883-1962) zurück, der diese spezielle Methode zur Beurteilung der Zellen in den USA entwickelt hat.

Münchener Nomenklatur II/Zytodiagnostik

Zytologischer Befund	Gruppe PAP	Vermuteter histologischer Befund
Unauffälliges Zellbild	I	
Entzündlich regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen. Hyper- und Parakeratosezellen	II	
Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, keine Unterscheidung zwischen gut und bösartig	III	
Dyskariosen in Superficial- und Intermediärzellen	IIID	CIN I, II
Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten	IV A	CIN II, III
Dyskariosen tieferer Schichten, beginnende Invasion nicht auszuschließen	IV B	CIN III (CIS), invasives Karzinom
Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren	V	Invasives Karzinom
Technisch unbrauchbares Material 0	0	

Tab. 3: Soost 1990

Klassifikation nach Papanicolaou

PAP-Gruppe	Zytologisches Bild	Beurteilung und therapeutische Konsequenz
PAP I	Normales Zellbild	keine Auffälligkeiten. Normale Kontrollen im Rahmen der KFU
PAP II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen	Die Zellveränderungen sind unverdächtig, meist bedingt durch Bakterien oder andere Keime; ggf. Untersuchung nach 3 Monaten und eine evtl. Behandlung der Entzündung
PAP III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen	Der Befund ist unklar; ggf. antibiotische oder hormonelle Behandlung kurzfristige Kontrolle nach ca. 2 Wochen; bei anhaltendem Pap III ist eine histologische Abklärung wichtig
PAP III D	Zellen weisen leichte bis mäßige untypische Zellveränderungen auf	Der Befund ist unklar; meist hängt diese Veränderung mit dem häufig verbreiteten HPV- Infekt zusammen; Kontrolle nach 3 Monaten ist ausreichend, eine histologische Abklärung ist erst bei wiederholtem Auftreten erforderlich
PAP IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (CIS- Krebsvorstufe)	Histologische Abklärung mit Hilfe einer Kürettage und einer Hysteroskopie
PAP IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines CIS, Zellen eines invasiven Karzinoms können nicht ausgeschlossen werden	erfordern die histologische Abklärung mittels Konisation oder Biopsie, Therapie je nach Befund und Familienplanung der Patientin
PAP V	Zellen eines meist invasiven Karzinoms, Tumor ist eindeutig bösartig	erfordern die histologische Abklärung mittels Konisation oder Biopsie, Behandlung: Hysterektomie

Tab. 2: Beckmann 2007

Gruppierung von HPV: Die genetischen Ähnlichkeiten im Genomaufbau gruppieren die HPV in 3 Äste (*Wieland et al., 1997*):

1. Cutane HPV (verursachen Plantarwarzen)
2. Typen der Epidermodysplasie verruciformis
3. Mucosotrope Typen

Die **mucosalen HPV** werden in weitere 2 Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Gruppe spricht man von der High-Risk-HPV Gruppe (HR), welche ein erhöhtes onkogenes Potential aufzeigt und das Zervixkarzinom oder CIN II-III verursacht, wohingegen die Low-Risk-HPV Gruppe (LR) genitale Kondylome oder CIN I hervorruft. Fünfzehn HPV-Typen werden als HR-HPV-Typen klassifiziert (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82); drei werden als wahrscheinliche (probable) HR-HPV-Typen klassifiziert (26, 53, and 66); und zwölf als LR-HPV-Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 und CP6108) (*Munoz et al, 2003*). Die HR-HPV-Typen werden mit 99,7% der Zervixkarzinome assoziiert (*Ault, 2006*). Zwei der HR-HPV-Typen sind hier von besonderer Bedeutung; Typ 16 liegt bei annähernd 54% der weltweiten Zervixkarzinomproben vor, wohingegen Typ 18 mit annähernd 17% der Zervixkarzinome assoziiert wird (*Trottier und Franco, 2006*).

Das Krebsrisiko durch eine HPV-Infektion ist vor allem erhöht, wenn die High-Risk-HPV-Typen über einen längeren Zeitraum im Körper „persistieren“, dies bedeutet, sich dauerhaft in den Zellen eingenistet haben (*DKFZ, 2007*). Eine solche persistierende Infektion kann sich dann zu einer intraepithelialen Neoplasie entwickeln. Die persistierende Infektion mit HPV stellt dann einen notwendigen Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms dar (*Bosch et al, 2002; Munoz et al, 1992; Schiffmann et al., 1993; zur Hausen, 1994; Walboomers et al, 1999*). Bei vorliegenden Immundefekten oder genetischen Prädispositionen ist das Risiko für persistierende Infektionen mit einem High-Risk-HPV-Typen und somit das Krebsrisiko stark erhöht (*Wang und Hildesheim, 2003*). Zu bemerken ist, dass sich, laut einer Studie, insgesamt 1% der persistierenden High-Risk-HPV-Infektionen nach einem Intervall von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom entwickelt haben. Erstaunlich ist auch, dass bei 80% der Infizierten nach einem Zeitraum von ca. 12 Monaten HPV nicht mehr nachweisbar war und nur 5-10% zytologische Auffälligkeiten entwickelt haben (*Weissenbacher et al., 2004*). Daher wird die HPV-Infektion bei jungen Frauen auch gerne als „Schnupfen der Zervix“ bezeichnet.

2.2.4 Übertragung

HPV kann durch Hautkontakt, sexuell oder perinatal übertragen werden. Auch indirekt ist eine Übertragung möglich, wenn also ein Gegenstand kontaminiert ist, ist eine Übertragung des Virus über Mikroverletzungen der äußeren Haut möglich. Die Viren dringen zur Replikation ein und infizieren die basalen Zellschichten. Nach Adaption an die Wirtszelle und spätere Penetration der Zellmembran spricht man von einer Infektion. Sobald die Nukleinsäuren aus dem Kapsid freigesetzt werden, kommt es mit zunehmender Differenzierung der Epidermiszellen zur Replikation der Viren, welche dann aus der Hornschicht freigesetzt werden (*Doerr et al., 2002; Modrow et al., 2003*). Schwimmbäder sind zum Beispiel ein häufiger Übertragungsort für Plantarwarzen (HPV1). Sie werden durch Barfußlaufen übertragen. Anogenitale HPV werden durch Geschlechtsverkehr übertragen. Die Infektion erfolgt durch direkten Kontakt mit Zervix-, Vagina-, Vulva-, Penis-, oder Analepithelien. Konnte das Immunsystem diese Virusinfektion erfolgreich bekämpfen, ist der Körper vorübergehend gegen diesen Virustypen immun. Diese natürliche Immunantwort bedeutet aber nicht lebenslange Immunität. Man kann sich daher mehrfach und mit verschiedenen Typen infizieren.

Da der Penis ein häufiger Infektionsort ist, schützt auch Kondomgebrauch nicht immer vor einer HPV-Übertragung. Studien widersprechen sich jedoch bezüglich Kondomgebrauch: Die Mehrzahl von Studien zeigt, dass Kondome nicht gegen HPV schützen. Andere Studien wiederum zeigen, dass regelmäßiger Kondomgebrauch der Partner sexuell aktiver Frauen das Risiko minimiert, an HPV-Infektionen im Zervix- oder vulvovaginalen Bereich zu erkranken. (*Burchell et al., 2006; Manhart et al., 2002; Winer et al., 2006*). Kondome können das Risiko einer Reinfektion reduzieren, wenn Partner mit demselben HPV-Typen infiziert sind (*Bleeker et al., 2002*). Inwieweit andere Verhütungsmittel, wie z.B. spermizide Schaumzäpfchen, vor der Infektion schützen ist derweil noch nicht geklärt. Auch durch Oralverkehr können Condylomata acuminata z.B. auf die Zunge übertragen werden. Eine Infektion mit High-Risk-HPV (insbesondere HPV-Typ 16) kann das Risiko für Krebserkrankungen des Rachenraums um den Faktor 3,5 und der Mundhöhle um 1,5 erhöhen (*Herrero et al., 2003*). Diese Tumore sind selten, aber auszuschließen ist die Gefahr nicht. Der häufigste genitale Infektionsort ist die Zervix uteri, da die ständig exponierten, proliferierenden Zellen der Transformationszone besonders empfänglich zu sein scheinen (*Wieland, 1997*). Begleitumstände wie Balanitis, nässende Ekzeme, Ausfluss und Ödeme können das Angehen der HPV-Infektion fördern (*Gross, Ikenberg, Petry, AWMF, Stand 2006*). Ist eine Frau mit dem High-Risk-HPV infiziert, so kann das HPV bei etwa 75% der Partner ebenfalls festgestellt werden (*Nicolau et al., 2005*).

2.2.5 Klinisches Bild

Durch die Infektion mit humanen Papillomaviren kann es zu folgenden gynäkologischen Krankheitsbildern kommen:

Condylomata acuminata (spitze Genitalwarzen): auch bekannt als Feigwarzen, treten im Vulva-, Vaginal- und Portiobereich auf. Außerdem findet man sie extragenital im Analbereich. In ganz seltenen Fällen ist auch der Befall der Urethra möglich. Es handelt sich hierbei meist um benigne (gutartige) Veränderungen, die sehr selten makroskopisch erkennbar sind, jedoch sehr lästig für die Patienten sein können. Klinisch zeigen sich stecknadelkopfgröße, bis mehrere Zentimeter große Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Daraus können sich gelegentlich riesige Tumorkonglomerate ausbilden (*Condylomata gigantea*). Sehr selten entarten die Genitalwarzen zu malignen Buschke-Löwenstein-Tumoren (invasive Riesen-Condylome). Sie metastasieren allerdings sehr selten (*Wieland, 1997*). Eine Besonderheit bei Kindern kann sein, dass Warzen im Genitalbereich auch durch nicht genitale HPV-Typen verursacht werden.

Intraepitheliale Neoplasien: Es treten vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN), Bowenoide Papulose, Morbus Bowen sowie vaginale intraepitheliale Neoplasien (VAIN) bis hin zum Vulvakarzinom oder verrukösem Karzinom (Buschke-Löwenstein) auf. VAIN sind selten, werden aber oft übersehen (feststellbar durch eine Schillersche Jodprobe). Die Bowenoide Papulose zeigt zahlreiche makulopapulöse, rosa-farbene, gräuliche, weißliche oder bräunliche Effloreszenzen und tritt meist bei jüngeren Frauen (bis 30 Jahre) auf. Morbus Bowen (Stachelzellkarzinom) hingegen tritt gehäuft bei älteren Frauen auf. Wie bereits beschrieben kann sich eine zervikale intraepitheliale Neoplasie entwickeln (CIN I-III), ein **Carcinoma in situ** (CIS) und daraus ein **Zervixkarzinom**. Im Analbereich kann es zu analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) oder perianalen intraepithelialen Neoplasien (PAIN) kommen, oder auch zum invasiven Karzinom.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern können **Larynxpapillome** auftreten, wenn bei der Mutter während der Schwangerschaft Kondylome aufgetreten sind. Die Infektion erfolgt dann während der Entbindung. Ein gewisses Risiko für die Übertragung auf das Neugeborene scheint für Erstgebärende zu bestehen, die jünger als 20 Jahre sind (*Weissenbacher et al., 2004*). Insgesamt ist das Risiko, Larynxpapillome zu entwickeln, für ein Kind einer HPV-Typ 6- oder 11 infizierten Mutter aber gering (1:80- 1:500), selbst für den Fall, dass Kondylome apparent sind (*Wieland, 1997*).

In den meisten Fällen verläuft die Infektion mit HPV asymptomatisch. Begleitsymptome können, vor allem bei *Condylomata acuminata*, leichter Juckreiz, Brennen, Fluor, (Kontakt-) Blutungen, Dyspareunie und Wundsein sein (*Gross, Ikenberg, Petry, AWMF, Stand 2006; Hillemanns, 2007*). Selten ist die Infektion mit Schmerzen verbunden. Aus diesem Grund ist eine jährliche Früherkennungsuntersuchung erforderlich. Bei 99,7% der Zervixkarzinom-Patientinnen liegt ein positives High-Risk-HPV-Testergebnis vor (*Walboomers, 1999*).

Die häufigsten histologischen Typen der Karzinome sind das verhornende (squamöse) oder nicht verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom. In ca. 80% der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor (*Tattersall et al., 1995*). In ganz seltenen Fällen kann der HPV-Test bei Zervixkarzinom-Patientinnen negativ ausfallen. Das ist jedoch sehr ungewöhnlich und meistens handelt es sich dann um ganz seltene Arten, wie das klarzellige Adenokarzinom. Laut Prof. Petry gibt es eine HPV negative CIN III definitiv nicht (*Böhmer et al., 2003*).

2.2.6 Entstehung des Zervixkarzinoms

Die Zervix uteri ist etwa 3 cm lang und ragt ein Stück in die Vagina hinein. Dieser Teil wird als Ektozervix oder Portio vaginalis uteri bezeichnet. Die Portio wird aus der vorderen und hinteren Muttermundlippe gebildet, diese schließen den äußeren Muttermund (*Os externum*) ein; hier ist der Übergang zwischen Ekto- und Endozervix. Die Epithelien von Vagina und Zervixkanal stoßen an dieser Stelle aufeinander.

Das normale Oberflächenepithel der Portio vaginalis cervicis ist ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel. Der Zervixkanal wird ausgekleidet von einschichtigem Zylinderepithel, das sich in Form von sog. Zervixdrüsen kryptenartig in das zervikale Myometrium einsenkt. Idealerweise liegt die Grenze zwischen beiden Epithelien im Bereich des äußeren Muttermundes. Präkanzerosen der Zervix uteri entstehen an dieser Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel, der sog. Transformationszone. Physiologischerweise kommt es in der geschlechtsreifen Zeit zu einer Ausstülpung, einer Ektopie der Transformationszone bzw. der endozervikalen Schleimhaut auf die Portio vaginalis uteri.

In der Kindheit und im Alter liegt die Übergangszone dagegen im Zervixkanal. Durch die altersabhängig unterschiedlich lokalisierte Transformationszone, entstehen bei geschlechtsreifen Frauen Veränderungen eher auf der Zervixoberfläche, während sie bei postmenopausalen Frauen (hypoöstrogene Phase) im Zervixkanal zu erwarten sind.

Durch das saure Scheidenmilieu werden Umwandlungsvorgänge in der Transformationszone induziert, bei denen das vulnerable Zylinderepithel durch resistentes Plattenepithel ersetzt wird. Diese Epithelialisierung kann durch Plattenepithel der Portio vaginalis cervicis von distal her erfolgen (sog. aufsteigende Überhäutung) oder aber auch durch metaplastisches (Metaplasie: Ersatz reifen Gewebes durch anderes reifes Gewebe) Plattenepithel auf dem Boden einer Reservezellhyperplasie vom Zylinderepithel der Zervix aus (sog. absteigende Überhäutung). Reservezellen sind Zellelemente, die unterhalb der muzinös differenzierten Zellen der endozervikalen Schleimhaut liegen, bipotent sind und unter Hormoneinfluss und Einwirkung des Mikromilieus der Scheide zu Zylinder- und Plattenepithelien ausreifen. Während dieser Regenerationsvorgänge sind die Zellen besonders anfällig für Virusinfektionen.

Die Infektion des metaplastischen Epithels mit spezifischen High-Risk-HPV-Typen führt dann zu Präkanzerosen und über sog. Dysplasien (griech. Fehlbildungen) entwickelt sich dann später das Zervixkarzinom.

Wie bereits von zur Hausen beschrieben, sind die für die kanzerogene Wirkung des Virus verantwortlichen Onkogene E6 und E7. Sie sind in der Lage Epithelzellen zu immortalisieren (*Bartmann et al., 2007*). Das E6-Genprodukt von High-Risk-HPV-Typen inaktiviert zelluläre Apoptose (programmierter Zelltot) indem es an das Tumorsuppressorgen p53 bindet. Auch das E7-Onkogen löst eine Inaktivierung apoptotischer Prozesse in der Zelle aus, indem seine Expression in teilungsfähigen epithelialen Zellen der Zervix mit dem Retinoblastomprotein pRb interagiert und zur Auflösung des Retinoblastomprotein-E2F-Transkriptionsfaktor-Komplexes führt und somit die Inaktivierung bewirkt. Zudem verbindet sich das E7 mit dem Retinoblastomgenprodukt, der Transkriptionsfaktor E27 wird freigesetzt und eine ungerichtete, gesteigerte Zellproliferation wird ausgelöst. Durch diesen Prozess wird das Protein p16 INK4a vermehrt gebildet. Dadurch kann die Teilung der Zelle nicht mehr verhindert werden (*Brenna und Syrjänen, 2004; Trunk-Gehmacher, 2004*).

Der Nachweis des HPV-L1-Proteins bietet eventuell einen neuen Ansatz dafür, den Verlauf einer zervikalen intraepithelialen Läsion vorhersagen zu können. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Nachweis dieses Proteins in Abstrichpräparaten einer CIN I-II nur in 20% mit einer Progression einhergeht, während bei HPV-L1 negativen Frauen in 80% eine Progression beobachtet wurde (*Griesser et al., 2004*). Die stark immunstimulierende Wirkung des HPV-L1-Kapsidproteins soll dies begründen (*Koutsky et al., 2002*).

2.2.7 Risikofaktoren für die Entstehung des Zervixkarzinoms

Mit der Entdeckung des kausalen Zusammenhanges zwischen der HPV-Infektion und dem Zervixkarzinom müssen alle Risikofaktoren für das Zervixkarzinom selbst auch als Risikofaktoren für den Erwerb einer HPV-Infektion angesehen werden (*Dürst et al., 1983; zur Hausen, 1998*).

Wie in zahlreichen Studien der letzten 10 Jahre bewiesen, stellt vor allem die persistierende Infektion mit HPV einen notwendigen Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms dar.

Vor allem junge Frauen zeigen eine hohe Prävalenz der HPV-Infektion, die mit steigendem Alter abnimmt (*Bauer et al., 1993; Burk et al., 1996*). Die frühe Kohabitarche, stellt einen weiteren Risikofaktor dar (*Schiffmann et al., 1995; Franco, 1997; Ebeling et al. 1987*). In einer Studie von *Rylander* konnte 1994 gezeigt werden, dass bei Mädchen bzw. jungen Frauen, die noch nie sexuellen Kontakt hatten, auch keine HPV-Infektion nachgewiesen werden konnte. Die Benutzung von Tampons oder auch die digitale Penetration haben dagegen keinerlei Einfluss auf das Auftreten von HPV-Infektionen gezeigt.

Besonders wichtig ist auch das Maß an sexueller Aktivität, Partneranzahl, sowie das Sexualverhalten der Partner (*Kanjanavirojkul et al., 2006; Schiffmann et al., 1995; Franco, 1997; Ebeling et al. 1987*).

Häufige Erkrankungen der Patientinnen mit sexuell übertragbaren Krankheiten (wie Herpes genitalis und Chlamydien) beeinflussen das Risiko negativ (*Kanjanavirojkul et al., 2006*).

Auch das Rauchen von Tabak ist ein Risikofaktor (*Winkelstein, 1990*). Jedoch wird das Rauchen als signifikanter, selbständiger und von der HPV-Infektion unabhängiger Risikofaktor beschrieben (*Kjellberg et al., 2000*).

Bei Raucherinnen lassen sich im Gebärmutterhals-Schleim (cervical mucus) Nikotinmetaboliten nachweisen (*Schiffmann et al., 1987*). Man vermutet, dass im Tabakrauch enthaltene krebserregende Stoffe das Erbmaterial schädigen und so zur Karzinomentstehung beitragen. Zudem haben Studien gezeigt, dass die HPV-Infektion bei Raucherinnen länger bestehen bleibt. Am Karolinska-Institut in Stockholm untersuchte eine Arbeitsgruppe 105.706 Zervixabstriche. Davon waren 499 Fälle mit einem CIS befallen und wurden 499 karzinomfreien Kontrollen gegenübergestellt. In beiden Gruppen wurde das Rauchverhalten und die HPV-Typ 16 Konzentration untersucht.

Raucherinnen mit hoher HPV-Typ 16 Konzentration hatten bei der Erstuntersuchung ein 27fach erhöhtes Risiko, am Zervixkarzinom zu erkranken als Nichtraucherinnen mit niedriger HPV-Typ 16 Konzentration. HPV-Typ 16 positive Raucherinnen haben ungeachtet der Konzentration bereits ein 14fach erhöhtes Risiko, gegenüber HPV negativen Raucherinnen. Nichtraucherinnen mit hohem HPV-Typ 16 sind gegenüber negativen Nichtraucherinnen mit einem 6fach erhöhten Risiko eines Zervixkarzinoms belastet. Laut Anthony Gunnell, Biostatiker und Epidemiologe am Karolinska-Institut in Stockholm könnte der Einfluss des Rauchens auf die Persistenz des Virus eine Erklärung dafür sein. Auf der anderen Seite könnte der Einfluss auf das neoplastische Wachstum diesen Zusammenhang begründen. Sowohl Rauchen als auch HPV-Infektionen scheinen bestimmte Zytokinlevel zu erhöhen (*Gunnell et al., 2006*). Laut Studien der Internationalen Krebsforschungsagentur IARC erkranken Frauen, die Trägerinnen des High-Risk-HPV-Typs sind und mehr als sieben Schwangerschaften hinter sich haben, viermal so häufig am Zervixkarzinom, wie Frauen, welche noch keine Schwangerschaft erlebt haben. Ob die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Pille) das Risiko erhöht, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Langzeiteinnahmen der Pille von mindestens zwölf Monaten stellen laut Franco ein Risiko dar (*Franco et al., 2001*). Dabei ist unklar, ob die Einnahme selbst der ursächliche Faktor ist, oder aber die erhöhte sexuelle Aktivität der Pillen-Einnehmerinnen. Große Mengen an Vitamin C und Vitamin E sollen das Risiko minimieren an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken (*Herrero et al., 1991; Verreault et al., 1989*). Auch große Mengen an Beta-Carotin sollen vor allem das Risiko minimieren, am squamösen Zellkarzinom zu erkranken. Des Weiteren wurde eine regelmäßige Ernährung von dunkelgrünem und gelben Gemüse sowie von Säften als vorteilhaft beschrieben (*Verreault et al., 1989*).

Frauen mit geringem sozioökonomischem Status erkranken eher. Die Frauen gehen weniger zu Kontrolluntersuchungen, haben zudem oft mehrere Geschlechtspartner, sind allgemein weniger aufgeklärt und leiden eventuell auch an anderen STD welche Kovariablen darstellen.

Laut einer Studie aus Taiwan von 2004 soll die genetische Empfänglichkeit für Zervixkarzinome mit bestimmten genetischen Faktoren assoziiert sein. SNP (single-nucleotide-polymorphism) Marker und Mikrosatelliten sollten als solche genetischen Faktoren fungieren und verwickelt sein in die Umwandlung von einer Präkanzerose in ein Zervixkarzinom (*Horng et al., 2004*).

Analysen haben gezeigt, dass 15-20% der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom mindestens eine erstgradig Verwandte mit malignen Erkrankungen auf jeder Seite aufweisen (*Fischer et al., 2001*). Nach dem aktuellen Erkenntnisstand spielen genetische Faktoren jedoch eine untergeordnete Rolle.

Patienten, mit geschwächtem Immunsystem, vor allem HIV-infizierte Personen, sowie alle weiteren immunsupprimierten Patienten sind besonders anfällig. In einer Studie (über 4 Jahre) von Petry (*Petry et al. 1996*), wurden 158 Frauen mit HIV-Infektion auf eine Läsion untersucht. Bei 48 Frauen wurden Läsionen gefunden und es wurde festgestellt, dass durch die Einnahme von Immunsuppressiva die Genese von HPV-assoziierten Neoplasien deutlich vermindert war.

2.2.8 Diagnostik

Diagnostik von HPV allgemein: Den HPV kann man mit Hilfe mehrerer Methoden mittels eines Zervixabstrichs feststellen. Auf die verschiedenen Methoden wird in Abschnitt 3.2.1 noch weiter eingegangen.

Diagnostik von zervikalen intraepithelialen Neoplasien: Entdeckt werden zervikale intraepitheliale Neoplasien meist bei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, da fast immer eine klinische Symptomatik fehlt. Folgende Verfahren dienen zum **Screening:** die Zytodiagnostik, die Kolposkopie, histologische Befunde, molekulare Biomarker und die HPV-Diagnostik (mittels Hybridisierung oder Polymerase Chain Reaktion (PCR)). Bei der **Zytodiagnostik** können durch einen Abstrich von der Portiooberfläche und dem angrenzenden Zervixkanal Atypien oder Dysplasien des Epithels nachgewiesen werden, welche durch die gesteigerte Proliferation des Epithels entstanden sind. Das Probenmaterial wird mit Hilfe eines Watteträgers, eines Holzspatels (Szalay-Spatel) oder bei engem äußeren Muttermund mit einer sog. Zervixbürste (Cytobrush, Cervixbrush) entnommen, anschließend eingefärbt und unter dem Mikroskop untersucht (*Hillemanns et al., 2007*).

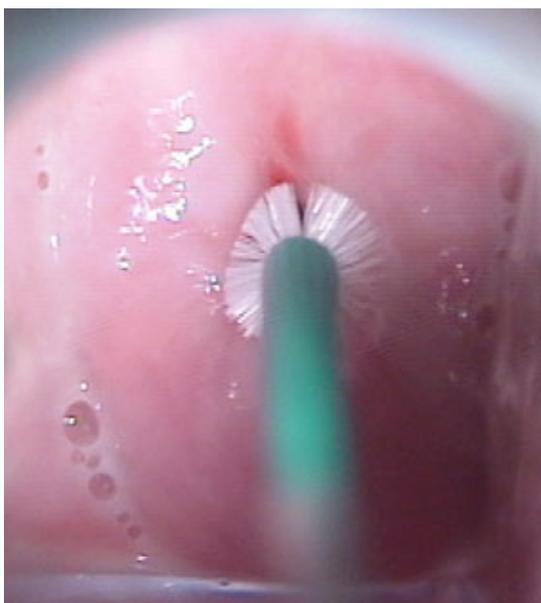


Bild 3: Pap-Test mittels Zervixbürste

Durch Papanicolaous Veröffentlichung „Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear“ 1943 wurde die Zytologie revolutioniert. 1971 wurde in Deutschland die zytologische Krebsfrüherkennung gesetzlich eingeführt und von den Krankenkassen finanziert. Seit 1982 hat jede Frau ab dem 20. Lebensjahr ein Anrecht auf einen jährlichen Pap-Abstrich (zytologischen Abstrich).

Die Früherkennungsuntersuchung ist freiwillig und wird von weniger als 50% der Frauen genutzt und wurde als Serienuntersuchung konzipiert, d.h. nur die regelmäßige, jährliche Teilnahme an der Untersuchung bringt Genauigkeit und Sicherheit für die Frauen. Die **Kolposkopie** ist zur differenzialdiagnostischen Abklärung zervikaler Neoplasien als Standardverfahren bekannt. Sie sollte vor allem bei Befundpersistenz von Pap II und HPV positivem Ergebnis durchgeführt werden (*Hillemann, et al. 2007*).

Das Kolposkop wurde 1925 von Hans Hinselmann aus einem Leitz-Mikroskop entwickelt. Die Ektozervix und das äußere Drittel des Endozervixkanals können mit diesem binokulären Vergrößerungsinstrument (40fache Vergrößerung) als dreidimensionales Bild dargestellt werden.

Essentiell für die Darstellung der Epithelveränderungen ist die Applikation von 3-5%iger Essigsäure und 3%iger Schiller-Jodlösung. Durch die Essigsäure wird beim Vorliegen einer CIN eine weißliche Verfärbung erzielt. Auch das normalerweise flache, subepitheliale Kapillarnetz wird dichter, richtet sich vertikal aus und liegt näher unter der Oberfläche (*Stafl und Mattingly 1973*). Diese kolposkopisch erkennbaren Muster dienen als Indikator, ob ein invasives oder nicht invasives Karzinom vorliegt.

Die kolposkopische Nomenklatur richtet sich nach der Einteilung der Klassifikation von Rom 1990 und wurde 2003 modifiziert (*Walker P, et al., 2003*). Mittels Schiller-Jodlösung kann der unterschiedliche Glykogengehalt und somit das Ausmaß der ektozervikalen Läsion gezeigt werden. Viele Gynäkologen beherrschen diese Technik leider nicht ausreichend und die Patientinnen sind auf gesonderte Sprechstunden angewiesen (*Kühn, 2003*).

Die histologische Diagnostik bildet den letzten diagnostischen Pfeiler. Mittels einer kolposkopisch gewonnenen Biopsie aus dem äußeren Muttermund kann dann der Schweregrad der CIN festgestellt werden.

Internationale kolposkopische Terminologie 2003

I

normale Befunde

- originäres Plattenepithel
- originäres Zylinderepithel
- Transformationszone

II

abnormale Befunde

- essigweißes Epithel
- Mosaik
- Punktierung
- jodnegativ
- atypische Gefäße

III

auf invasive Karzinome suspekta Befunde

IV

nicht beurteilbare Befunde

z. B. Transformationszone nicht einsehbar

V

verschiedene Befunde

- Kondylome
- Hyperkeratose
- Erosion
- Entzündung
- Dezidualisierung
- Polypen

Tab. 4: International terminology of Colposcopy. Walker et al. (2003)

2.2.9 Therapie

Therapie bei CIN I-III: Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad, Ausdehnung und Lokalisation der Läsion. Bei einer **CIN I** Läsion sollte in erster Linie eine konservative, abwartende Behandlung angestrebt werden (*Richart and Wright 1993, Kirby et al. 1992*). Der Verlauf ist aber individuell sehr unterschiedlich, daher sind regelmäßige Kontrollen (zytologisch, kolposkopisch und bioptisch-histologisch) indiziert. Bei **CIN II** und **CIN III** wird hingegen immer eine operative/chirurgische Sanierung angestrebt. Präkanzerosen können destruierend und exzidierend behandelt werden. Zu den destruierenden Verfahren werden die Laservaporisation und die Elektrokauterisierung gezählt. Exzidierende Verfahren sind Konisation mittels Laser, elektrischer Schlinge und Messer, die endozervikale Kürettage und die Hysterektomie (Gebärmutterentfernung). Vor allem bei Verdacht auf Invasion, sollten exzidierende Verfahren indiziert sein (*Hillemanns 2007*).

Persistiert ein **CIN I** Befund über 1 Jahr, so wird heute zu einer Laservaporisation/Schlingenkonisation geraten (destruierendes Verfahren) (*Beckmann, 2004; Hillemanns 2007*). Liegt ein **CIN III** Befund vor oder eine Persistenz über 1 Jahr von **CIN II** ist eine Schlingenkonisation indiziert (wenn nur die Ektozervix befallen ist). PAP IV oder PAP V Diagnosen sollten auf jeden Fall mittels Kolposkopie, Biopsie und ggf. einer Konisation ein invasives Karzinom ausschließen.

Therapie bei VIN und VAIN: Die Inzidenz der **VIN** als Präkanzerose des Vulvakarzinoms hat sich in den letzten Jahren verdoppelt und liegt bei 7-10/100 000 Frauen (*Hillemanns, 2007*). 50-60% der **VIN III** Läsionen sind HPV-assoziiert und 70% treten multifokal auf (*Ackermann et al., 2003*). Die Therapie sollte bei Frauen über 70 Jahre radikaler erfolgen, als bei jüngeren. Es wird eine Exzision bis hin zur Vulvektomie empfohlen. Bei Frauen unter 70 Jahre wird eher eine Laserevaporisation oder eine einfache Exzision bevorzugt. Bei vorliegender **VAIN** stehen destruierende und exzidierende Verfahren (bis zur Kolpektomie) zur Verfügung. Die Inzidenz der **VAIN** liegt allerdings nur bei 0,2/100.000 Frauen pro Jahr.

Therapie von Condylomata acuminata: Es stehen zwei Möglichkeiten der Therapie zur Verfügung: die lokale, medikamentöse Therapie und die operative Therapie (Exzision oder Ablation der Warzen). Je nach Lokalisation und Schweregrad kann die medikamentöse Behandlung zu Hause oder beim Arzt indiziert sein. Zur Selbsttherapie stehen folgende Mittel zur Verfügung: Podophyllotoxin (Wartec® 0,15%-Creme), Imiquimod-Creme (Aldara® 5%-Creme), Interferon-β-Gel (0,1 Mio IE/g). Hingegen sollten folgende Therapien nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen: Trichloressigsäure (unter 85%-Lsg.), Kryotherapie, Elektrochirurgie/Laser, Scherenschlag/Kürettage. Bei der chirurgischen Behandlung viraler Erkrankungen kann es zu Rezidiven kommen, da evtl. unsichtbare Läsionen nicht entfernt worden sind.

Bislang liegen keine größeren, randomisierten Studien zu Therapieversuchen mit Imiquimod, Viscum album und Interferon vor (*Bosch et al., 2001*). Eine direkte antivirale Therapie ist derzeit leider noch nicht möglich.

2.2.10 Impfung

1984 hatte zur Hausen bereits die Idee einer Impfstoffentwicklung, jedoch ist erst im Oktober 2006 der erste Impfstoff in Deutschland auf dem Markt zugelassen worden. Der Wirkstoff der Vakzine besteht aus gentechnologisch, rekombinant hergestellten Virosomen.

Man nennt diese auch Virus Like Particles (VLP) oder leere Viruspartikel, da sie nur aus dem Kapsidprotein L1 der entsprechenden HPV-Typen bestehen. Sie präsentieren die intakte fast vollständige Virusoberfläche, sind dadurch hochimmunogen, beinhalten aber keinerlei genetisches Material der Humanen Papilloma Viren. Antikörper erkennen dann diese Virusoberfläche und verhindern die Infektion mit dem Virus.

Momentan sind zwei Impfstoffe auf dem Markt. **Cervarix®** von GlaxoSmithKline ist ein bivalenter Impfstoff; d.h, er enthält VLP von HPV Typ 16 und 18, sowie ein Adjuvans AS04 (Aluminiumhydroxid plus 3-deacyliertem Monophosphoryl Lipid A (MPL)). Durch das Adjuvans werden besonders hohe und anhaltende Antikörpertiter induziert, was vor allem auf die Verhinderung des Zervixkarzinoms abzielt. Des Weiteren wurde für Cervarix® nachgewiesen, dass es eine Kreuzprotektion zu HPV-Typ 45 und HPV-Typ 31 gibt (*Schneider und Kaufmann, 2007*). Der zweite Impfstoff heißt **Gardasil®** von der Firma Sanofi Pasteur MSD/Merck. Er enthält VLP von HPV-Typ 16, 18, 6 und 11 und ist somit quadrivalent. Gardasil® bietet einen zusätzlichen Schutz gegen Genitalwarzen. Alle bisher durchgeführten Studien zeigen eine hervorragende Immunogenität mit 100% Serokonversion bei allen Vakzinierten. Die durch die Impfung resultierenden Antikörpertiter liegen ca. 100fach über denen nach einer natürlichen Infektion. Natürliche Serumtitere sind allerdings nur bei 60% der Infizierten induziert und sind nicht mit einem sicheren Schutz vor einer Reinfektion assoziiert (*Schneider und Kaufmann, 2007*). Daten von *Block et al. (2006)* zeigen, dass die Impfung von 10-15 jährigen Mädchen und Jungen mit Gardasil® zu starken Titern HPV-typspezifischer neutralisierender Antikörper bei beiden Geschlechtern führt. Das bedeutet, die Impfung kann auch gegen Genitoanalwarzen und vor einem Penis- oder Analkarzinom schützen. Sollte sich die Impfung bei Männern in derzeit durchgeführten Studien als wirksam erweisen, könnte die Impfung in Zukunft die Wirksamkeit der HPV-Impfung im Allgemeinen durch die sog. „Herdenimmunität“ maximieren (*Garnett, 2005*). Eine Studie über junge Studentinnen konnte zeigen, dass bereits 2 Tage nach dem ersten Geschlechtsverkehr mehr als die Hälfte der jungen Frauen eine HPV-Infektion der Zervix erworben hatten (*Winer et al., 2003*).

Gardasil® erhielt am 27.06.2006 eine positive Bewertung vom Comitee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dem wissenschaftlichen Gremium der europäischen Zulassungsbehörde EMEA und wurde damit auf dem europäischen Markt zugelassen. Im Juni 2006, nur 3 Wochen nach der Zulassung in den USA empfahl die US-Gesundheitsbehörde die Routineimpfung 11-12 jähriger Kinder. Die Impfpflicht für 11-12 jährige Mädchen wurde nur im Staat Michigan eingeführt (*Colgrave, 2006*).

In Deutschland werden die Impfkosten mittlerweile von fast allen Krankenkassen übernommen. Allerdings ist Voraussetzung, dass die Mädchen bzw. jungen Frauen zwischen 9-26 Jahre alt sein müssen.

Der Kanton Zürich (Schweiz) plant die Einführung der HPV-Impfung für Mädchen im Schulalter und bis 2012 auch für junge Frauen bis 19 Jahre. Die Arbeiten im Kanton Zürich laufen parallel zu den Preisverhandlungen, welche die Schweizerische Konferenz der Gesundheitsdirektion mit dem Hersteller des Impfstoffes führt. Des Weiteren klärt die Züricher Ärztesgesellschaft mit den Krankenkassen die Bedingungen für die Kostenübernahme in die Grundversicherung ab (*Tagesanzeiger, 2007*).

Schneider et al. empfiehlt eine Impfung zwischen 9-14 Jahren, um einen sicheren und lang anhaltenden Schutz im Lebensabschnitt der höchsten Infektionsgefahr zu erreichen. Die Impfung erfolgt intramuskulär, meistens in den Oberarm. Geimpft wird zum Zeitpunkt 0, nach 1 bzw. 2 Monaten und nach 6 Monaten und die Kosten liegen derzeit bei 155 Euro pro Injektion. Die Verträglichkeit des Impfstoffes wird allgemein als gut angegeben. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Impfung in 91,6% der Fälle eine Neuinfektion verhindert und in 100% der Fälle eine Entstehung einer CIN verhindert werden konnte (in einem Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren) (*Harber et al, 2006; Schneider, 2007*). Zusammengefasst kann die prophylaktische Impfung gegen HPV als ein großer Erfolg angesehen werden.

2.2.11 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Weltweit gibt es 471.000 Neuerkrankungen und 215.000 Todesfälle, 80% entfallen auf die Entwicklungsländer (*Fischer et al. 2001*). Bei Diagnosestellung liegt das mittlere Alter der Frauen bei 52,2 Jahren. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms variiert weltweit zwischen 5 (Spanien) und 45 (Kolumbien) pro 100.000 Frauen im Jahr (*Beckmann, 2004*). In Deutschland liegen Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms (an dritter Stelle) höher als in anderen europäischen Ländern (*Klug et al., 2007; Klug und Blettner, 2003*).

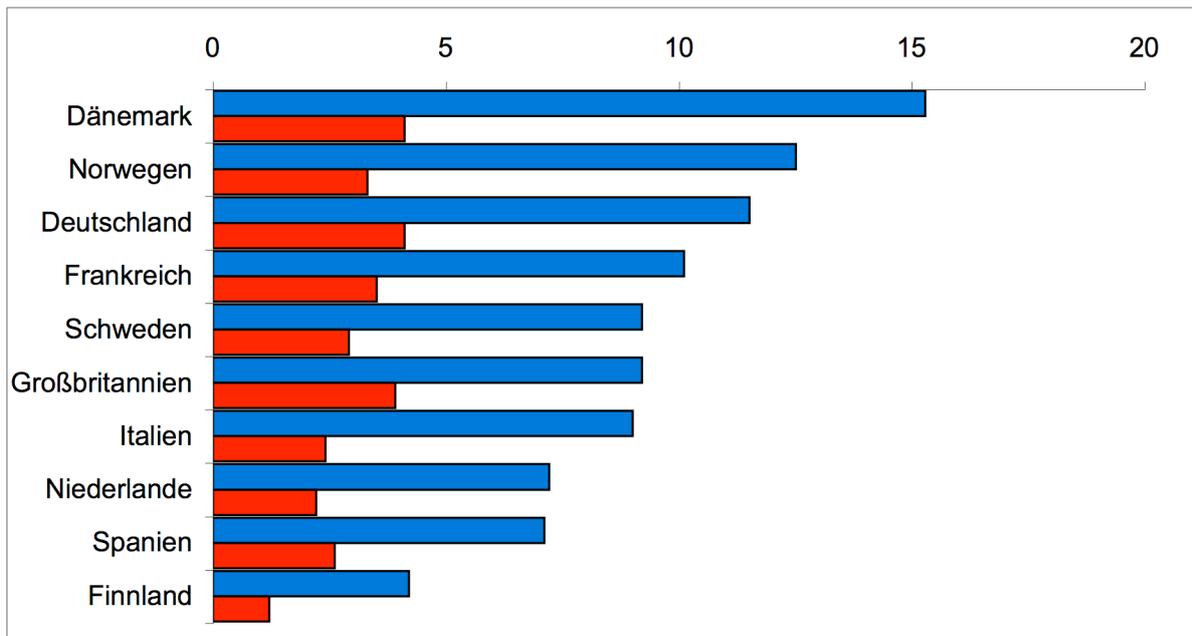


Bild 4: Mortalität (rot) und Inzidenz (blau) des Zervixkarzinoms in Europa pro 100.000 Frauen. (Globocon 2000 Software, IARC, Lyon, France. Entnommen aus Klug und Blettner 2003).

Weltweit ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor bei Frauen. Es repräsentiert 10% an allen Krebserkrankungen bei Frauen wovon ca. 70% durch HPV-Typ 16 und HPV-Typ 18 verursacht werden (*Lowy, 2006; Hillemanns et al., 2007*). Die Häufigkeit an CIN III oder dem Zervixkarzinom zu erkranken wird in Deutschland mit 2-3% angegeben (*Petry et al., 2003; Bosch et al., 2002*). Die Inzidenz des Zervixkarzinoms schwankte in Deutschland 1997 zwischen 12/100.000 im Saarland und 13,6/100.000 in Ostdeutschland (*Krebsregister Saarland, 2000; Krebsregister Berlin, Brandenburg, Mecklenburg- Vorpommern, Sachsen- Anhalt, Sachsen und Thüringen, 2001*). Das Krebsregister des Robert Koch Instituts gibt eine Erkrankungsrate von 6500 Frauen pro Jahr in Deutschland an. Dies entspricht demnach einem Anteil von 3,2% an allen Krebserkrankungen und 1,8% an allen Krebssterbefällen bei Frauen (*Robert-Koch-Institut, 2008*). Von 1991-2004 ist die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland von 20,5 auf 15,6/100.000 zurückgegangen sowie die Mortalität von 7,8 auf 6,1 abgefallen. Die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen liegt allerdings um das 100fache höher (*Beckmann, 2004*). Laut Angaben des Robert Koch Instituts liegt die für Deutschland geschätzte Erkrankungsrate im EU-Vergleich 2006 auf einem mittleren Rang. Osteuropa und Dänemark zeigen höhere Erkrankungsraten, Finnland dagegen zeigt die niedrigste Erkrankungsrate.

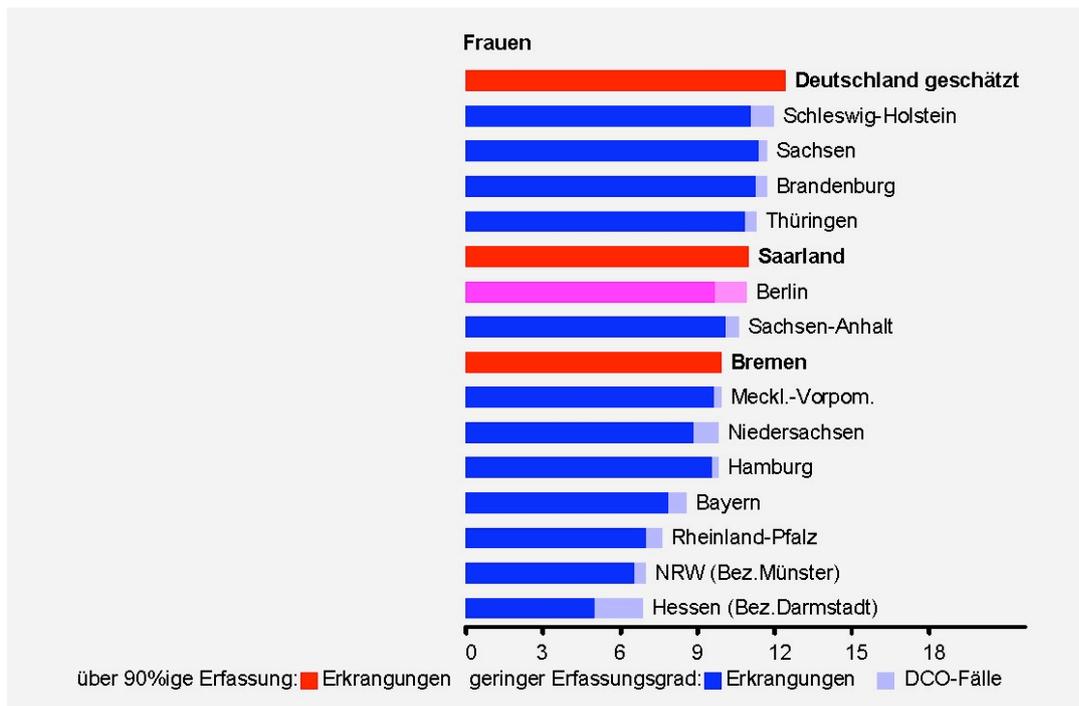


Bild 5: Erfasste altersstandardisierte Inzidenz in den Regionen Deutschlands 2003-2004. Neuerkrankungen pro 100.000 (Europastandard) (Robert Koch Institut, 2008).

Durch das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm, das die Diagnose von Vorstufen des Zervixkarzinoms ermöglicht, sind die Sterberaten in den letzten Jahren immer weiter zurückgegangen. Wenn jedoch ein invasives Karzinom vorliegt, sind die Überlebenseaussichten nach wie vor unverändert bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 67% (Robert Koch Institut, 2008).

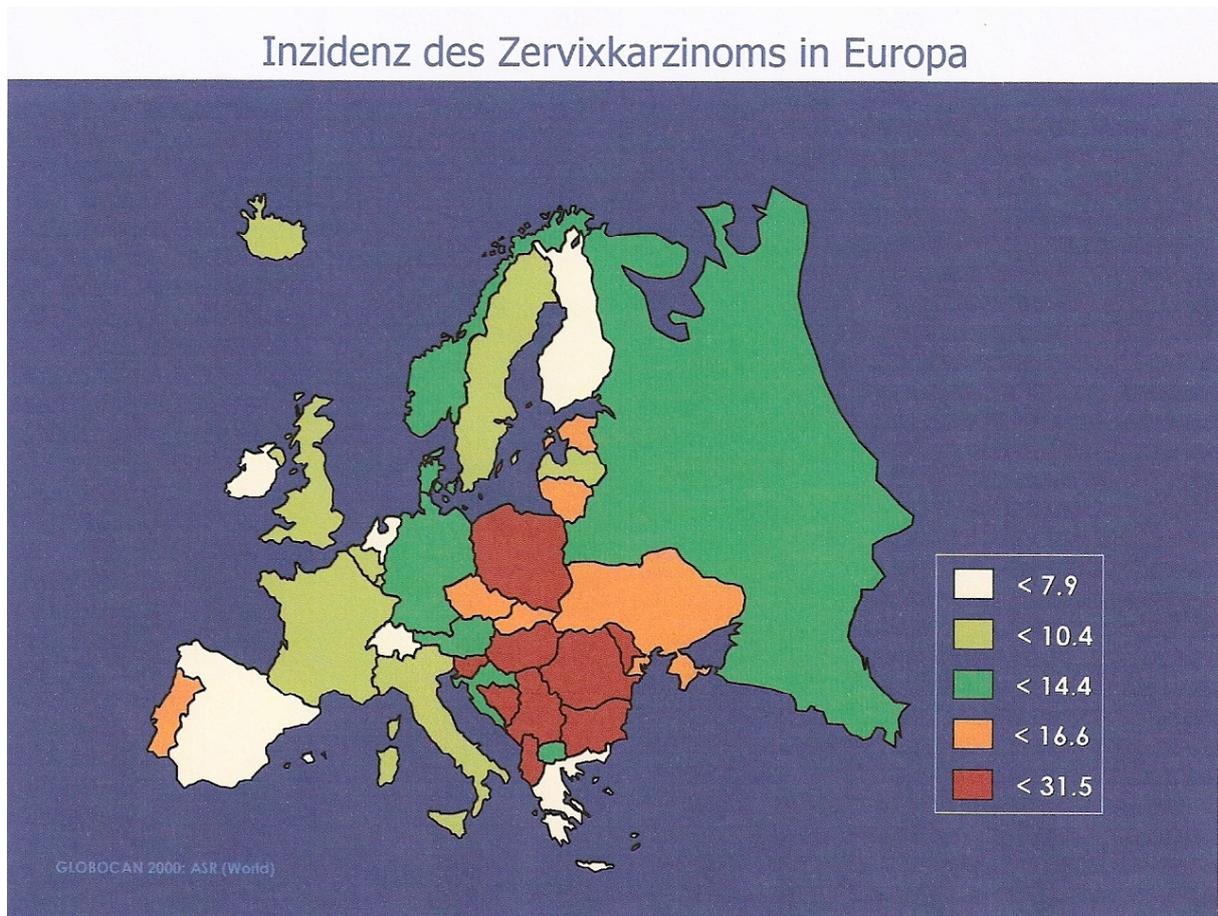


Bild 6: Inzidenz des Zervixkarzinoms in Europa (Iftner, 2006)

2.2.12 Epidemiologie HPV

Die Durchseuchungsrate von HPV beträgt zwischen 60-80% aller Frauen, von diesen entwickeln ca. 10 % eine persistierende Infektion (Mallmann, 2006).

Eine neue Studie von de Sanjose et al., zeigt eine HPV Prävalenz bei Frauen mit normaler Zytologie von 10,4% weltweit. Afrika lag mit 22,1% an erster Stelle, gefolgt von Zentralamerika und Mexiko (20.4%), Nordamerika (11.3%), Europa (8,1%) und Asien mit 8 %. In allen Ländern lag die höchste Prävalenz bei Frauen unter 35 Jahren. Nach Schätzungen tragen weltweit 291 Millionen Frauen HPV-DNA in sich, von denen 32% mit HPV 16 oder 18 infiziert sind (de Sanjosè et al., 2007).

In Deutschland werden pro Jahr bei ca. 300.000 Frauen im Pap-Abstrich High-Risk-HPV bedingte Präkanzerosen diagnostiziert (Klug und Blettner, 2003).

Die Wahrscheinlichkeit für Frauen sich mit HPV zu infizieren ist sehr hoch. Eine ältere Studie aus den USA besagt, dass 50% aller Frauen einmal im Leben Kontakt mit HPV haben (Burk et al., 1996).

Viele Menschen zeigen klinisch keine relevanten Veränderungen, in Europa wird die Rate mit 16-33 Mio. Menschen pro Jahr angegeben (*Hillemanns et al. 2007*). 94% aller betroffenen Frauen, haben am Ende des dritten Lebensjahrzehnts die HPV-Infektion mit eigener Immunkraft überwunden (*Petry et al., 2003*).

Deutsche Studien zeigen eine Prävalenz einer HPV-Infektion von 6,4-7,9% (*Petry et al., 2003; Bosch et al., 2002*).

Deutsche Studien zeigen eine Prävalenz für High-Risk-HPV bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr von ca. 4-6% (*Klug et al., 2007; Petry et al., 2003; Schneider et al., 2000*).

3-6% der High-Risk-HPV-Infektionen progredieren im Verlauf von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom (*Schneider et al., 2002*).

Eine Studie von *Klug et al. 2007*, untersuchte von Dezember 1998 bis Dezember 2000 ein Patientinnenkollektiv aus *Hannover* und *Tübingen* von 8101 Frauen. Die Frauen waren alle über 30 Jahre alt und kamen selbständig zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU), welche vom jeweiligen Gynäkologen mittels Zervixabstrich (PAP) und HC2 (hybrid capture 2) durchgeführt wurde. Die Prävalenz eines positiven Tests auf High-Risk-HPV mittels HC2 lag bei 6,4%. Die Prävalenz mittels PGMY09/11 PCR bei 4,3%. Es wurden 32 verschiedene HPV Typen mittels PGMY09/11 PCR gefunden. HPV-Typ: 16, 31, 52, 51, 18 und 45 waren die häufigsten Typen. Bei Frauen mit histologisch bestätigten High-Risk-Läsionen waren folgende Typen dominant: 16, 45, 58, 18, 31, 33 und 52. In beiden Städten zeigte sich, dass die Mehrzahl der Frauen mit einer CIN zwischen 30-39 Jahren alt waren (69,7% in Hannover und 75,8% in Tübingen). Verglichen mit einer Schwedischen Studie, wo eine Altersgruppe von 32-38 Jahren die höchste Prävalenz für HPV-Typ 16 und 18 aufzeigte, ist das Ergebnis nahezu identisch (*Forsslund et al., 2002*). Im Gegensatz dazu zeigen ältere Studien aus Lateinamerika und Afrika höhere Raten, und andere HPV-Typen wie Typ 58 scheinen viel häufiger vorzukommen (*Thomas et al., 2004; Herrero et al., 2005*).

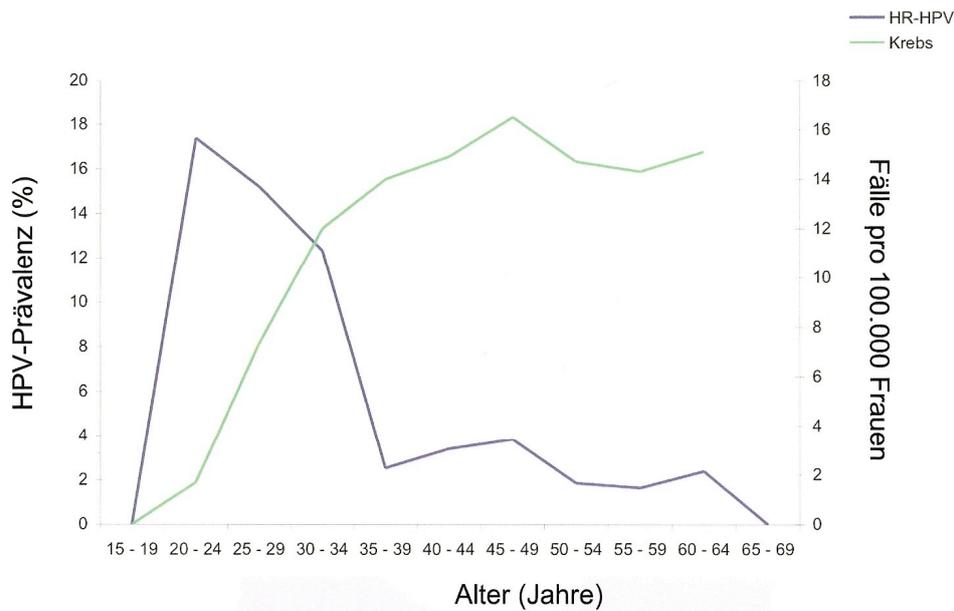


Bild 7: HPV- Prävalenz und Zervixkarzinom (*Ries et al., 2000; Jacobs et al., 2000*)

2.3 Ziele und Fragestellung

Diese Arbeit untersucht die Häufigkeit des Nachweises von humanen Papillomaviren an einem Berliner Kollektiv. Zusätzlich wird die Häufigkeit des Auftretens eines HPV-Nachweises in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Darüber hinaus wird die Frage gestellt, inwieweit die zytologischen Zervixabstriche (PAP) mit einem positiven HPV-Nachweis korrelieren.

Zur Erfassung der Daten für die Beantwortung der aufgeführten Fragen, wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientinnen

In die Untersuchung wurden HPV-Befunde von 2445 Frauen eingeschlossen. Die Daten stammten alle aus einem Berliner Labor. Es lagen 2441 Daten von anonymisierten Patientinnen vor, welche auf High-Risk-HPV getestet worden sind und 2299, welche auf Low-Risk-HPV getestet worden sind. Bei 2287 Patientinnen wurde auf High-Risk- und Low-Risk-HPV getestet. Innerhalb eines Jahres (07/2006-07/2007) wurde untersucht, wie viele Patientinnen des Kollektivs ein positives HPV-Ergebnis zeigen. Miteinbezogen wurde die Altersverteilung. Das Lebensalter umfasste eine Spanne von 11 (geb.1996) bis 89 (geb. 1918) Jahren.

3.1.1 Datenerfassung

Die Daten der Testergebnisse stammen aus folgendem Berliner Labor:

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70
10437 Berlin

Die Daten bzw. die Befunde der Patientinnen wurden mittels der Datenbank des Labors erfasst und in eine Excel Tabelle (Microsoft Office Excel 2003) übertragen. Jeder Patient hatte nur eine Labornummer, so dass die Daten anonym ausgewertet worden sind. Des Weiteren wurde das Geburtsdatum, der behandelnde Arzt mit Adresse, das Testergebnis (HPV+/ HPV-) und falls vorhanden zytologische Abstrichergebnisse (PAP I-V) tabellarisch geordnet.

Die Daten wurden aus 52 gynäkologischen Praxen in Berlin erhoben.

Hierbei wurden 625 positive HPV-Ergebnisse um die zytologischen Ergebnisse ergänzt.

505 von diesen 625 Daten waren auswertbar und konnten ergänzt werden. Bei den negativen HPV-Ergebnissen waren die Fallzahlen zu gering um eine zytologische Auswertung zu ergänzen.

3.2 Methoden

Die Tests wurden bei allen untersuchten Frauen nach dem gleichen Prinzip durchgeführt.

3.2.1 HPV-Nachweisverfahren

Zum Nachweis von HPV-DNA, diente der Hybrid Capture 2® Test (hc2®) von Qiagen.

Die einzige von der FDA (Federal Drug Administration) zugelassene und für Europa CE-markierte Nachweismethode aus Flüssigkeitsmedien in der klinischen Routine ist der Hybrid Capture 2 HPV DNA assay (hc2®, Digene, Gaithersburg, USA) (*Carozzi F. et al., 2006; Sandri et al., 2006; Hillemanns et al., 2007*). Im April 2003 wurde dieser HC2 Test in Kombination mit dem Pap-Abstrich zur Verwendung in der Vorsorge bei Frauen ab 30 Jahren in den USA freigegeben. Der Test wurde von der Digene Corporation, welche heute eine Tochtergesellschaft der Qiagen N.V. ist, entwickelt. Qiagen ist der weltweit führende Anbieter innovativer Proben- und Testtechnologien und -produkte.



Bild 8: Zervixbürste mit welcher der HC2 Test an der Zervix entnommen wird. Foto von Nina Fauck, 2008

3.2.2 Testverfahren

Bei dem Verfahren werden zuerst die Proben-DNA der zu untersuchenden Frauen denaturiert und mit einem Cocktail verschiedener HPV-RNA Sonden inkubiert (mit NaOH zur Denaturierung). Die entsprechenden HPV-RNA-Sonden hybridisieren mit der einzelsträngigen DNA-Sequenz und die RNA/DNA-Hybride werden durch hierfür spezifische Antikörper an der Oberfläche der Capture-Mikrotiterplatte gebunden.

Anschließend wird der Komplex durch RNA/DNA-Hybrid spezifische Antikörper, an denen Alkalische Phosphatase-Moleküle gekoppelt sind, gebunden. Diese Enzyme katalysieren nach Substratzugabe eine chemolumineszente Reaktion und es kommt zur Emission von Licht. Nach Auswaschen der nicht gebundenen Komplexe wird das abgestrahlte Chemolumineszenzsignal als relative light units (RLUs) im Luminometer gemessen. Über die Intensität des emittierten Lichtes lässt sich feststellen, ob HPV-DNA in den Proben vorhanden war. Die Interpretation der Messungen erfolgt über den sogenannten Cut-off-Wert (CO).

Proben mit einem HPV-DNA-Gehalt von gleich oder mehr als 1pg/ml wurden positiv, von weniger als 1pg/ml negativ gewertet. Der Cut-off ist bei der FDA- Zulassung fixiert und entspricht etwa 5000 Kopien des HPV-Genoms (*Hillemanns et al, 2007*). Diese Untersuchung zeigt 13 HR-HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) und 5 LR-HPV-Typen (6, 11, 42, 43, 44) an und wird durch verschiedene RNA-Cocktails sichergestellt. Der Nachweis-Test dauert im Labor ca. vier Stunden.

Testverfahren mit Verwendung einer RNA-Sonde zur Erkennung von DNA-Zielen in fünf sequenziellen Phasen:



Bild 9: Technologie zur DNA-Erkennung. Entnommen aus: Der Hybrid Capture 2 HPV DNA-Test /Digene

3.2.3 Indikationen des Nachweisverfahrens

Zum momentanen Zeitpunkt gibt es nur wenige Indikationen einen HC2 test durchzuführen:

- bei Privatpatienten, die den Test in der Früherkennung zusätzlich wünschen (Kosten trägt die private Krankenkasse).
- bei gesetzlich versicherten Patientinnen, wenn bereits eine zytologisch nachgewiesene Zellveränderung besteht (Kosten trägt die gesetzliche Krankenkasse).
- bei gesetzlich versicherten Patientinnen nach vorausgegangener Therapie einer Krebsvorstufe (Triageindikationen) (Kosten trägt die gesetzliche Kasse).
- bei Patienten, die es auf eigenen Wunsch möchten (IGeL-Leistungen sind vom Patienten aus unterschiedlichen Motiven gewünschte individuelle Gesundheits-Leistungen, die die Krankenkasse nicht abdeckt.).

Ursprünglich sollte der HPV-Nachweis für folgende Indikationen eingesetzt werden (*Schneider et al., 2002*):

- Screening
- Triage bei PAP Gruppe II W
- Progressionsmarker bei PAP III D
- Rezidivmarker nach Konisation

Zur Abklärung von PAP II W oder PAP III, beim sekundären Screening, wird der HPV-Test zurzeit am häufigsten eingesetzt. Bei dieser Indikation bezahlen auch die gesetzlichen Krankenkassen den Test.

3.2.4 Datenauswertung und Statistik

Mittels Microsoft Office Excel 2003 wurden die Daten ausgewertet und vorsortiert. Die definitive Auszählung der Daten wurde per Hand gemacht.

Nach der Erstellung der Gesamtzahl an Patientinnen und der Anzahl der Low-Risk-HPV und High-Risk-HPV positiven Patientinnen, wurden die Patientinnen noch in altersdefinierte Gruppen eingeteilt. Soweit vorhanden wurden zytologische (PAP) Befunde miteinbezogen.

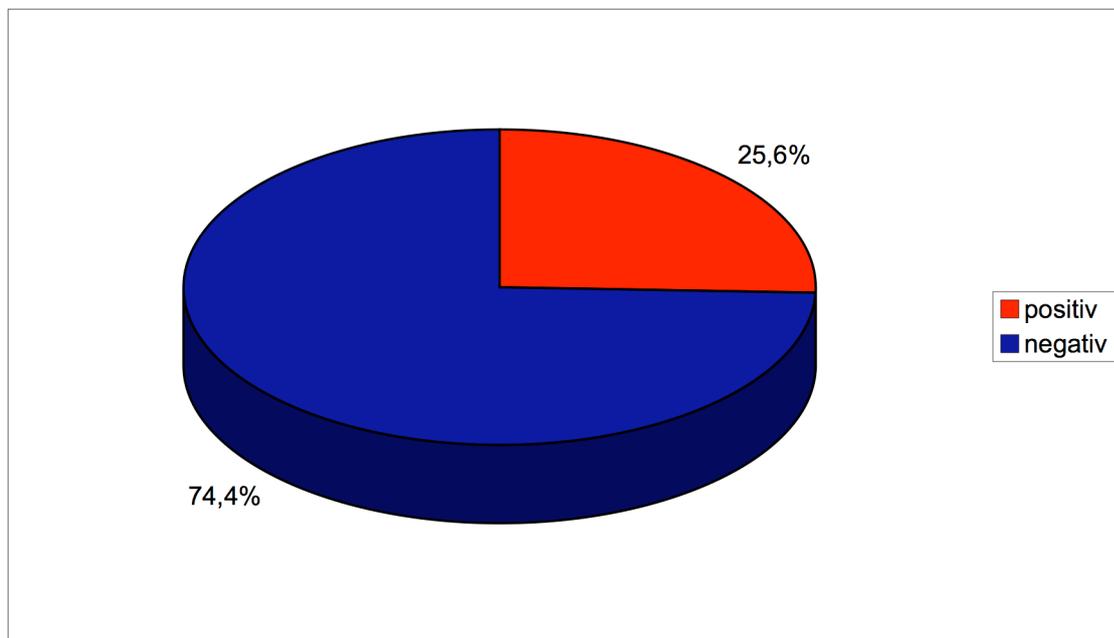
Auswertungen für deskriptive Statistiken wurden mit Microsoft Office Excel 2003 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Tabellen und Grafiken mit Microsoft Word dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Prävalenz des HPV-Nachweises des gesamten Kollektivs

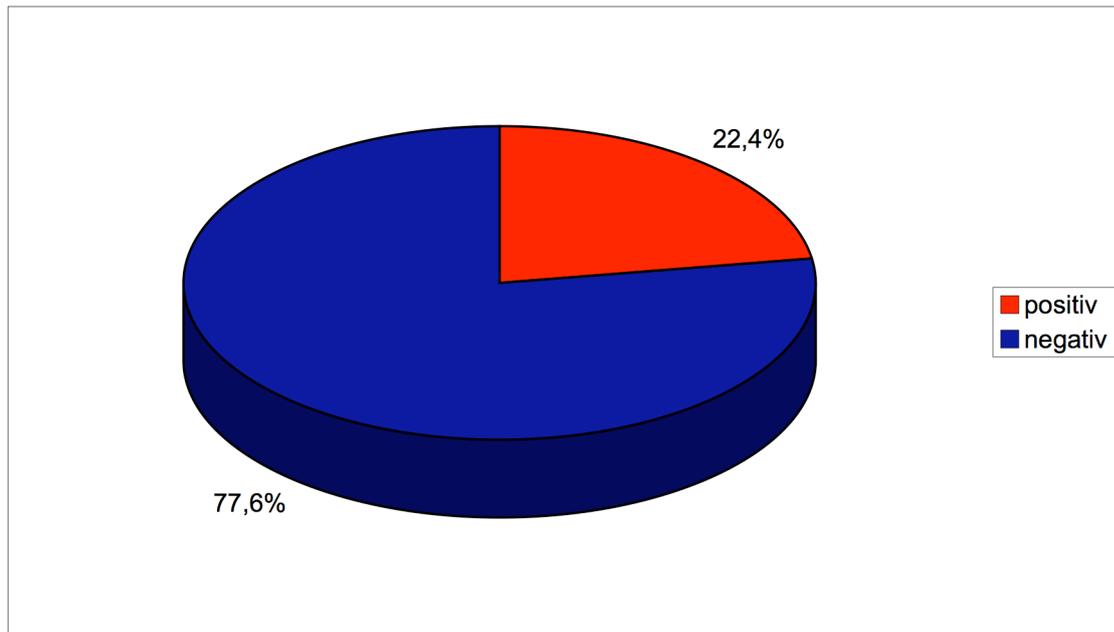
In dieser Studie wurden 2445 Frauen auf HPV getestet. Von diesen waren 625 (25,6%) Frauen positiv für HPV mittels Hybrid-Capture®-Verfahren. Die Abbildung gibt die Prävalenz in Prozent wieder. Der rote Bereich zeigt den Anteil der Frauen, welche positiv für HPV getestet wurden.



Tab.5: Prävalenz des HPV-Nachweises im gesamten Kollektiv (n=2445)

4.1.2 Prävalenz des High-Risk-HPV-Nachweises

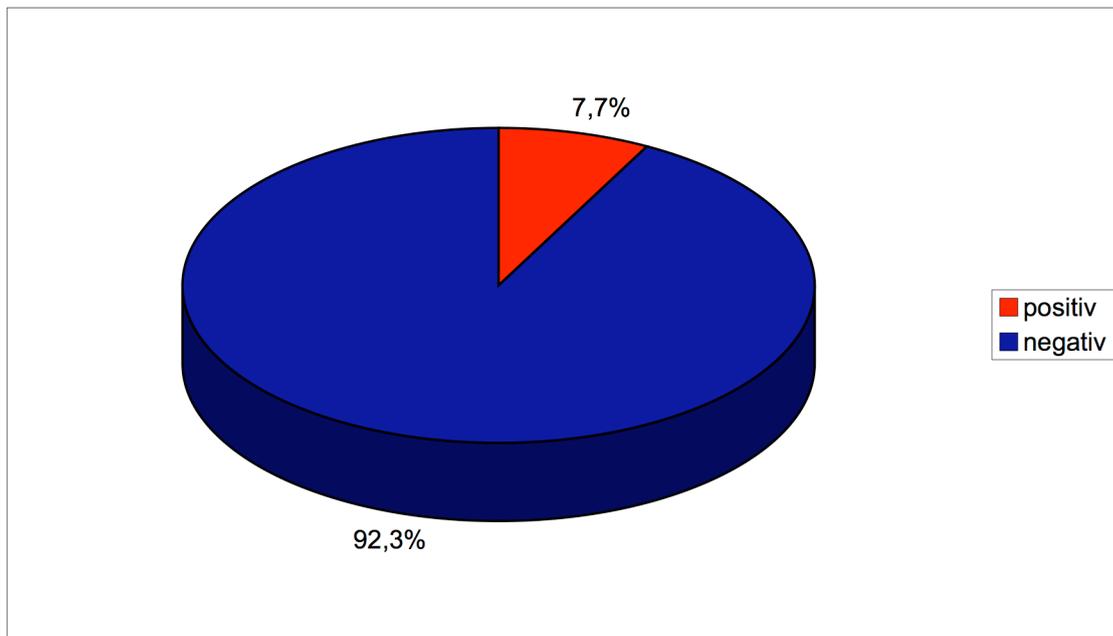
Insgesamt wurden 2441 Frauen auf High-Risk-HPV getestet. Vier Patientinnen wurden nur auf Low-Risk-HPV getestet und konnten nicht in die Gesamtzahl miteinbezogen werden ($2445-4=2441$). Insgesamt zeigten 546 Frauen ein positives Ergebnis. Das entspricht 22,4%. Die Abbildung gibt die Prävalenz in Prozent wieder. Der Anteil der auf High-Risk-HPV positiv getesteten Frauen ist rot.



Tab.6: Prävalenz des High-Risk-HPV-Nachweises (n=2441)

4.1.2 Prävalenz des Low-Risk-HPV-Nachweises

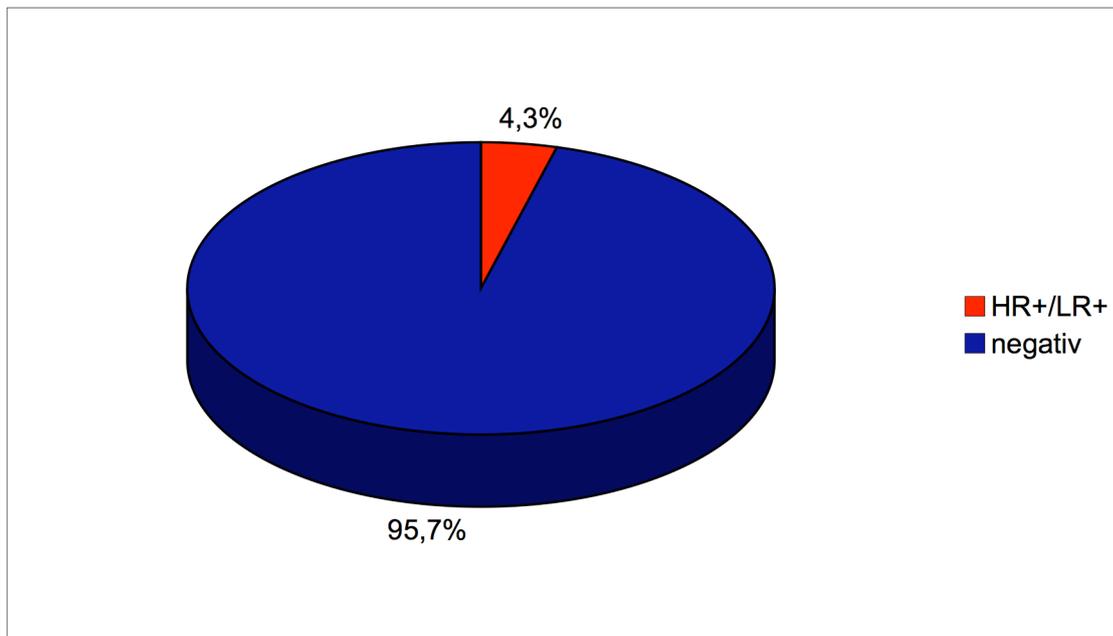
Auf Low-Risk-HPV wurden 2299 Frauen getestet. 146 Patientinnen wurden nicht auf Low-Risk-HPV getestet ($2445-146=2299$). 177 Frauen waren positiv für Low-Risk-HPV. Das entspricht 7,7%. Die Abbildung gibt die Prävalenz in Prozent wieder. Positive Ergebnisse wurden in rot dargestellt.



Tab. 7: Prävalenz des Low-Risk-HPV-Nachweises (n=2299)

4.1.3 Prävalenz des High-Risk- und Low-Risk-HPV-Nachweises

Doppeltgetestet wurden 2295 Patientinnen. 150 wurden nicht auf beide Typen getestet ($2445 - 150 = 2295$). 4,3% der Patientinnen zeigten sowohl auf High-Risk-HPV als auch auf Low-Risk-HPV ein positives Ergebnis. Die Abbildung zeigt die Prävalenz in Prozent. Positive Ergebnisse wurden in rot dargestellt.



Tab. 8: Prävalenz des High-Risk- und Low-Risk-HPV-Nachweises

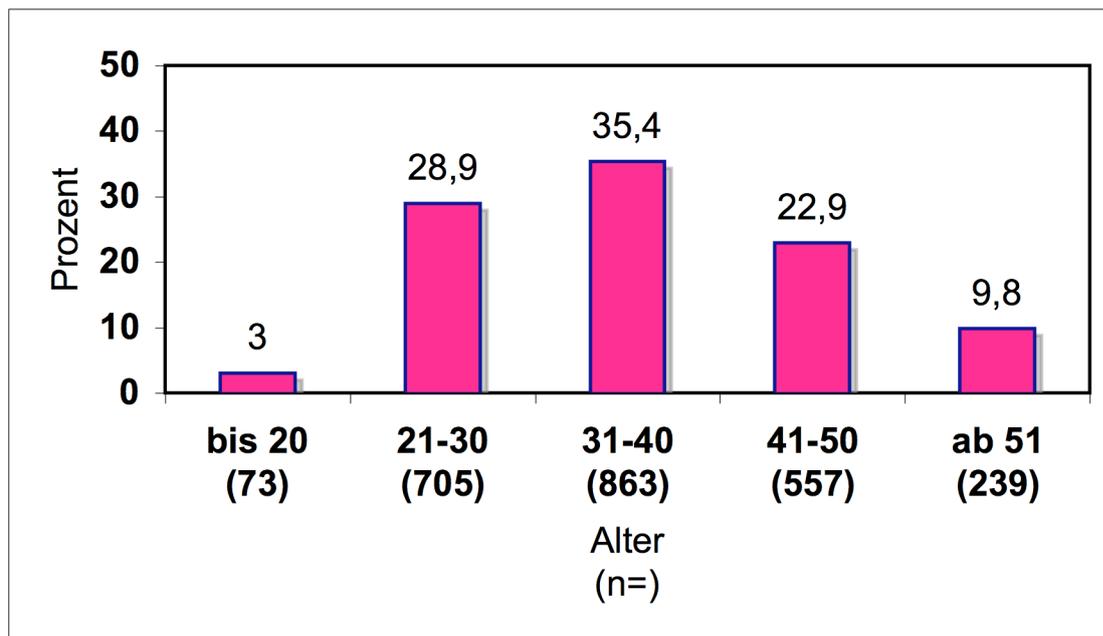
4.2 Altersverteilung

4.2.1 Jahrgänge insgesamt

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die jüngste Patientin, die an der Studie teilgenommen hat, 11 Jahre alt (geb. 25.01.1996) und die älteste war 89 Jahre alt (geb. 14.11.1918).

4.2.2 Durchschnittsalter der Patientinnen

Von den 2445 Patientinnendaten, die wir untersucht haben, war bei 8 Patientinnen kein Geburtsdatum angegeben. Diese acht wurden in der Altersverteilung nicht berücksichtigt. Insgesamt gab es somit 2437 Patientinnen, die in fünf Altersgruppen eingeteilt wurden. 35,4% der Patientinnen waren zwischen 31 und 40 Jahre alt. Selten gab es Patientinnen, die unter 20 Jahre alt waren (3%). Die Abbildung gibt die prozentuale Häufigkeit in Altersgruppen zu 10 Jahren wieder. In Klammern steht die Anzahl der Patientinnen.

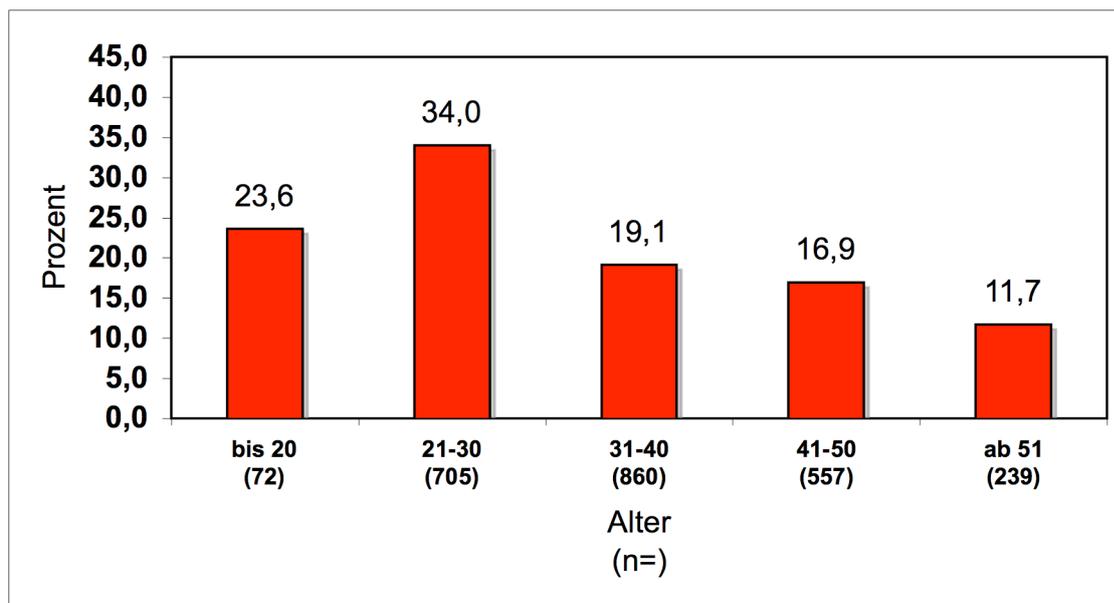


Tab. 9: Patientinnendurchschnittsalter im Gesamtkollektiv (n=2437)

4.2.3 Prävalenz der High-Risk-HPV-Nachweise verschiedener Jahrgänge

Es wurden 2433 Patientinnen auf High-Risk-HPV getestet. Wie schon weiter oben erwähnt wurden 4 nicht auf High-Risk-HPV getestet ($2437-4=2433$). Der Anteil der HPV-positiven Frauen war am höchsten bei den Frauen, welche zum Zeitpunkt der Studie zwischen 21 und 30 Jahre alt waren. Ältere Frauen ab 51 Jahren sind jene, die am wenigsten betroffen sind (11,7%). Auffallend ist, dass Frauen bis 20 Jahre einen geringeren Anteil an positiven Ergebnissen zeigten, als die Frauen, welche zwischen 21 und 30 Jahren alt waren. Hier muss man bedenken, dass die Anzahl der ausgewerteten Daten von Patientinnen, die der jüngeren Altersgruppe angehören, nur bei 72 lag, was verglichen zu 705 Patientinnen zwischen 21-30 Jahre, wesentlich weniger ist. Insgesamt kann man sagen, dass, je älter die Frauen sind, umso geringer ist der Anteil der High-Risk-HPV positiven Ergebnisse.

Die Abbildung gibt die prozentuale Häufigkeit in Altersgruppen zu 10 Jahren wieder. In Klammern steht die Anzahl der Patientinnen.

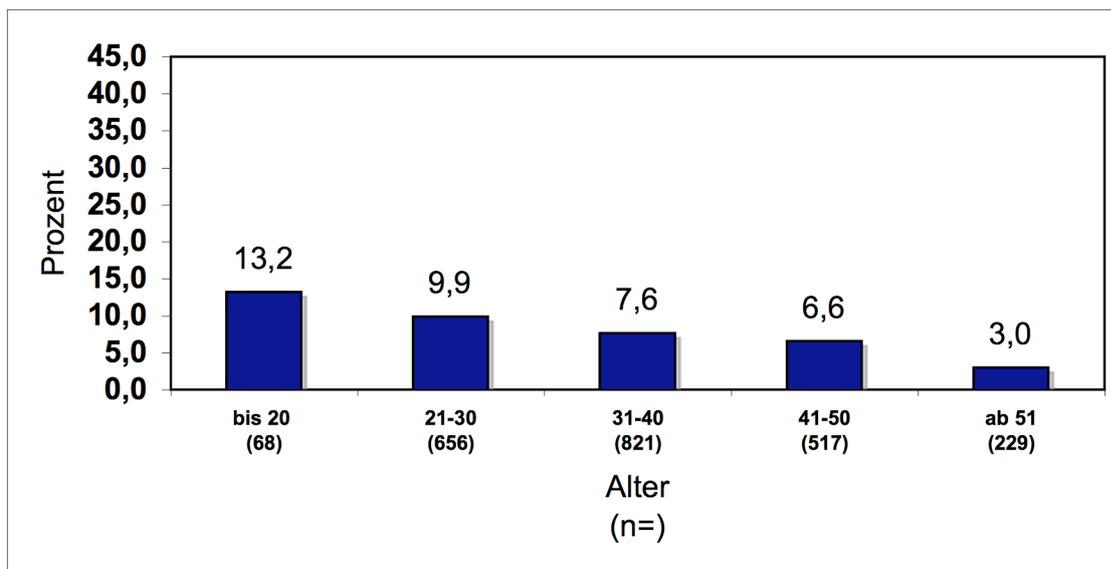


Tab.10: Altersverteilung der High-Risk-HPV positiven Frauen (n=2433)

4.2.3.1 Prävalenz des Low-Risk-HPV-Nachweises verschiedener Jahrgänge

Von den 2437 Frauen insgesamt, wurden 146 nicht auf Low-Risk-HPV getestet. Somit haben wir eine Gesamtanzahl von 2291 Frauen, die auf Low-Risk-HPV getestet worden sind. Die jüngsten Frauen zeigten die meisten Low-Risk-HPV Infektionen (13,2%). Auch hier kann man sagen, dass jüngere Frauen am häufigsten positive Ergebnisse aufzeigen.

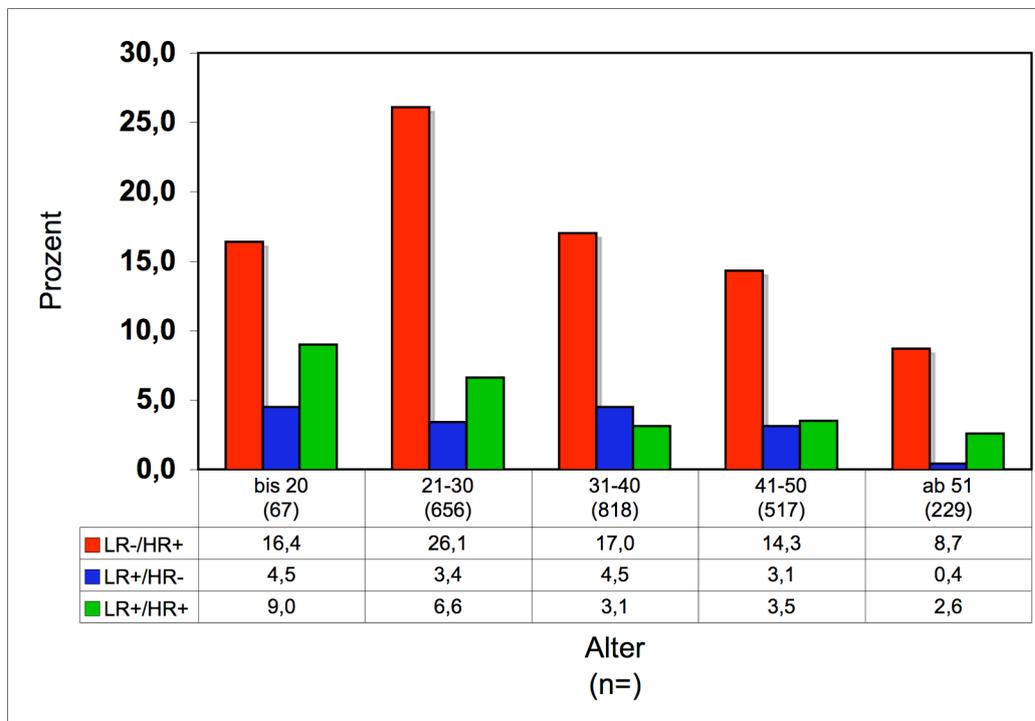
Die Abbildung gibt die prozentuale Häufigkeit in Altersgruppen zu 10 Jahren wieder. In Klammern steht die Anzahl der Patientinnen.



Tab. 11: Altersverteilung der Low-Risk-HPV positiven Frauen (n=2291)

4.2.4 Prävalenz des High-Risk- und Low-Risk-HPV-Nachweises

Auf High-Risk-HPV und Low-Risk-HPV wurden insgesamt 2287 Frauen getestet. 150 wurden nur auf einen Typen getestet ($2437-150=2287$). Es fällt auf, dass mit 26,1% die Frauen zwischen 21-30 Jahren diejenigen sind, die am häufigsten auf High-Risk-HPV positiv und Low-Risk-HPV negativ reagiert haben. Nur 6,6% dieser Altersgruppe reagierten auf High-Risk- und Low-Risk-HPV positiv. Allgemein fällt zudem auf, dass die ganz junge Gruppe von Frauen etwas weniger betroffen ist, als die zweit-jüngste Gruppe. Wieder hatten wir aber hier weniger Daten zur Auswertung. Bei den etwas älteren Frauen (31-40 jährige) lag diese doppelte Positivität nur noch bei 3,1% vor. Das bedeutet 50% niedriger als bei der Gruppe der etwas jüngeren Frauen. Die Kombination Low-Risk-HPV positiv und High-Risk-HPV negativ trat am wenigsten zum Vorschein. Frauen, die älter als 51 Jahre waren, zeigten hier zum Beispiel gar nicht mehr diese Kombination. In dieser Studie war die häufigste Kombination: High-Risk-HPV positiv und Low-Risk-HPV negativ bei Patientinnen, die zwischen 21-30 Jahre alt waren. Die Abbildung gibt die prozentuale Häufigkeit in Altersgruppen zu 10 Jahren wieder. In Klammern steht die Anzahl der Patientinnen. Die Legende soll die Übersicht vereinfachen und gibt die Kombination der beiden HPV-Typen wieder.



Tab.12: Altersverteilung der High-Risk-HPV und/oder Low-Risk-HPV positiven Frauen (n=2287)

4.3 Ergebnisse der Zytologie (Pap-Abstriche)

Von insgesamt 2445 Patientinnen lagen uns von 505 Patientinnen zytologische Abstrichergebnisse vor. Das entspricht 20,7%. 505 zytologische Befunde von den 625 HPV-Infizierten (HPV+) entsprechen 80,8%.

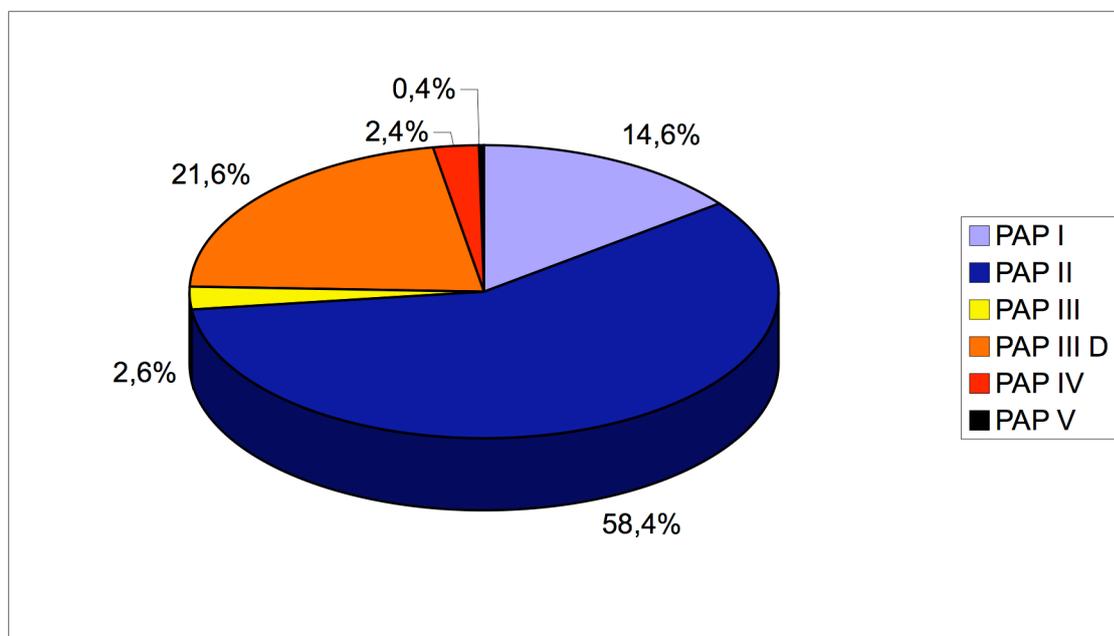
4.3.1 Anteil der Patientinnen mit HPV-Test und Zytologie.

Insgesamt waren 546 Patientinnen mittels Hybrid-Capture®-Verfahren für High-Risk-HPV positiv. Von 433 Patientinnen haben wir ein Abstrichergebnis (Pap) erhalten. Das entspricht einem Anteil von 79,3%. Auf Low-Risk-HPV haben 177 Patientinnen positiv reagiert. Davon konnten von 146 Patientinnen auch die zytologischen Abstrichergebnisse (Pap) ermittelt werden. Das entspricht einem Anteil von 82,5%.

4.3.2 Zytologische Befunde bei HPV-Infizierten insgesamt

Von insgesamt 505 HPV-Infizierten zeigten 58,4% ein Pap II Ergebnis, was als unauffällig angesehen wird. Bei 14,6% gab es ein normales Zellbild (Pap I). Pap III D zeigte sich bei 21,6% der Abstriche. Pap IV und V gab es bei insgesamt 2,8%.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen zytologischen Gruppen (PAP I-V).

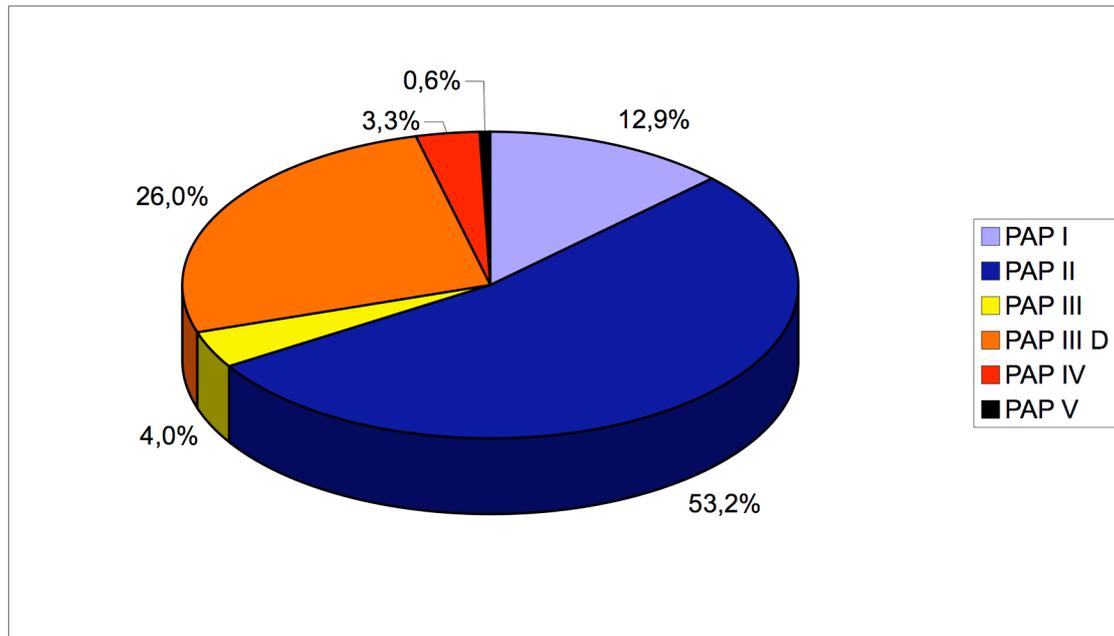


Tab.13: Zytologische Befunde (PAP) bei HPV-Infizierten insgesamt (n=505)

4.3.3 Zytologische Befunde der High-Risk-HPV positiven und Low-Risk-HPV negativen Frauen

Es lagen zytologische Abstriche von 333 Frauen vor, die für High-Risk-HPV positiv waren. Von den 333 Frauen haben 53,2% ein Pap II-Ergebnis aufgezeigt. Bei 4% konnte man einen Pap III feststellen, bei 26% ein Pap IIID. Pap IV und Pap V traten selten auf.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen zytologischen Gruppen (PAP I-V).

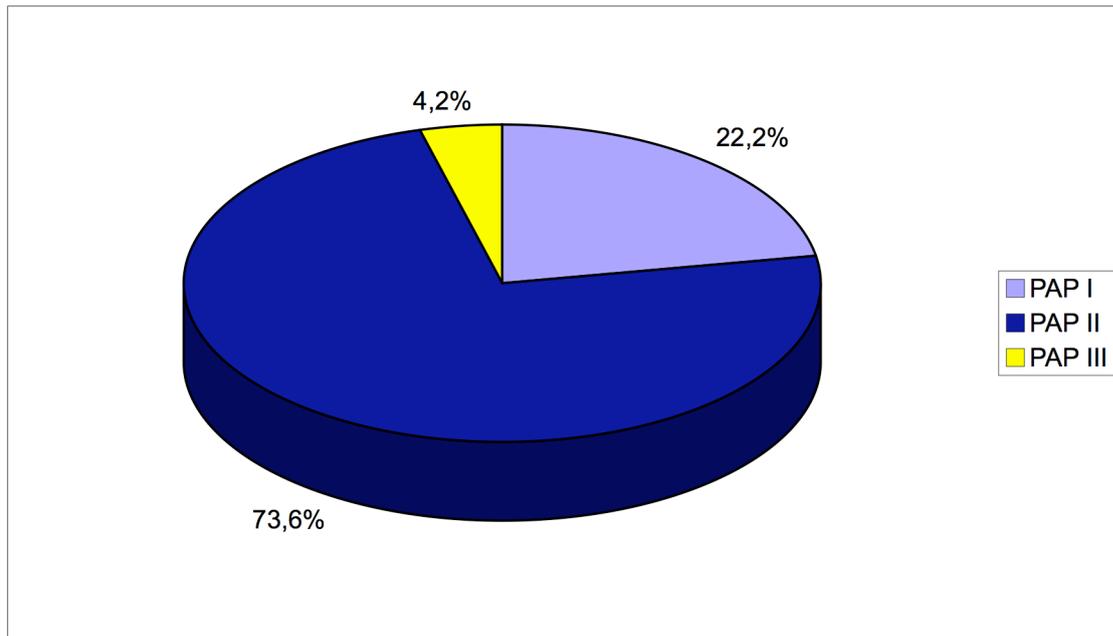


Tab. 14: Zytologische Befunde (PAP) bei High-Risk-HPV-Infizierten (HR+/LR-) (n=333)

4.3.4 Zytologische Befunde bei Low-Risk-HPV positiven und High-Risk-HPV negativen Frauen

Bei 72 Frauen lag ein zytologisches Ergebnis vor. Wer nach dem HC2-Verfahren auf Low-Risk-HPV positiv reagiert hatte, zeigte zu 73,6% ein unauffälliges Zellbild (Pap II). 22,2% der Abstriche zeigten ein normales Zellbild und 4,2% waren dagegen auffällig (Pap IIID).

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen zytologischen Gruppen (PAP I-V).

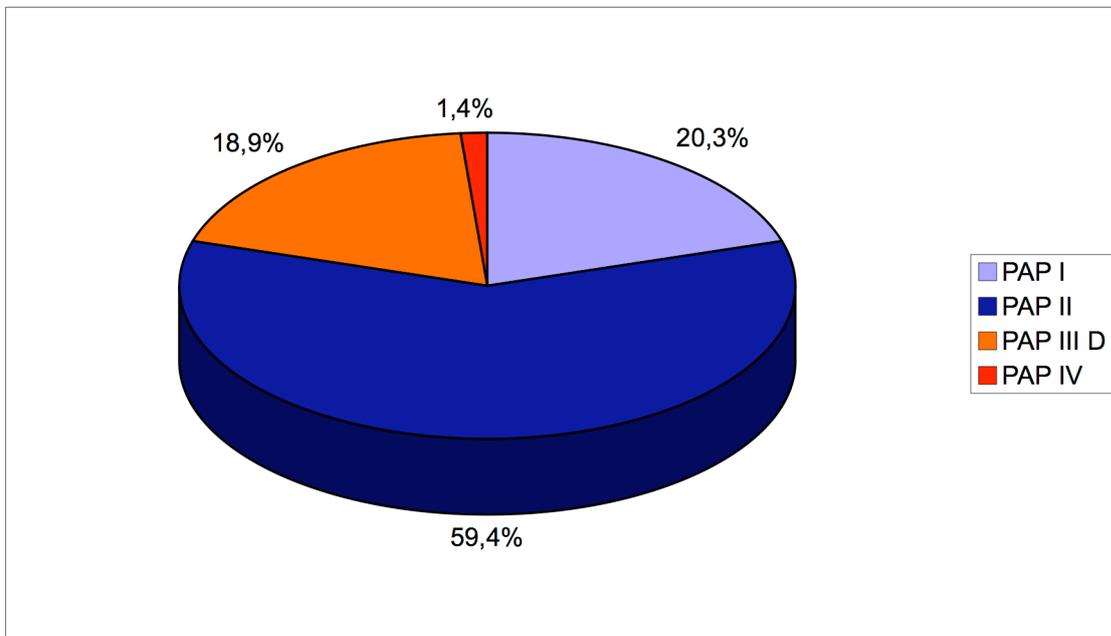


Tab.15: Zytologische Befunde (PAP) bei Low-Risk-HPV-Infizierten (HR-/LR+) (n=72)

4.3.5 Zytologische Befunde der Low-Risk- und High-Risk-HPV positiven Frauen

Bei den doppelt positiven Befunden, zeigten 59,4% einen unauffälligen Befund (Pap II). Pap IIID Befunde traten bei 18,9% auf. Pap IV bei 1,4%.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen zytologischen Gruppen (PAP I-V).



Tab. 16: Zytologische Befunde (PAP) bei Low-Risk- und High-Risk-HPV-Infizierten (HR+/LR+), (n= 74)

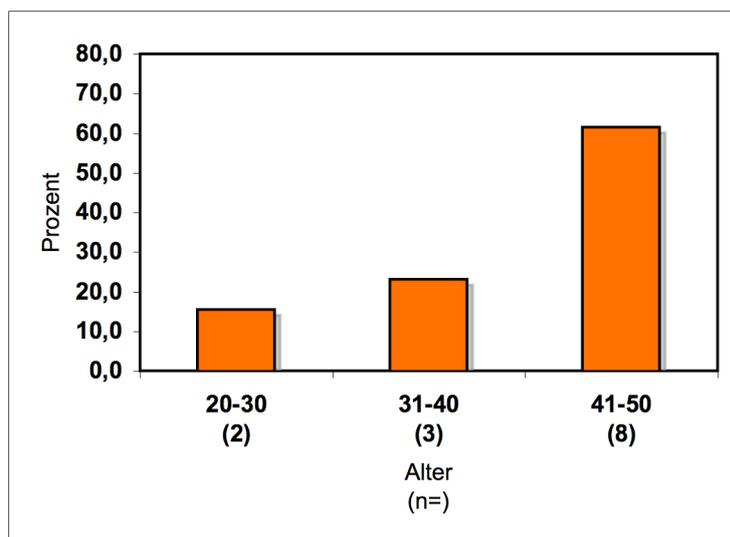
4.3.6 Altersverteilung der zytologischen Ergebnisse

Insgesamt lag das Alter der 505 Patientinnen, bei denen ein Abstrichergebnis (Pap I-V) vorlag, zwischen 16-72 Jahren. Die jüngste Patientin wurde am 05.02.1991 und die älteste am 17.10.1935 geboren. Interessant ist für uns nur die Altersverteilung ab einem Abstrichergebnis von Pap III. Ab Pap III ist der Abstrich suspekt und sollte weiter beobachtet und gegebenenfalls behandelt werden. Die Gruppe der High-Risk-HPV-Infizierten war die einzige, wo im Abstrich bösartige Tumorzellen gefunden wurden (2 Frauen mit Pap V). Diese Frauen waren zum Zeitpunkt des Abstrichs 34 und 36 Jahre alt. Die Gruppe mit dem größten Altersunterschied war die der Pap III D-Abstrichergebnisse, hier waren die Patientinnen zwischen 18 und 72 Jahre alt. Diese Gruppe zeigte eine Abnahme der Häufigkeit der positiven Abstrichergebnisse mit dem Alter. Frauen die ein zytologisches Abstrichergebnis von Pap IV aufwiesen waren mittleren Alters (31-40 jährige).

4.3.7 Altersverteilung der zytologischen Befunde bei High-Risk-HPV-Infizierten (HR+ LR-)

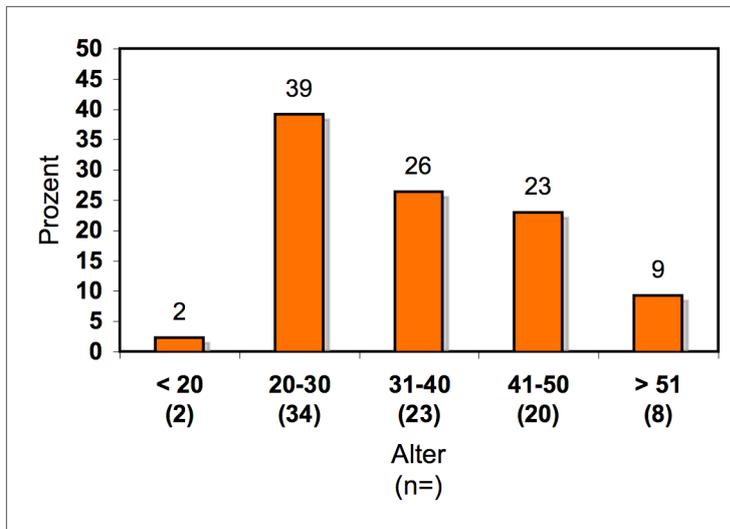
Patientinnen, welche laut HC2-Verfahren positiv für High-Risk-HPV waren und bei dem zytologischen Test einen PAP III zeigten, waren zu 61,5% zwischen 41-50 Jahre alt. Die PAP III-Wahrscheinlichkeit nahm mit dem Alter zu.

Die folgenden Balkendiagramme geben die Prävalenzen in Altersgruppen zu 10 Jahren wieder.



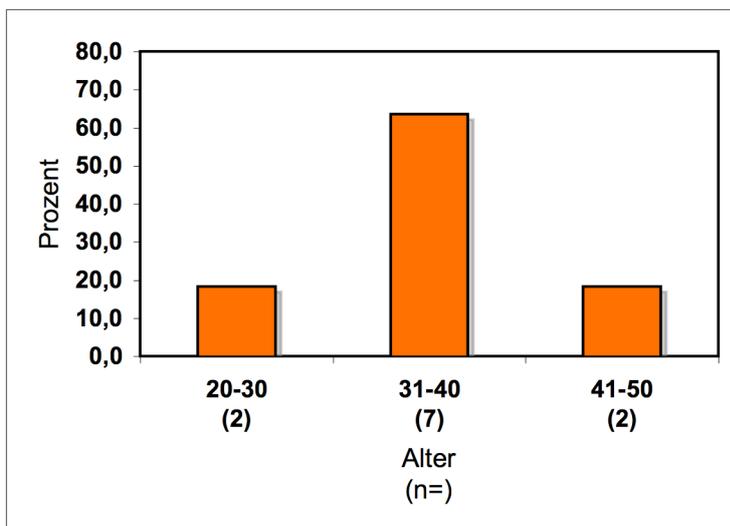
Tab.17 Altersverteilung bei PAP III, HR+/LR- (n=13)

Das zytologische Abstrichergebnis PAP III D trat in unserer Untersuchung am häufigsten bei 20-30 jährigen Frauen zum Vorschein und nahm mit zunehmenden Alter ab.



Tab.18 Altersverteilung bei PAP III D, HR+/ LR- (n=87)

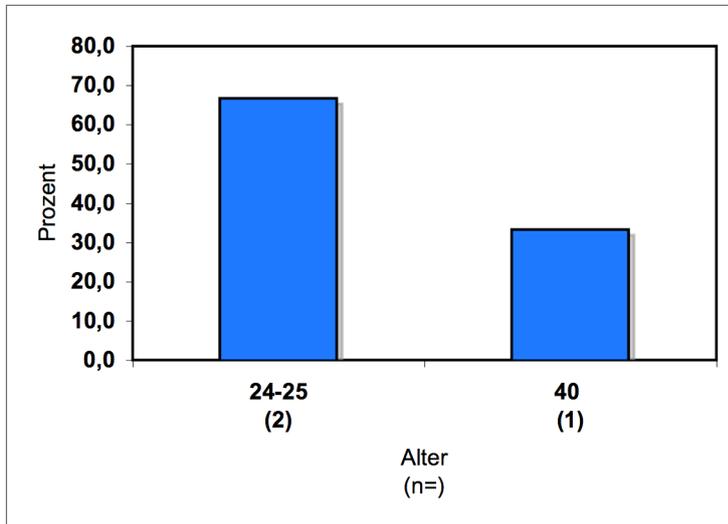
Von den 11 Patientinnen mit PAP IV, waren 7 Patientinnen zwischen 31-40 Jahre alt.



Tab.19 Altersverteilung bei PAP IV, HR+/LR- (n=11)

4.3.8 Altersverteilung der zytologischen Befunde (Pap) bei Low-Risk-HPV-Infizierten (HR-/LR+)

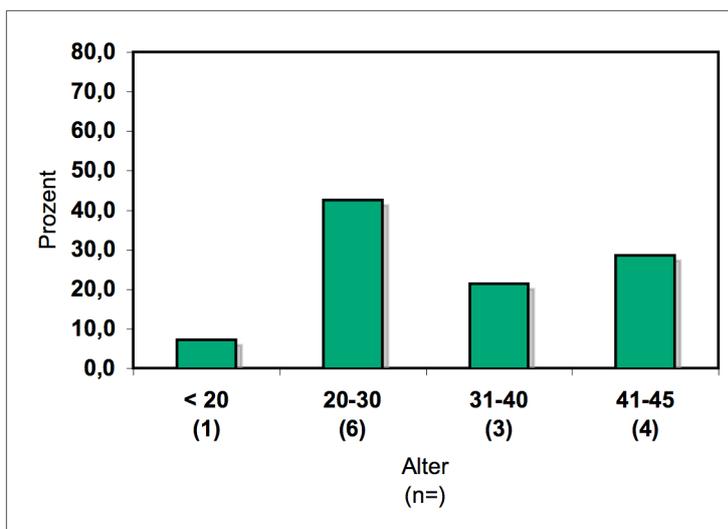
Diese junge Gruppe umfasste 72 Probandinnen zwischen 19-47 Jahren. Kein Abstrich war schlechter als Pap III D. Die Patientinnen mit PAP III D waren 24, 25 und 40 Jahre alt.



Tab.20 Altersverteilung bei PAP III D, HR- /LR+ (n=3)

4.3.9 Altersverteilung der zytologischen Befunde bei Low-Risk- und High-Risk-HPV-Infizierten (HR+ LR+)

In dieser Gruppe gab es nur eine Patientin, die Pap IV als Abstrichergebnis aufwies, diese war zum damaligen Zeitpunkt 29 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patientinnen mit Pap III D waren zwischen 20 und 30 Jahre alt (42,6%).



Tab. 21 Altersverteilung bei PAP III D ,HR+/LR+ (n=14)

5 Diskussion

5.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 2445 anonymisierten Patientinnen untersucht und davon 625 Patientinnen (25,6%) positiv auf HPV getestet. Auf High-Risk-HPV-Typen wurden 2441 Probandinnen getestet und 22,4% zeigten ein positives Ergebnis. All diese Frauen wurden in Berlin bei niedergelassenen Gynäkologen/innen untersucht und ein HPV-Test wurde veranlasst. Im Labor wurden die Zervixabstriche innerhalb eines Jahres (2006-2007) in die Auswertung mit einbezogen.

Eine Studie über die HPV-Durchseuchung in einer großen deutschen Stadt wie *Berlin* wurde zuletzt erstmals vor 10 Jahren durchgeführt. Diese vergleichbare vom Robert-Koch-Institut veröffentlichte Studie untersuchte ein Patientinnenkollektiv von 5022 deutschsprachigen Frauen im Alter zwischen 20-40 Jahren. Die Feldarbeit begann Mitte September 1995 und erstreckte sich über einen Zeitraum von 8,5 Monaten. Bei uns erstreckte sich der Zeitraum hingegen über 12 Monate. In der RKI-Studie waren die Patientinnen zwischen 20-40 Jahre alt, bei uns hingegen waren Patientinnen im Alter zwischen 11 und 89 Jahren an der Studie beteiligt. Damals wurde eine HPV-Prävalenz von 19,7% ermittelt. Die Prävalenz für HPV-Typ 16 lag bei 5,2% und für Typ 6/11 bei 3,6%. Alle weiteren Typen kamen seltener vor. (*Koch et al., 1997*). 46% der Patientinnen lebten in West- und 50% in Ostberlin. Bei unserer Untersuchung liegt die Prävalenz bei 25,6%. In unserer Studie war die Prävalenz gegenüber der anderen Untersuchung um 5,9% erhöht. Die höhere Prävalenz 2007 kann durch verschiedene Faktoren zustande kommen.

Die rekrutierten Frauen der RKI Studie suchten ihren Gynäkologen zur Kontrolluntersuchung (KU) oder routinemäßigen KFU auf. Die Frauen boten keine Anzeichen für das Vorliegen einer symptomatischen Genitalinfektion. In unserer Studie wurden hingegen auch Patientinnen mit Vorbefunden einbezogen. Zudem können soziale Unterschiede und Koinfektionen der Patientinnen die prozentuale Differenz erklären. Auch Verbesserungen in den Nachweisverfahren (s.u.) können zu diesem Unterschied beitragen sowie möglicherweise ein verändertes, sprich freizügigeres Sexualverhalten mit einer früheren Kohabitarche und einer größeren Zahl an Sexualpartner im Verlauf eines Lebens, insbesondere jedoch in jungen Jahren.

Mittels eines anonymen Fragebogens zeigte sich in der RKI-Studie von 1997, dass 61% der befragten Frauen im gesamten Leben bis zu 5 verschiedene Sexualpartner gehabt haben. Das ausgewählte Kollektiv sollte sich nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheiden. Die geprüften Prädiktoren waren das Alter (20-29 Jahre), der Familienstand (ledig) und insbesondere die Anzahl der Sexualpartner. Ein solcher Fragebogen wurde in unserer Arbeit nicht erstellt, da es primär um die Anzahl der positiv getesteten Frauen ging. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Testmethoden des Robert-Koch Instituts 1997 nicht denen aus unserer Studie entsprachen. Der Erregernachweis erfolgte 1997 aus dem Abstrichmaterial der Endozervix mittels PCR nicht wie in unserer Studie mittels HC2. Diese PCR-Methode zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus, denn vor dem eigentlichen Keimnachweis findet eine Vervielfältigung des Erregers statt. Es besteht außerdem der Vorteil, am amplifizierten Material eine Sequenzierung des Genoms vornehmen zu können, d.h. man kann eine Subtypisierung vornehmen. Ein relativ neuer, hochempfindlicher Test von Roche (AMPLIFICOR®) weist zum Beispiel 13 High-Risk-HPV-Typen nach (*Carozzi F. et al., 2006; Sandri et al., 2006*). Allgemein sind PCR-Methoden testtheoretisch empfindlicher als Hybridisierungsnachweismethoden.

5.2 Altersverteilung

In der vorliegenden Arbeit gibt es keine Altersbegrenzung, die älteste Frau war zum Zeitpunkt der Untersuchung 89 Jahre alt. Aus klinischer Sicht ist ein Screening auch noch nach dem 65. Lebensjahr sinnvoll. Die Neuerkrankungsrate für 55-85jährige liegt bei 20/100.000 (*Robert Koch Institut*). Nicht nur aus wissenschaftlicher, klinischer Sicht und zur vollständigen Beschreibung der Prävalenz scheint die Einbeziehung älterer Frauen somit berechtigt, sondern vor allem, weil man in der Literatur bei Patientinnen ab dem 60. Lebensjahr vom 2. Altersgipfel des Zervixkarzinoms spricht. Des Weiteren werden Krebsformen der Vulva und des Penis vor allem in diesem Alter beobachtet (*Schmidt, 2001; Leitner, 2006*). Bei letzteren handelt es sich jeweils um Malignome, deren vorrangige Ursache eine HPV-Infektion ist.

In unserer Arbeit war mittels HC2-Verfahren der Abstrich bei Patientinnen aus der Altersgruppe 21-30 Jahren am häufigsten HPV positiv (34%). Frauen bis 20 Jahre zeigten in unserer Arbeit eine Prävalenz von 23,6%. Allgemein ist das Ergebnis stark altersabhängig und bei Frauen zwischen 20 und 25 Jahren ist der Anteil an positiven HPV-Ergebnissen am höchsten (*Schneider 2002; Hohl 2001; Damasus-Awatai et al., 2003*). Unsere Arbeit bestätigt dieses und erbringt auch den Nachweis, dass vor allem jüngere Frauen oft ein positives Ergebnis zeigen.

Laut Ikenberg (in einem Interview mit Prof. Dr. Schüssler, Herausgeber: Hohl 2001) beruht dieser Umstand auf zwei Faktoren: Geringe Exposition und Etablierung eines Immunstatus. Der Immunstatus der Patientin muss sich erst einmal etablieren, nachdem das Virus mit dem Körper in Kontakt gekommen ist. Laut Damasus-Awatai et al. sollte nach einem Jahr eine Kontrolluntersuchung stattfinden, wenn eine Frau unter 30 Jahren ein positives Ergebnis zeige. Falls das Ergebnis unverändert bleibe, sei die Kolposkopie indiziert. Dieses Jahr sollte daher abgewartet werden, da es sich um eine transiente Infektion handele, welche eine Zeit von 7-12 Monaten in Anspruch nehme, bevor sie nicht mehr nachweisbar und vom Immunsystem eliminiert ist (*Damasus-Awatai et al., 2003*).

Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz eines HPV-Nachweises stark ab, was Ausdruck einer starken Immunabwehr gegen die HPV und virusinfizierten Epithelien ist (*Franco et al., 2005*).

Die immunsuppressive Kapazität der High-Risk-HPV, insbesondere des HPV-Typs 16, ist wahrscheinlich besonders hoch und trägt dazu bei, dass die Beseitigung der Infektion zwischen 8 und 16 Monaten dauert. Im Vergleich hierzu werden nicht-onkogene Low-Risk-HPV in der Regel nach 5-6 Monaten eliminiert (*Giuliano et al., 2002*).

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen transient, das heißt, dass das Virus kurzzeitig nachweisbar ist und die Patientin infiziert, aber dass eine spontane Remission eintritt. Laut Giesecking zeigen ca. 5% der infizierten Personen klinische Symptome (*Giesecking, 2005*).

Eine persistierende HPV-Infektion kann das Epithel maligne transformieren. Meist dauert die Karzinogenese vom Infekt bis zum invasiven Karzinom mindestens 8, durchschnittlich 15-30 Jahre. In 20% der Fälle entwickeln sich bei der Persistenz von High-Risk-HPV-DNA innerhalb von 4 Monaten bis zu 3 Jahren hochgradig pathologische Zellveränderungen (*Bory et al., 2002*). Bei jungen Mädchen, die bereits sexuellen Kontakt hatten, ist ein positives HPV-Ergebnis keine Seltenheit, es ist fast eine zwangsläufige Konsequenz sexueller Kontakte. Diese Mädchen entwickeln jedoch nur sehr selten eine CIN III Läsion, so Ikenberg (*Hohl, 2001*). Gynäkologen sprechen auch von dem „Schnupfen der Zervix“.

Auch in unserer Studie zeigten die jungen Patientinnen am häufigsten positive Ergebnisse. Für nur 72 getestete Frauen, ist ein Anteil von 16,4%, die Low-Risk-HPV negativ und High-Risk-HPV positiv sind, relativ hoch. Auch waren die jungen Patientinnen jene, die am häufigsten auf Low-Risk- und High-Risk-HPV positiv getestet worden sind. Von 67 doppeltgetesteten Frauen waren 9% positiv auf beide Typen.

In der Altersgruppe der Frauen ab 30 Jahren, welche die Risikogruppe für Zervixkarzinom darstellt, beträgt die Quote der Frauen, bei der keine HPV-DNA nachweisbar ist, mindestens 94%. Dies haben mehrere Studien gezeigt (*Petry et al., 2003*).

Laut Hohl kann man bei Frauen, die älter als 30 Jahre alt sind, bei zweimalig-positivem Ergebnis (z.B. im Abstand von 3-6 Monaten) davon ausgehen, dass mindestens ein CIN II entwickelt wird (*Hohl, 2001*).

Bei älteren Frauen sollte man beachten, dass eine Hormontherapie mit Steroidhormonen unter Umständen ein latentes HPV-Gen wieder aktivieren kann (*Hohl, 2001*). Viele Studien haben den Einfluss von Östrogenen auf genitale Infektionen untersucht und legten bei aller Komplexität der Wechselwirkungen zwischen Steroidhormonen und dem Immunsystem den Schluss nahe, dass Östrogene die Pathogenität einiger urogenitaler Mikroorganismen verstärken können (*Sonnex, 1998*). Ob es sich hier um einen direkten oder einen vermittelten, abhängigen Einfluss handelt, ist zurzeit noch unklar. Versuche *in vitro* und *in vivo* zeigten, dass das ungehemmte Wachstum und die Immortalisierung von High-Risk-HPV infizierten humanen Keratinozyten durch Estradiol und durch Glukokortikoide und Progesteron begünstigt wurde (*Newfield et al., 1998; v.Knebel-Doeberitz et al., 1997*). Die Aussagen zum Einfluss der Steroidhormone auf die High-Risk-HPV-Infektion in der Literatur sind jedoch widersprüchlich, sowohl für die Einnahme von Ovulationshemmern als auch für die Hormonersatztherapie (HET) in der Postmenopause.

Gegen Erwartung einer mit Jahren kumulativen Häufung der Infektionen, zeigt unsere Studie, dass die Infektion im Alter seltener ist. Die Prävalenz eines HPV-High-Risk-Nachweises im Alter nimmt hiernach ab. Während die Prävalenz bei 21-30 jährigen Frauen noch bei 26% lag, lag sie bei den Frauen ab 50 Jahren nur noch bei 8,7%. Während also eigentlich mit zunehmendem Lebensalter eine Zunahme der High-Risk-HPV-Prävalenz zu erwarten wäre mit zunehmender Exponiertheit der Frauen gegenüber der Ansteckung über Sexualkontakte, ist die Altersverteilung der Prävalenz nur bis zur Gruppe der 25 jährigen ansteigend, während die Prävalenz danach wieder abnimmt. Diese Beobachtung lässt sich im Grunde nur mit einer körpereigenen Eliminierung der HP-Viren durch den Organismus erklären, der „Schnupfen“ wird also in vielen Fällen folgenlos überstanden.

Zytologische Ergebnisse mit suspekten Befunden (ab PAP IIID) nahmen mit zunehmendem Alter ab. Bei 20-30 jährige Frauen trat ein suspektes Abstrichergebnis (PAP IID) zu 39% auf, bei den über 51 jährigen trat es nur noch bei 9% auf. Bei den zytologischen Ergebnissen bestätigt sich unsere Aussage, dass die Prävalenz im Alter wieder abnimmt, somit erneut.

5.3 Screening

Laut AWMF macht ein Screening bei Frauen unter 20 Jahren wenig Sinn, da das Zervixkarzinom 12-15 Jahre (*Schneider et al., 2002; AWMF, 2008*) benötigt, um sich vom ersten HPV-Kontakt zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln. Wenn bei einer Frau unter 20 Jahren ein Zervixkarzinom diagnostiziert wird, muss auch an sexuelle Misshandlung im Kindesalter gedacht werden. Sinnvoll wäre ein primäres Screening bei Frauen ab 25 Jahren. Laut der aktuellen Leitlinie der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) ist ein HPV-Test bei unauffälliger Zytologie als Ergänzung des zytologischen Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll (*AWMF, 2008*).

Im primären HPV-Screening können höhergradige, dysplastische Läsionen (CIN II oder III) mit einer Sensitivität von 96% entdeckt werden, wohingegen der PAP-Abstrich nur eine Sensitivität von 53% aufzeigt. Die Wahrscheinlichkeit, mit der positiv getestete Frauen auch tatsächlich Anzeichen für ein Zervixkarzinom entwickeln, (prädiktiver Wert-ppW) ist vor allem bei Frauen unter 30 Jahren niedriger. Dies konnten europäische Studien belegen (*Cuzick J. et al., 2006*).

Wissenschaftler der *MCGill Universität* fanden bei der Studie „Canadian Cervical Cancer Screening Trial (CCCaST)“ von 2002-2005, mit 10.154 Frauen (30-69 Jahre alt) heraus, dass der HPV-Test Präkanzerosen in 94,6% der Fälle detektieren konnte. Im Gegensatz zum konventionellen PAP-Abstrich, der nur 55,4% erreichte.

Auch Schneider kam zu dem Ergebnis, dass der konventionelle zytologische Abstrich, im Vergleich zum HPV-Test, als einmaliger Screeningtest spezifischer, aber unzureichend sensitiv ist (*Schneider et al., 2000*).

Diese Aussage wurde in weiteren Studien (*Ostthüringen/ EU-Studie*), bestätigt. Des Weiteren fanden die Wissenschaftler der McGill Universität heraus, dass der PAP-Abstrich weniger falsch-positive Ergebnisse produziert ([http:// info.cancerresearchuk.org](http://info.cancerresearchuk.org), 2007). Laut IARC wird der HPV-Test im Screening als mindestens so effektiv wie die Zytologie eingestuft. Warnzeichen werden mittels HPV-Test schneller erkannt. Der Test ist allerdings teurer als der konventionelle zytologische PAP-Abstrich.

Unsere Ergebnisse zeigen auch eindeutig, dass das zytologische Ergebnis, in Hinsicht auf Entdeckung der Dysplasie, nicht sensitiv genug ist. Von 546 High-Risk-HPV positiven Frauen, laut HC2 Test, haben wir von 433 (79,3%) ein zytologisches Pap-Abstrichergebnis erhalten.

All diese Frauen sind laut HC2 Test Risikopatientinnen (HPV positiv), 69,2% von den 433 hatten beim zytologischen Test aber ein unauffälliges Ergebnis (Pap I oder II). 13,4% der zytologischen Ergebnisse wurden nach Pap I klassifiziert und 55,9% nach Pap II.

Dies zeigt, dass der HC2 Test eine höhere Sensitivität zur Detektion hochgradiger zervikaler Neoplasien aufweist. Auch langfristig hat der HC2 Test einen höheren negativen Vorhersagewert. Nachteilig ist die schlechte Spezifität aufgrund der hohen Rate an transienten HPV-Infektionen, die als positiv gedeutet werden jedoch klinisch irrelevant sind. Laut Angaben der DGGG 2008 ist vor dem 30. Lebensjahr, durch die hohe Anzahl von transienten Infektionen, die Spezifität so gering, dass eine HPV-Testung im Primärscreening nicht zu empfehlen ist.

Bei den Low-Risk-HPV-Infizierten waren in unserer Studie laut HC2 Test 177 Frauen positiv. Wir haben zytologische Abstrichergebnisse von 146 Frauen erhalten, somit von 82,5%. 87,6% dieser 146 Abstriche haben Pap I oder II gezeigt. 97 Frauen hatten Pap II (66,4%) und 31 Frauen Pap I (21,2%). Bei diesen Frauen könnte es sich um transiente Infektionen handeln, die bei der hochsensitiven DNA-Bestimmung positiv (HC2-Test positiv) waren, bei der zytologischen Untersuchung jedoch als unbedenklich eingestuft worden sind (PAP I-II).

Insgesamt sind in unserer Untersuchung nur ca. ein Viertel der infizierten Frauen (mittels HC2-Verfahren) auch auffällig im zytologischen Befund gewesen. 21,6% zeigten PAP III D, 2,4% PAP IV und 0,4% PAP V.

Die unbefriedigende Effizienz des zytologischen PAP-Tests wurde des Weiteren in einer **EU-weiten** Studie von 2005 verdeutlicht. 32.000 Teilnehmerinnen unterzogen sich einem zytologischen Test (PAP) und einem HPV-Test. Von 365 CIN III oder invasiven Karzinomen, die vorlagen, waren 134 zytologische PAP-Abstriche negativ, d.h. es wurde „übersehen“, dass ein Karzinom vorlag (*EU-Konferenz 2005*). Insgesamt werden von Schneider in Deutschland 0,9% auffällige (ab PAP III D) Befunde angegeben (*Schneider et al., 2001*). Dies ist jedoch mit unserem Ergebnis schwer zu vergleichen, da bei uns nur die Fälle von Patientinnen mit positivem HPV-DNA-Nachweis um die zytologischen Befunde ergänzt wurden.

Auch die Wertigkeit von selbst entnommenen (von der Patientin selbst) vaginalen Abstrichen wurde in Fallstudien evaluiert: Eine Studie aus Deutschland zeigte eine Sensitivität des HPV-Nachweises von 93%. Es wurden 247 Frauen in die Studie miteinbezogen und mittels HC2 untersucht (*Hillemann 1999*). Eine weitere Studie aus Südafrika untersuchte so 1415 Frauen im Alter von 35-65 Jahren. 47 Frauen zeigten ein CIN II/III und bei 9 Frauen lag ein Karzinom vor.

Mittels HC2 wurden 66,1% (die Rate an falsch-positiven Ergebnissen betrug 17,1%) erkannt, mittels Zytologie (per Gynäkologe) 67,9% (Rate von falsch-positiven Ergebnissen von 12,3%). Selbstentnommene vaginale Abstriche könnten also ohne große Nachteile alternativ zum zytologischen Abstrich genutzt werden. Auf der 24. Internationalen Papillomavirus Konferenz in Beijing (China) wurde im November 2007 ein neuer Test demonstriert, welcher speziell für Länder wie Indien und China hergestellt wurde. Dieser "Schnelltest" (*FastHPV*) wurde von QIAGEN N.V. und PATH speziell für Frauen entwickelt, die in schlechten Verhältnissen leben und keiner organisierten ärztlichen Versorgung (Infrastruktur) unterliegen. John Sellors, MD, Senior Medical Advisor bei PATH diskutierte die Ergebnisse eines ökonomischen Modells, welches zeigt, dass Frauen (>35Jahre) aus unterentwickelten Ländern mit einem 3maligen HPV-*Fast* Test, das Zervixkarzinom-Vorkommen um 30-56% reduzieren können.

Hier bleibt nur die Frage offen, ob Frauen, die ein positives HPV-Ergebnis haben, nun überhaupt bereit sind, zum Gynäkologen zur Kolposkopie zu gehen, wenn sie nicht zur KFU kommen. In Ländern, wo die KFU nicht Routine ist, könnte dieser Selbstentnahmetest vorteilhaft sein. Allerdings bietet sich für Länder ohne zytologisches Screening ein einmaliger HPV-Test aus folgenden Gründen eher an (*Jenkins et al., 1998*): Er ist leicht durchzuführen und kosteneffizient.

Im Falle eines positiven Ergebnisses auf HPV muss der psychogene Stress der Frauen als wichtig betrachtet werden. Es muss eine Aufklärung der Frau über die Folgen und Risiken, sowie die weitere Vorgehensweise erfolgen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Akzeptanz eines solchen HPV-Nachweises.

In den Niederlanden konnte gezeigt werden, dass ca. 32% der Frauen, die grundsätzlich nicht den Weg zur KFU finden, bereit und fähig sind, einen solchen Selbstabstrich zur Auswertung abzuschicken. Holland wäre dann das erste Land in Europa, das den HPV-DNA-Test im primären Screening einsetzt. Zurzeit wird noch über die Einführung diskutiert und es wird eine Entscheidung im Jahr 2008 erwartet.

Die deutsche BKK (Betriebskrankenkasse) in Wolfsburg hat im Januar 2006 beschlossen, den HPV-Test aktiv in der Vorsorge einzusetzen. Das Modellprojekt in Wolfsburg, bei denen die Krankenkasse, niedergelassene Gynäkologen und das Klinikum Wolfsburg mit Prof. Petry zusammenarbeiten, läuft erfolgreich und hat die Teilnehmeraten an der Krebsvorsorge verbessert. Seit Januar 2007 hat auch eine große französische Krankenkasse, die MAAF Santé, für alle versicherten Frauen zwischen 30-65 Jahren den HPV-DNA-Test zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus wird Frauen in jedem Alter ein Test ermöglicht, wenn der zytologische Befund unklar ist.

In Deutschland ist Mittel der Wahl für die KFU immer noch der zytologische Abstrich. Frauen ab 20 Jahren können sich einmal im Jahr eines solchen Tests (Abstrich) unterziehen. Die Kosten für diesen Abstrich (PAP) werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen, jedoch gibt es bei diesem Test Fehlermöglichkeiten, die seine Zuverlässigkeit einschränken. Falsche Ergebnisse können sowohl Fehler bei der Entnahme als auch Laborfehler sein. Nicht selten ist das entnommene Material nicht repräsentativ (es liegen nicht genügend oder nur bestimmte Zellen vor, die eine Aussage erlauben). Wenn die Zellen durch Blut, Schleim und Entzündungszellen "verunreinigt" sind, kann es ebenfalls zu Fehlbeurteilungen kommen. Aus diesem Grunde wurde der ThinPrep®PAP Test entwickelt. Nach der Entnahme der Zellen werden diese vorerst mit einer Konservierungslösung in einem Plastikbehälter gespült. Die konservierte Probe wird in weiteren Prozessen technisch aufbereitet und von Verunreinigungen befreit und in einer dünnen Schicht auf einen Objektträger verteilt; man spricht dann von Dünnschichtzytologie oder flüssigkeitsbasierter Zytologie. In Deutschland ist dieser Test noch eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) und wird somit nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. In den USA wurde bereits Mitte der 90er Jahre die Dünnschichtzytologie eingeführt. In Schottland und England ersetzt der ThinPrep®PAP Test seit 2004 den konventionellen Test.

Ein effektives Screening- Programm hat zur Voraussetzung, dass mindestens 80% der Zielpopulation an diesem teilnehmen (*Coleman et al., 1993*). In Deutschland spricht man von einem opportunistischem Screening, da das seit 1971 eingeführte KF-Programm nur im Rahmen der Routineuntersuchung beim Gynäkologen erfolgt und es kein organisiertes Programm ist, d.h. die Patientinnen werden nicht aktiv eingeladen, es gibt keine zentrale Dokumentation und Qualitätssicherung. Zur Folge hat dies, dass die Teilnehmerate unzureichend ist. Laut KBV lag die jährliche Teilnehmerate an der KFU (mittels zytologischem Abstrich (PAP)) in Westdeutschland 1997 bei 51%. Bei den 25-40 jährigen Frauen liegt die Teilnehmerate bei maximal 60%, bei älteren Frauen liegt der Anteil unter 20%, obwohl das Erkrankungsrisiko ab 60 Jahren wieder ansteigt (*Robert Koch Institut 2006*).

In England wurde bereits 1964 ein Screening eingeführt. Eine Reihe von zytologischen Abstrichen wurde entnommen, doch es nahmen nicht die Frauen mit erhöhtem Risiko teil und auch Frauen mit positivem Ergebnis wurden nicht ausreichend weiterverfolgt. Ende der 80er Jahre wurde ein organisiertes Screening eingeführt.

In vier Jahren erhöhte sich die Teilnahmequote von 40 auf 85%. Seit 1992 liegt dort die Teilnahmequote bei über 80%. Dieses vom National Health System (NHS) organisierte "Cervical Screening Programme" ist für Frauen zwischen 20-64 Jahren alle 3-5 Jahre zugänglich. Über 4 Mio. Frauen werden jedes Jahr in England dort getestet. In den Jahren 1988-1997 rettete dieses Programm 8000 Patientinnen vor dem Schicksal eines Gebärmutterhalskrebses. (*UK National Screening Committee, 2007*). Zur Aufklärung der Frauen wurde ein Informationsblatt hergestellt, damit die Frauen sich informieren können was der Pap-Abstrich erreichen kann. Eine Erklärung über falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse sowie wichtige Adressen sind dort aufgeführt. Dieses Informationsblatt wird allen Frauen in England mit der Einladung zum Screening per Post zugeschickt. Standard in England ist die Dünnschichtzytologie. Auch in den skandinavischen Ländern wird ein organisiertes, regelmäßiges Screening durchgeführt. Studien aus Finnland und Schweden belegen, dass organisierte Reihenuntersuchungen mit dem zytologischen Abstrich die Zahl der Erkrankungen an einem invasiven Zervixkarzinom um 80% und mehr senken können (*Becker 2003; Franceschi 2005*). Obwohl der Rat der EU 2003 die Einführung eines organisierten Screenings für Frauen ab 25 Jahren in allen Mitgliedsstaaten empfohlen hat, ist eine Umsetzung dieses Rates in vielen Ländern (darunter auch Deutschland) noch nicht erfolgt (*Boyle et al., 2003*). Eine weitere Option stellt die kombinierte Testung von Zytologie und HPV-Test bei Frauen ab 30 dar, die bessere Ergebnisse aufweist und eine Ausdehnung der Screeningintervalle (im negativen Fall) auf die von der WHO/IARC empfohlenen 3-5 Jahre erlaubt (*Hillemann et al., 2006*).

5.4 Vergleich der zytologischen Abstrich-Ergebnisse (PAP) zu den HC2-Ergebnissen (HPV-Test)

Ziel dieser Arbeit war es, den Anteil der HPV-Durchseuchung am untersuchten Patientinnengut zu bestimmen. Da die HPV-Testung in der Routine von den Krankenkassen noch nicht getragen wird, wurden auch konservative Untersuchungsmethoden vergleichend herangezogen. Da ein Zervixkarzinom zu nahezu 100% mit einer vorhergehenden HPV-Infektion assoziiert ist, ist es natürlich von hohem Interesse über eine Infektionsdiagnostik Epithelalterationen möglichst frühzeitig zu entdecken und zu therapieren. Die Spontanausheilung ist aber bei Vergleich der Zahlen der Infektion und der Inzidenz des Zervixkarzinoms beträchtlich. Somit versetzt man viele Patientinnen für einen längeren Zeitraum in eine Karzinomangst, die in der Vielzahl der Fälle nicht begründet ist. Wir konnten bei unserer Studie zeigen, dass Frauen mit Kondylomen weniger Angst vor einem Karzinom haben müssen.

Es gab kein schlechtes zytologisches Abstrich-Ergebniss (PAP) der Low-Risk-HPV positiven Frauen. Low-Risk- und High-Risk-HPV sollte man jeweils einzeln betrachten und eine Infektion nicht gleich mit der anderen assoziieren, zumal das gleichzeitige Vorkommen beider bei einer Patientin die Ausnahme darstellt. Bei den High-Risk-HPV positiven Frauen zeigten ca. 30% suspekta Befunde (PAP IIID-V).

Erst wenn man bei infizierten Patientinnen ergänzend Zervixzytologien und Koloskopien durchführt, kann man ein sinnvolles Therapieregime festlegen.

Der Nachweis von High-Risk-HPV-DNA bedeutet nicht, dass eine Frau am Zervixkarzinom erkranken wird oder bereits erkrankt ist, und sagt nichts über den Dysplasiegrad aus, es zeigt lediglich, dass ein erhöhtes Risiko besteht und weitere Kontrolluntersuchungen erfolgen sollten. Meist wird eine Kontrolle bei negativem Pap-Abstrich und positivem High-Risk-HPV-Test erst nach frühestens 6 Monaten empfohlen (*Cuzick, 2002*). Oft wird auch erst nach einem Jahr persistierendem positivem High-Risk-HPV-Ergebnis und zusätzlich einem auffälligen zytologischem Abstrich der Frau geraten, sich weiteren Untersuchungen zu unterziehen, wie z.B. in einer Dysplasiesprechstunde. Bei der Dysplasiesprechstunde wird eine Differentialkoloskopie mit Biopsie eventueller Herdbefunde durchgeführt.

Bei einem negativen HPV-Test und gleichzeitig unauffälligem zytologischen Abstrich (Pap II) wird das Erkrankungsrisiko nahe Null angegeben (*Clavel et al., 2001*). In unserer Studie wurden allerdings nur die zytologischen Ergebnisse der HPV-Infizierten betrachtet, somit kann diese Studie keine Aussage über negative HPV-Abstriche geben. Unser Anteil an High-Risk-HPV negativen Frauen liegt bei insgesamt 77,6%. Der negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests ist dem eines negativen zytologischen Befundes deutlich überlegen und besitzt einen hohen prädiktiven Voraussagewert (*Ifiner, 2006*). Aus diesem Grunde sind für uns nur die positiven High-Risk-HPV-Testergebnisse interessant.

Eine Studie des *Cervical Cancer Consortium Europe*, welche im September 2005 auf der "2.Conference on Cervical cancer Screening in Europe" vorgestellt wurde, zeigte, dass Frauen mit negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie nur ein sehr geringes Risiko haben in den nächsten Jahren an einer hochgradigen CIN zu erkranken. Dieses Risiko liegt, bezogen auf alle Altersgruppen und alle europäischen Länder, unter 1% (Zeitraum 5 Jahre). Das Risiko bei negativem HPV-Test und positiver Zytologie steigt auf 4%, bei positivem HPV und negativer Zytologie steigt es auf 10-17% (*Hillemann et al., 2006*).

Hier ist wie auch bei unserer Studie zu erkennen, dass bei einem negativen HPV-Test das Risiko geringer scheint eine Dysplasie nicht rechtzeitig zu erkennen, als beim zytologischem (Pap) Test. Betrachtet man bei unserer Studie erneut die Anzahl der Pap I-II Abstriche bei den High-Risk-HPV positiven Frauen mittels HC2-Test (433 positive Frauen, davon 300 mit Pap I oder II) so wird ersichtlich, dass auch wir zeigen können, dass das Risiko bei negativer Zytologie und positivem HPV-Test größer ist, an einer hochgradigen CIN zu erkranken, es sei denn es handelt sich um transiente Infektionen, aus denen sich später keine Dysplasie entwickelt.

Eine sehr seltene Konstellation kann sein, dass nur der zytologische Abstrich positiv ausgefallen ist. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass sich ohne HPV-Infektion höhergradige Zelldysplasien entwickeln (*Petry et al., 2002*). So sollte man erst bei einem zytologischem Ergebnis größer als Pap IIID, die Patientin direkt an die Dysplasiesprechstunde überweisen, da auch der HPV-Test falsch-negativ ausfallen kann.

Der Unterschied der beiden Tests sollte nicht außer Acht geraten. Ein einmalig positiver HPV-Test erlaubt nur das Erkennen einer vorliegenden Infektion, jedoch nicht den Rückschluss auf eine vorliegende Erkrankung (*Iftner, 2006*). Die Zytologie detektiert bereits vorliegende Dysplasien, sagt aber nichts über das Risiko zukünftiger Krebsvorstufen aus (*Iftner, 2006*).

Generell sollten die jeweiligen Ergebnisse zusammen betrachtet werden, um zu entscheiden, wie das weitere Vorgehen individuell sein soll.

Unter Wertung aller Vor- und Nachteile stellt der HC2-Test nach den Erfahrungen der vorliegenden Arbeit eine sehr sinnvolle und durchaus wichtige Ergänzung der zytologischen (Pap-Abstrich) Untersuchung dar. Vor allem bei der Bewertung unklarer und leicht auffälliger zytologischer Befunde (ab Pap II), stellt die HPV-Diagnostik eine wertvolle Hilfe für den niedergelassenen Frauenarzt dar. Dass allerdings erst die persistierende Infektion einen Einfluss auf die Entwicklung eines Zervixkarzinoms hat, lässt die Frage offen, ab welchem Alter überhaupt ein HPV-Test sinnvoll ist, ohne die Patientinnen unnötig zu beunruhigen. Obwohl in Deutschland seit 1971 die KFV von den Krankenkassen finanziert wird, liegen die Zahlen der Neuerkrankungen an einem invasiven Zervixkarzinom noch bei ca. 7000 pro Jahr (*Klug et al. 2003*).

Auf der **23. Internationalen Papillomavirus-Konferenz**, die im September 2006 stattfand, lautete die Empfehlung für eine optimale Vorsorge im Alter der Vakzine: HPV-Impfung und HC2 HPV-Diagnostik. Der HPV-Test ist im hohen Maß standardisiert sowie validiert.

Er ist nicht abhängig von der subjektiven Interpretation des Laboranten. Besteht im Vorfeld eine High-Risk-HPV-Infektion kann eine Zytologie allerdings indiziert sein.

Dass die HPV-Durchseuchung vor allem bei jungen Frauen unter 30 Jahren hoch ist, ist durch mehrere Studien bestätigt worden (*Koch et al., 1997; Klug et al., 2003; de Sanjosè et al., 2007*).

Trotz der Impfung, die nun auf dem Markt ist, ist gerade für Frauen unter 30 Jahren keine Alternative, als bei positivem Ergebnis abzuwarten, ob die Infektion persistiert. Die Impfung wird von den Krankenkassen nur finanziert, wenn die Frau jünger als 26 Jahre alt ist.

6 Zusammenfassung

Das humane Papillomavirus ist gefährlich, weil es Krebs verursachen kann. Bei Frauen handelt es sich dabei vor allem um das Zervixkarzinom. HPV ist die häufigste sexuell übertragbare virale Erkrankung (*Mallmann, 2006; Hillemanns et al. 2007; Dunne et al. 2007*). Laut WHO 1996 zeigt die HPV-Infektion eine Neuerkrankungsrate von 30 Mio. pro Jahr (*Heinz 2001*). Über 100 verschiedene HPV-Typen sind mittlerweile bekannt (*NIAID 2006*). 80% der Frauen infizieren sich irgendwann in ihrem Leben mit mindestens einem HPV-Typen. Unser Immunsystem bekämpft die meisten Infektionen, jedoch reicht die Immunreaktion nicht immer aus und es kommt dann zu einer anhaltenden Infektion. Dabei treten in der Regel keinerlei Symptome auf. Für die Krebsvorsorge liegt es nahe, nicht nur nach den Krebsvorläuferzellen zytologisch (PAP-Test) zu suchen, sondern auch nach den verursachenden Viren. Mithilfe des HPV-Tests lässt sich in den Zellen der Gebärmutter Schleimhaut das Erbmateriale der Viren nachweisen. Dies ist eine zuverlässige Möglichkeit, Auffälligkeiten zu erkennen, welche die Vorstufe des Zervixkarzinoms sein können.

In der vorliegenden Arbeit wurden anonymisierte Daten von Patientinnen ausgewertet, die bei niedergelassenen Gynäkologen in Berlin auf HPV, mittels Zervixabstrich, getestet worden sind. Alle Daten stammen aus folgendem Berliner Labor: MDI Laboratorien GmbH, Sonnenburger Str. 70, 10437 Berlin. Dort wurde der HPV-DNA-Nachweis mit dem etablierten automatisierten Hybrid Capture II-Test (hc2-Digene Corporation USA) durchgeführt. Ausgewertet wurden die Daten von 2445 Patientinnen, welche innerhalb eines Jahres (07/2006-07/2007) getestet wurden. Unterschieden wurde, ob die Patientinnen auf High-Risk- oder Low-Risk-HPV oder auch auf beide Typen getestet wurden. Von diesen 2445 reagierten insgesamt 625 Frauen auf HPV positiv. Die Prävalenz des DNA-Nachweises humaner Papillomaviren in der Zervix uteri lag in unserem Patientinnenkollektiv somit bei 25,6%. 2441 Frauen wurden auf High-Risk-HPV getestet. 22,4% zeigten ein positives Ergebnis. Auf Low-Risk-HPV wurden hingegen 2299 Frauen getestet aber nur 7,7% zeigten ein positives Ergebnis. Auf beide Typen gleichzeitig wurden 2287 Patientinnen getestet. 4,3% gehörten der Gruppe der doppelt positiven Frauen an. Sofern vorhanden wurden hinzukommend zytologische Ergebnisse (Pap-Abstriche) ausgewertet. Insgesamt waren 505 Daten auswertbar, wovon 333 (65%) High-Risk-HPV positiv und Low-Risk-HPV negativ waren. Low-Risk-HPV positiv (HR-) waren 72 Patientinnen (14,2%).

Die Daten wurden in verschiedene Altersgruppen eingeteilt (nach Jahrgängen sortiert) und betrachtet. 35,4% der Patientinnen unserer Studie waren zwischen 31-40 Jahren alt.

Junge Mädchen unter 20 Jahren und ältere Damen über 51 waren weniger vertreten. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem junge Frauen zwischen 21-30 Jahren High-Risk-HPV positiv sind. Entgegen der Erwartung einer mit Jahren kumulativen Häufung der Infektionen, zeigt unsere Studie, dass die Infektion im Alter seltener ist. Während bis zum Alter von 25 Jahren eine Steigerung der Prävalenz zu verzeichnen ist, die den vermehrten Sexualkontakten mit zunehmendem Lebensalter entspricht, fällt die Prävalenz bei den Frauen über 25 Jahren wieder ab, so dass von einer Eliminierung der Viren, sei sie aktiv oder passiv, durch den Organismus auszugehen ist.

Die Untersuchungen zeigten, wie auch in vielen anderen Studien (*CCCaST/ Ostthüringen/ EU-Studie*), dass die Sensitivität des zytologischen Abstrichs (PAP) nicht ausreichend ist. Nur 30% der mittels HPV-Test (HC2-Test) High-Risk-HPV positiv getesteten Frauen zeigten einen suspekten zytologischen Befund (Pap IIID-V). Des Weiteren konnten wir zeigen, dass es nur eine geringe Assoziation von Low-Risk- und High-Risk-HPV gibt. Es gab in unserer Studie nur 4,3% Frauen, die auf High-Risk- und Low-Risk-HPV positiv reagierten. Low-Risk-HPV trat sehr selten zum Vorschein und Low-Risk-HPV positive Frauen zeigten bei den zytologischen Ergebnissen keine suspekten Befunde. High-Risk-HPV positive Frauen zeigten hingegen häufiger suspekta Befunde und somit ist die Angst der Patientinnen vor einem späteren Zervixkarzinom oder zervikalen Dysplasien bei diesen auch begründet.

Neben unserer Untersuchung gibt es lediglich eine Studie aus dem Jahr 1997, welche die Prävalenz von HPV an einem Berliner Kollektiv untersuchte. Unser Ergebnis bestätigt das Ergebnis der RKI Studie von 1997 und erbringt den Nachweis, dass vor allem junge Frauen ein positives Ergebnis zeigen. Im Gegensatz zu 1997 fanden wir eine deutlich höhere Prävalenz. Wir untersuchten ein kleineres Kollektiv von 2445 Frauen mit einer größeren Altersspanne (11-79), über einen längeren Zeitraum, mit einer anderen Testmethode und evtl. schon vorliegenden Vorbefunden, Koinfekten oder auch sozialen Unterschieden. Bei uns lag die Prävalenz, womöglich bedingt durch diese Unterschiede höher.

Insgesamt bietet diese Arbeit Material zur Diskussion einer Einführung eines generellen Screening-Programms in Deutschland.

7 Literaturangaben

1. Ackermann S, Schnürch HG. Therapie von Vulvakarzinomen und deren Vorstufen in Deutschland- Ergebnisse einer Umfrage und deren Diskussion mit der aktuellen Literatur. Geburtsh Frauenheilkunde 2003; 63: 326-332.
and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1997; 81: 233-39.
2. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Atlanta, Infect Dis Obstet Gynecol. 2006. Article ID 40470:1-5
3. Bartmann P, Heininger U, Huppertz H.I, et al. Infektionsprophylaxe gegen das humane Papillomavirus (HPV)- Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 22.01.2007.
4. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis. 1993; 20 (5): 274-8.
5. Becker N. Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 691-702.
6. Beckmann MW. Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 1.Auflage. W.Zuckschwerdt Verlag München. www.krebsgesellschaft.de oder www.mh-hannover.de
7. Beckmann MW. Universität-Frauenklinik Erlangen/ Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2007). www.krebsgesellschaft.de/re_pap_test,13315.html
8. Bleeker MC et al., Br J Cancer 2005; 92: 1388-1392.
9. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult woman. Pediatrics 2006; 118: 2135-2145.
10. Böhmer G, van den Brule AJC, Brummer O, et al. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. Americ.J of Obst.Gynecol. 2003; 189 (1): 118-120.
11. Bördlein I. HPV- Vakzine: Der erste Impfstoff gegen Krebs, Deutsches Ärzteblatt 2006; 103 (31-32): A- 2086/ B- 1798/ C- 1741.
(<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=52291>) vom 13.06.2007

12. Bory J-P, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int. J. Cancer* 2002 Dec;102(5):519-25.
13. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
14. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 163-175.
15. Boyle P, Autier P, Bartelink H, et al. European Code against Cancer. 3rd version (2003). *Annals of Oncology* 2003; 14: 973-1005.
16. Bremer V, Marcus U, et al. Sexuell übertragbare Erkrankungen in Deutschland-die stille Epidemie. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102 (36): 2400-2403.
17. Brenna SMF, Syrjänen KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *Sao Paulo Med J* 2004; 121: 128-132.
18. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932 Nov.; 99(20): 1670-1674.
19. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young woman in Montreal, Canada. *AM J Epidemiol.* 2006; 163: 534-543.
20. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, et al. Sexual behaviour and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young woman. *J. Infect. Dis* 1996; 174 (4): 679-689.
21. Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex transm Dis* 1996; 23: 333-341.
22. Calleja-Macias IE, Kalantari M, Allan B, et al. Papillomavirus subtypes are natural and old taxa: phylogeny of human papillomvirus types 44 and 55 and 68a and -b. California, Irvine: *J Virol.* 2005 May; 79 (10): 6565-6569.
23. Carozzi F, Bisanzi S, et al. Agreement between the AMPLICOR® HPV-Test and the Hybrid Capture® 2 Assay in the detection of high-risk human papillomavirus and Biopsy- confirmed high- grade cervical disease. *J Clin Microbiol* 2006; 22.
24. Ciuffo G. Innesso positive con filtrado di verrucae volgare. *G.Ital.MalVenerol.* 1907; 48: 12-17.
25. Clavel et al., *British J Cancer* 2001; 84:1616-1623.

26. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): 1-38.
27. Colgrave J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355: 2389-2391.
28. Cuzick J, Claver C, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-1101.
29. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Res.* 2002 Nov; 89(2):263-269.
30. Damasus-Awatai G, Freeman-Wang T. Human papilloma virus and cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15 (6): 473-477.
31. de Sanjosè S, Diaz M, Castellsaguè X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in woman with normal cytology: a meta analyse. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul; 7 (7): 453-459.
32. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (Krebsinformationsdienst), Humane Papillomviren als Krebsauslöser. März 2007 aktualisiert, <http://www.krebsinformation.de>
33. Doerr HW, Gerlich WH. *Medizinische Virologie.* Thieme Verlag 1.Auflage 2002.
34. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV among females in the United States. *JAMA* 2007 Feb 28; 297 (8): 813-819.
35. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 1983; 80: 3812-3815.
36. Ebeling K, Nischan P. Epidemiology of cervix cancer- a review. *Arch Geschwulstforsch* 1987; 57 (5): 401-416.
37. Fischer U, Raptis G, Geßner W, et al. Epidemiologie und formale Pathogenese des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 198-205.
38. Fischer U., Raptis G, Horn LC, Significance of family anamnesis in cervix carcinoma. *Zentralbl Gynakol.* 2001 May; 123 (5): 302-307.
39. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish woman. *J Med Virol.* 2002; 66: 535-541.
40. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2005; 166: 277-297.
41. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical Cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164 (7): 1017-1025.

42. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23 : 2388- 2394.
43. Franco EL. Epidemiology of uterine cancers. In: Meisels A, Morin C, editors. *Cytopathology of the uterus*. 2nd ed. Chicago: American Society of Clinical Pathologists; 1997: 301-324.
44. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005; Suppl 1; 191: 97-106.
45. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2001.
46. Giesecking F. Impfen gegen Krebs-Zervixkarzinom, 9. Bremer Impftag, 14.9.2005. www.rg-web.de/download/464/Giesecking.doc
47. Giuliano AR, Hariris R, Sedjo RL, et al. Incidence, prevalence and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women`s Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186: 462-469.
48. Griesser H, Sander H, Moser B, et al. Correlation of immunchemical detection of HPV L1 capsid protein with regression of high risk HPV associated mild/ moderate dysplasia. *AQCH* 2004; 26: 241-245.
49. Gross G., Ikenberg H., Petry K.U., et al. (Expertengremium der Deutschen STD-Gesellschaft). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre; AWMF online; Stand der letzten Aktualisierung: 11. Juli 2006.
50. Gunnell AS, Tran TN, Torrang A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus Type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (11): 2141-2147.
51. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow up from a randomised control trial. *Lancet* April 2006; 367: 1247-1255.
52. Heinz M. Sexuell übertragbare Krankheiten bei Jugendlichen. *Epidemiologische Veränderungen und neue diagnostische Methoden*. Korasion Nr.3 Oktober 2001.
53. Herrero R et al., *J of the National Cancer Institute* 2003; 95:1772-1783.
54. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191: 1796-1807.
55. Herrero R, Potischman N, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, et al. A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1335-1346.

56. Hillemanns P, Rinnau F, Hollwitz B. Neue Aspekte der HPV-Diagnostik und –Impfung. *Gynäkol* 2006; 39: 214-222.
57. Hillemanns P, Mehlhorn G, et al. HPV- Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: R1-R28. www.thieme-connect.de
58. Hillemanns P., Kimmig R, Hüttemann U, et al. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; 354 (9194): 1970.
59. Hohl MK, Interview von Prof. B. Schüssler mit Dr.H Ikenberg. Kommt der HPV-Test als Screening-Methode deshalb, weil erhebliche wirtschaftliche Interessen dahinter stecken, Herr Ikenberg? *Frauenheilkunde aktuell* (S.Karger Verlag); 10.04.2001: 35.
60. Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, et.al. *Sexually transmitted diseases*. 3ed New York: Mc Graw- Hill; 1999.
61. Horng JT, Hu KC, Wu LC, et al. Identifying the combination of genetic factors that determine susceptibility to cervical cancer. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2004 Mar; 8 (1): 59-66.
62. IARC (International agency for research on cancer). *Human papillomaviruses*, 1995; Volume 64.
63. Iftner T. Nutzen und Risiken des HPV-Tests für das Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs. *Mikrobiologie* 16 Jg. 2006: 87-91.
64. Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV Types in woman with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int. J. Cancer* 2000; 87: 221-227.
65. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? *Int J Cancer* 1996; 65(6): 768-773.
66. Kanjanavirojkul N, Pairojkul C, Yuenyao P, et al. Risk factors and histological outcome of abnormal cervix with human papilloma infection in northeastern Thai-women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Oct-Dec; 7 (4): 567-570.
67. Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day NE et al. Conservative treatment of mild/ moderate cervical dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet* 1992; 339: 828-831.
68. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM et al. HPV and oral contraceptives linked to cervical cancer risk. *Br. J. Cancer* 2000; 82 (7): 1332-1338.
69. Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* Jan. 2003; 100 (3): 132-137.
70. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, et al. Prevalence of human papillomavirus types in woman screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79 (5): 616-625.

71. Knebel-Doeberitz M. von, Spitkovsky D, et al. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie* 1997; 81: 233-239.
72. Koch J, Kirschner W, Schäfer A. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung Berlins. *Infektionsepidemiol. Forschung* 1997; 2: 1-7.
73. Kolstad P, Klem V. Long- term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *J Obstet Gynecol.* August 1976; 48 (2): 125-129.
74. Koss LG, FW Stewart, FW Foote, et al. Some historical aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. A long- term prospective study. *Cancer* 1963 16: 1160-1211.
75. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651.
76. Kühn W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie läßt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken. *Frauenarzt* 2003; 44 (1): 60-67.
77. Lautenschläger S. Bakteriell bedingte Geschlechtskrankheiten. *Schweiz Med Forum* September 2003; 38: 898-903.
78. Leitner H. Vierfacher Schutz vor HPV-Infektionen. www.universimed.com 04.09.2006: 1-4.
79. Lowy D., Center for disease control and prevention, National immunization program-record of the meeting of the advisory committee on immunization practices. 2006: 6-111.
80. Lundberg GD (Section Editor). The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal Cytological Diagnoses. National cancer institute workshop. *JAMA* August 1989; 262 (7): 931-934.
81. Mallmann P. Begründete Euphorie, aber viele offene Fragen. Vakzine gegen das humane Papillomavirus. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 2006; 6: 22.
82. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta- analyseis. *Sex Transm Dis.* 2002; 29: 725-735.
83. McFadyean J, Hobday F. Note on the experimental transmission of warts in the dog. *J Comp Pathol Ther.* 1898; 11: 341-344.
84. Mims C, et al. *Medizinische Mikrobiologie Infektiologie*, 2006.
85. Modrow S, Falke D, Truyen U. *Molekulare Virologie*, Spektrum Akademischer Verlag 2.Auflage 2003.

86. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The casual link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Columbia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-749.
87. Munoz N, M.D., Bosch FX, M.D., de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-527.
88. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Fact sheet), Human Papillomvirus and Genital Warts. August 2006.
89. Newfield L, Bredlow HL, et al. Estrogen metabolism and themalignant potential of human papillomavirus immortalized keratinocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998; 217 (3): 322-326.
90. Nicolau SM, Camargo CGC, Stavale JN, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology* 2005 Feb;65(2):251-5.
91. Petry KU, Köchel H, Bode U, et al. Human papilomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high- grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Onkol* 1996; 60: 30-34.
92. Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for woman above 29 years in Germany: Results of 8466 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1570-1577.
93. Petry, KU, et al. *Am J of Obst Gynecol* 2002; 186: 28-34.
94. Richart RM, A modified termology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131.
95. Richart RM, Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973; 8: 301-328.
96. Richart RM, Wright TC Jr. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1993; 15 (71): 1413-1421.
97. Ries et al. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Stats NCI, 2000; 1973-1997.
98. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. überarbeitete Auflage, 2008; 1-114.
99. Rylander E, Ruusuvaara L, Wikstein M, et al. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in woman who have not experined sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 735-737.

100. Sandri MT, Lentati P, et al. Comparison of the Digene HC2 assay and the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk HPV genotypes in cervical samples. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2141-2146.
101. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-964.
102. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76: 1888-1901.
103. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987; 47: 3886-3888.
104. Schmidt C. Gynäkologie von einem der auszog um die Frauen kennen zu lernen. Mai 2001.
105. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529-534.
106. Schneider A, Hoyer H, Lotz B. HPV-Nachweis und Krebsvorsorge. *Frauenarzt* 2001; 46(6): 642-644.
107. Schneider A, Kaufmann AM. Prophylaktische HPV-Vakzinierung- der Hoffnungsträger in der Prävention des Zervixkarzinoms- aktueller Stand. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 19-21.
108. Schneider A, Natural history of genital papillomavirus infections. *Intervirol* 1994; 37: 201-214.
109. Schneider A, Scheungraber C, Hoyer H, et al. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV-Test? *Gynäkologie* 2002; 35: 181-192.
110. Shope RE, Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp. Med.* July 1933; 58: 607-624.
111. Smith GV, Pemberton FA. The picture of very early carcinoma of the uterine cervix. *Surg Gynecol Obstet.* July 1934; 59: 1-8.
112. Sonnex, C. Influence of ovarian hormones on urogenital infections. *Sex. Transm. Infect.* 1998; 74 (1): 11-19.
113. Soost HJ. Münchener Nomenklatur II-Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytologie. *Gynäkol Prax.* 1990; 14: 433-438.
114. Stafl A, Mattingly RF, Facog. Coloscopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973; 41: 168-176.

115. Stockfleth E, Humane Papillomviren. Springer Berlin/ Heidelberg 2005: 45-54.
116. Stubenrauch F, Iftner T. Krebserkrankungen durch Papillomviren. Tübingen, 1999.
117. Tages-Anzeiger, Zürich und Region. 20.12.2007: 15.
118. Tattersall MH, Lorvidhaya , Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic Radiotherapien in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444-451.
119. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in woman in Ibadan, Nigeria: A population-based study. *Br J Cancer* 2004; 90: 638-645.
120. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care*.2006; 12: 462-472.
121. Trunk-Gehmacher M. CINtec p16 INK4a- Immunfärbung als Zusatzuntersuchung in der Zervix- Diagnostik. 2004; 1: 1-14.
122. UK National Screening Committee. Information sheet on Universal Neonatal Hearing Screening. 2007; www.nsc.nhs.uk/pdfs/info_sheet_unhs.pdf
123. Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K. A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1989; 43: 1050-1054.
124. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
125. Walker P, Dexeus S, DePalo et al. International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy.2003; www.IFcpc.org/ifcpc/terminology.htm
126. Wang SS, Hildesheim A. Viral and host faktors in human papillomavirus persistence and progression. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003; 31: 35-40.
127. Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, et al. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der HPV Infektion des weiblichen Genitale. Stand September 2004.
128. Wieland U, Humane Papillomaviren: Epidemiologie und Pathogenese. Handbuch HPV und Genital- Warzen 1997; p. 2. Herausgeber 3M Medica.
129. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In Gross GE, Barrasso R. Human papilloma virus infection: a clinical atlas. Ullstein Mosby 1997.

130. Winer RL, Huges JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young woman. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2645-2654.
131. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *AM J Epidemiol* 2003; 157: 218-226.
132. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer: current status - a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 945-957.
133. Zur Hausen H, de Villiers EM. Human Papillomaviruses. *Annu Rev Mikrobiol*, 1994; 48: 427-447.
134. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of human papillomavirus infections in cancer of the cervix. *Lancet* 1994; 343: 955-957.
135. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 131-156.
136. Zur Hausen H. Papillomaviren als Krebserreger. *Geburtsh. Frauenheilk.* 1998; 58: 291-296.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immun Deficiency Syndrom
AIN	Anal intraepithelial Neoplasia
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CIN	Cervikal intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
CO	Cut off
DKFZ	Deutsches Krebsforschungs Zentrum
DNA	Desoxiribonukleid Acid
ER	Early region
EU	Europäische Union
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HR-HPV	High-Risk humanes Papillomavirus
HSV	Herpes Simplex Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
KU	Kontrolluntersuchung
LR	Late region
LR-HPV	Low-Risk humanes Papillomavirus
Lsg.	Lösung
Mio.	Millionen
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
ORF	Open reading frame
PAIN	Perianalen intraepithelialen Neoplasie
PAP	Papanicolaou
PCR	Polymerase Chain Reaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
RLU	Relative light units
RNA	Ribunucleotid Acid
SIL	Squamöse intraepitheliale Läsion
SIL	Squamöse intraepitheliale Laesion
SNP	Single nucleotide polymorphism
STD	Sexually transmitted diseases
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasien
VLP	Virus like partikles
WHO	World Health Organization

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Büscher möchte ich für die Betreuung der Arbeit, die wertvollen Anregungen und das Bereitstellen seiner Praxisräume danken. Ganz besonders möchte ich mich auch noch für das Vertrauen und die motivierenden Gespräche bedanken.

Frau Neumann danke ich für die Überlassung der Laborbefunde und für die immer gute Laune.

Meinen ganz besonderen Dank gilt Frau Elena Wagner für Ihre immer freundliche Stimme und die Organisation der Termine bei Prof. Dr. Büscher.

Für die Unterstützung bei einigen statistischen Auswertungen möchte ich mich bei Herrn Dr. Fabian Heitzeberg bedanken.

Herrn Dr. Frank Chih-Kang Chen danke ich besonders für seine wertvollen Anregungen.

Ganz besonders danke ich auch Frau Dr. Edda Fauck für die Kontaktvermittlung zu Prof. Dr. Büscher.

Meinen Eltern, Werner und Silvia Fauck, und meiner Schwester, Trixi Fauck, danke ich dafür, dass Sie immer an mich geglaubt haben.

Ferner danke ich allen Gynäkologen für die Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich noch meinem Freund, Dipl. Ing. Kolja Kaiser, für die Hilfe bei diversen nervenaufreibenden Formatierungsproblemen danken.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Erklärung

„Ich, Nina Fauck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prävalenz des DNA-Nachweises humaner Papillomaviren in der Zervix uteri bei einem Berliner Patientinnenkollektiv, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift