

Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener

Häufigkeit und Bedeutung positiver Vaginalabstriche im Scheidenblindsack nach erfolgter Hysterektomie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ALEXANDER NAUTH
aus
Friedrichshafen

2007

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Menton
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Solomayer

Meiner Frau Tanja in Liebe gewidmet

1	Einleitung	3
1.1	Erörterung der Thematik	3
1.2	Historische Anmerkungen	4
1.3	Epidemiologische Daten	6
1.4	Anatomische Grundlagen.....	7
1.5	Beschreibung der Kanzerogenese	9
1.6	Problemstellung	13
2	Material und Methodik.....	15
2.1	Patientenkollektiv	15
2.2	Datenerfassung.....	17
2.3	Anamneseerhebung.....	17
2.4	Materialgewinnung und Bearbeitung.....	19
2.4.1	Zellentnahme, Fixierung und Färbung	19
2.4.1.1	Ort der Zellentnahme	19
2.4.1.2	Fixierung.....	19
2.4.1.3	Färbung.....	19
2.4.2	Primäre Abstrichbeurteilung.....	20
2.4.2.1	Representatives Zellmaterial.....	20
2.4.2.2	Malignitätskriterien	21
2.4.2.3	Befundklassifikation.....	24
2.4.2.4	Zuverlässigkeit der Methode	28
2.4.3	Nachmusterung.....	28
2.5	Statistische Auswertung.....	29
2.5.1	Zytologische Verlaufskontrolle	29
2.5.2	Histologische Klärung	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Anzahl positiver Fälle im Gesamtkollektiv	30
3.2	Relative Verteilung der positiven Fälle	30
3.3	Fälle zur zytologischen Verlaufskontrolle	32
3.4	Fälle zur histologischen Klärung	34
3.5	Nebenergebnisse	36
3.5.1	Beziehung zwischen positiven vaginalen Befunden und vorausgegangener HE-Indikation	36
3.5.2	Beziehung zwischen positiven vaginalen Befunden und zeitlichem Abstand zur HE	38
3.5.3	Beziehung zwischen positiven vaginalen Abstrichen und der HE-Technik.....	40
3.5.4	Häufigkeit von Verhornungsanomalien bei positiven vaginalen Abstrichen	41
3.6	Sonstige Ergebnisse	43
4	Diskussion	44
4.1	Risikoeinschätzung für das sekundäre Vaginalkarzinom	44
4.2	Kausale Genese des sekundären Vaginalkarzinoms	45
4.3	Inzidenz und Bedeutung positiver vaginaler Abstriche nach HE	46
4.4	Abhängigkeit positiver vaginaler Abstriche von Vorerkrankungen	48
4.5	Nebenergebnisse	49
4.6	Schlussfolgerung.....	49
5	Zusammenfassung	50

5.1	Problemstellung	50
5.2	Material und Methodik.....	50
5.3	Ergebnisse	51
5.4	Diskussion und Schlussfolgerung	51
6	Literaturverzeichnis.....	52
7	Danksagung.....	60
8	Lebenslauf	61

1 Einleitung

1.1 Erörterung der Thematik

Der zytologische Abstrich stellt den wichtigsten Test in der Früherkennung des Zervixkarzinoms dar. Dieser Erfolg wurde durch keinen anderen Krebstest jemals übertroffen. Mit seiner Hilfe ist es gelungen, die Inzidenz des Zervixkarzinoms um das Drei- bis Vierfache zu senken (35).

Es gilt heute als gesichert, dass die Entstehung des Zervixkarzinoms durch Papillomaviren (HPV=Human Papilloma Virus), insbesondere die Typen 16 und 18, verursacht wird (88). Die Kanzerogenese entwickelt sich in der Regel im Verlauf von zwei Jahrzehnten und über mehrere Vorstadien, die als leichte, mäßige und schwere Dysplasie bezeichnet werden (CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade I-III) (69).

Mit Hilfe des zytologischen Abstrichs können nicht nur die invasiven Karzinome, sondern hauptsächlich die genannten Vorstadien, erkannt und rechtzeitig eliminiert werden (61). Als Standardbehandlung werden bei persistierenden mäßigen bis schweren Dysplasien die Konisation, fraktionierte Abrasio und beim invasiven Karzinom je nach Stadium entweder die einfache oder die erweiterte Hysterektomie (Radikaloperation nach Wertheim-Meigs) und ggf. die kombinierte Radio-Chemotherapie eingesetzt (17, 33). Sofern keine Metastasen vorliegen, gilt die Erkrankung damit im Allgemeinen als geheilt (77).

Trotzdem werden auch nach erfolgter Hysterektomie aus Sicherheitsgründen weitere zytologische Abstriche aus dem vaginalen Blindsack entnommen und zwar in der Regel aus dem Scheitel dieses Blindsackes (30). Dabei fällt auf, daß positive Befunde im vaginalen Blindsack seltener auftreten als bei erhaltener Zervix, aber nicht auszuschließen sind. Während die Häufigkeit zervikaler Dysplasien und Karzinome gut und reichlich dokumentiert wurde (28), ist dies für vaginale Präneoplasien (VAIN=Vaginal Intraepithelial Neoplasia) und vaginale Karzinome nicht der Fall (55). Daher war es ein Anliegen, die Häufigkeit dieser Läsionen zu ermitteln und ihre Bedeutung näher zu erörtern.

1.2 Historische Anmerkungen

In der Mitte des 19. Jahrhunderts wurde von Johannes Müller aus Berlin die klinische Zytologie begründet. Damals wurden erstmals Trichomonaden im Scheidensekret entdeckt (Alfred Donné, 1837) (24) und das unterschiedliche Zyklusverhalten der Scheidenepithelien beschrieben (Felix Pouchet, 1847) (65). Die Tumorzytologie wurde unter anderem von Carl Bruch (16) aus Heidelberg und Rudolf Virchow (83) aus Berlin dargestellt.

Den Beginn der gynäkologischen Zytologie stellt das Jahr 1928 dar. Sowohl der Anatom George Nicolas Papanicolaou als auch der Pathologe Aurel Babeş veröffentlichten zwei überaus wichtige Studien zum Thema der gynäkologischen Krebsdiagnostik. Papanicolaou publizierte den Artikel „New Cancer Diagnosis“ (63) und Babeş im gleichen Jahr die Arbeit „Diagnostic du Cancer du Col Utérine par les Frotties“ (8). Beide Arbeiten blieben über fast zwei Jahrzehnte völlig unbeachtet, bis Papanicolaou zusammen mit dem Gynäkologen Traut 1943 mit der Monographie „Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear“ (61) der internationale Durchbruch gelang. In den anschließenden Jahren etablierte sich die Gynäkozytologie relativ schnell in den USA und in Deutschland, wo sie zunächst noch auf Vorbehalt seitens der Pathologen stieß (40). Das Besondere und Revolutionäre an der neuen Methode war die Tatsache, daß man mit der Exfoliativzytologie eine nicht-invasive Technik mit sehr hoher Spezifität gefunden hatte. Die Kolposkopie, die bereits 20 Jahre früher von Hans Hinselmann (39) eingeführt worden war, repräsentierte zwar ebenfalls eine anerkannte nicht-invasive Technik, führte jedoch bis dahin zu keinem Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms. Trotzdem ist sie heute ein fest integrierter Bestandteil in der Zervixdiagnostik (18) und dient insbesondere der optischen Erfassung der Lokalisation und Ausbreitung einer Läsion und ist damit eine wertvolle Ergänzung der Zytologie. Der zytologische Vorsorgeabstrich stellt seit 1971 eine kostenlose Kassenleistung dar (42). Die größte und bedeutendste zytologische Gesellschaft, die Internationale Akademie für Cytologie (IAC) wurde 1957 in Brüssel gegründet (50). Es folgte die Gründung der Deutschen Gesellschaft für

Zytologie (DGZ) 1960 in München und 10 Jahre später die der European Federation of Cytology Societies (EFCS) (11, 84).

Die erste zytologische Befundklassifikation erfolgte 1963 durch Papanicolaou selbst und bestand aus fünf Gruppen (unverdächtig, entzündlich, zweifelhaft, verdächtig, Karzinom) (62). Nachdem jedoch in den fünfziger und sechziger Jahren auch die Karzinomvorstadien erkannt werden konnten, war eine Erweiterung der Klassifikation notwendig geworden. Zunächst wurde die CIN-Nomenklatur von Richart (67) und die rein verbale WHO-Nomenklatur vorgestellt (69). 1975 folgte die numerische Münchner Nomenklatur, die 1989 überarbeitet wurde, ebenfalls 1989 folgte die verbale Bethesda-Nomenklatur (78), die 2001 überarbeitet wurde (56). Beide Nomenklaturen werden heute, oft in modifizierter Form, nebeneinander angewendet, das Bethesda-System hauptsächlich im angloamerikanischen, das Münchner System mehr im europäischen Sprachraum. In der Aussagekraft bestehen zwischen beiden Systemen keine grundsätzlichen Unterschiede. Einzelne Begriffe wie CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia), VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) oder VAIN (Vaginal Intraepithelial Neoplasia) finden inzwischen auch im deutschen Sprachraum Anwendung. In den USA ist man soweit gegangen, histomorphologische Begriffe, wie z.B. die Dysplasie, auch in der zytologischen Befundung anzuwenden, während man in Deutschland hierfür in der Regel noch weiterhin die Bezeichnung „Dyskaryose“ einsetzt. Die Nomenklaturen gelten für das Vaginalkarzinom in gleicher Weise wie für das Zervixkarzinom.

1.3 Epidemiologische Daten

Durch die Einbindung des Zervixabstriches in die Krebsvorsorgeuntersuchung der gesetzlichen Krankenkassen 1971 für Frauen ab dem vollendeten 30., später ab dem vollendeten 20. Lebensjahr, sank die Inzidenz weltweit von 36/100.000 auf heute nur noch 12/100.000 (76, 35, 19).

Jährlich erkranken etwa 6.500 Frauen in Deutschland an einem Zervixkarzinom. Das entspricht einem Anteil von 3,2% an allen Krebserkrankungen bei Frauen. In den 1970er Jahren war das Zervixkarzinom noch die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane, derzeit steht es an 10. Stelle der Krebserkrankungen bei Frauen (5). Im Vergleich zum Zervixkarzinom liegt die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100fache höher und liegt damit in Deutschland bei ca. 1-2% (68, 13). Die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen hat bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren von 1985-89 im Vergleich zu 1980-84 signifikant um das 4fache zugenommen (12). Das liegt wahrscheinlich daran, daß sie in der Regel über einen längeren Zeitraum nicht operativ eliminiert, sondern nur kurzfristig kontrolliert werden, um ihrer spontanen Regressionsmöglichkeit genügend Zeit einzuräumen (3). Das mittlere Erkrankungsalter des Zervixkarzinoms liegt bei 54 Jahren, der erste Altersgipfel zwischen 35 und 55 Jahren, gefolgt von einem zweiten Anstieg ab etwa 60 Jahren. Im Gegensatz dazu kommen seine dysplastischen Vorstadien zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr am häufigsten vor (19).

Die Beteiligung an den kostenlosen Früherkennungsuntersuchungen liegt in der Bevölkerung bei ca. 50-60% (10, 70). Tatsächlich liegt die Häufigkeit der kurativ vorgenommenen zytologischen Abstriche jedoch wesentlich höher, da diese nicht nur bei Vorsorgepatientinnen, sondern bei fast allen Frauen durchgeführt werden, die den Arzt aufsuchen. Hinzu kommt noch das privatärztliche Patientengut. Obwohl die Anzahl sog. opportunistisch entnommener Abstriche ständig ansteigt, entgeht ein bestimmter Bevölkerungsanteil der zytologischen Früherkennung, weil diese Frauen prinzipiell keine oder nur seltene Arztbesuche vornehmen. In dieser Hinsicht hat sich in Großbritannien ein staatlich gefördertes „Call-and Recall-System“ bewährt, mit dessen Hilfe die Frauen hierzu aufgefordert werden (26, 66).

Die Inzidenz des primären Vaginalkarzinoms liegt bei 0,5/100.000 (44, 60, 72) und repräsentiert damit nur 1-2 % aller weiblichen Genitalmalignome (37). Über die Häufigkeit des sekundären Vaginalkarzinoms und der vaginalen Präkanzerosen (VAIN), liegen nur wenige Angaben vor (27).

1.4 Anatomische Grundlagen

Die Portio vaginalis uteri besteht aus einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel, welches aus einer Basal-, Parabasal-, Intermediär- und Superfizialschicht aufgebaut ist und das im Bereich des äußeren Muttermundes abrupt in ein einreihiges Zylinderepithel übergeht.

In dieser epithelialen Grenzregion kommt es häufig zu einem metaplastischen Epithelumbau, der sich kolposkopisch als eine „Umwandlungszone“ darstellt. Im Verlauf dieses Umbauprozesses wandelt sich das Drüsenepithel in ein Plattenepithel um, wobei es zu einer starken Epithelproliferation kommt. Dies stellt einen idealen Angriffspunkt für Papillomaviren dar, weil sie diese erhöhte Proliferation für ihre eigene Erregervermehrung nutzen (57).

Die Vaginalhaut besteht, wie die Portio vaginalis uteri, ebenfalls aus einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel, welches jedoch nach erfolgter Hysterektomie keinem metaplastischen Epithelumbau mehr unterworfen ist, weil die Zervix dabei in der Regel entfernt worden ist. Obwohl damit die Angriffsmöglichkeit für Papillomaviren verringert ist, kommt es im vaginalen Blindsack offensichtlich immer noch zu HPV-Infektionen, einschließlich einer möglichen, daraus resultierenden Kanzerogenese.

Je nach Einfluss der Sexualhormone zeigt das Plattenepithel einen unterschiedlich hohen Aufbau (Abb.1). Der Reifegrad der abgeschilferten Plattenepithelien entspricht dabei der jeweiligen Proliferationshöhe (Abb.2). Ein hoher Epithelaufbau garantiert eine höhere Zellumsatzrate als ein niedriger (Atrophie) und stellt damit einen besseren Nährboden für HPV-Viren dar.

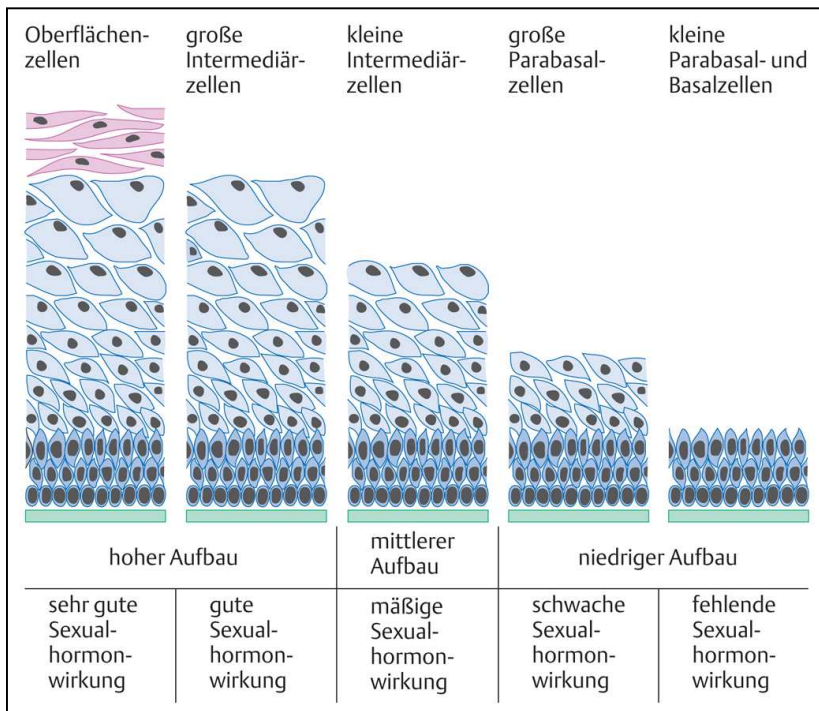


Abb. 1: Vaginalepithel: Schematischer histologischer Aufbau in Abhängigkeit von der Effizienz der Sexualhormonwirkung

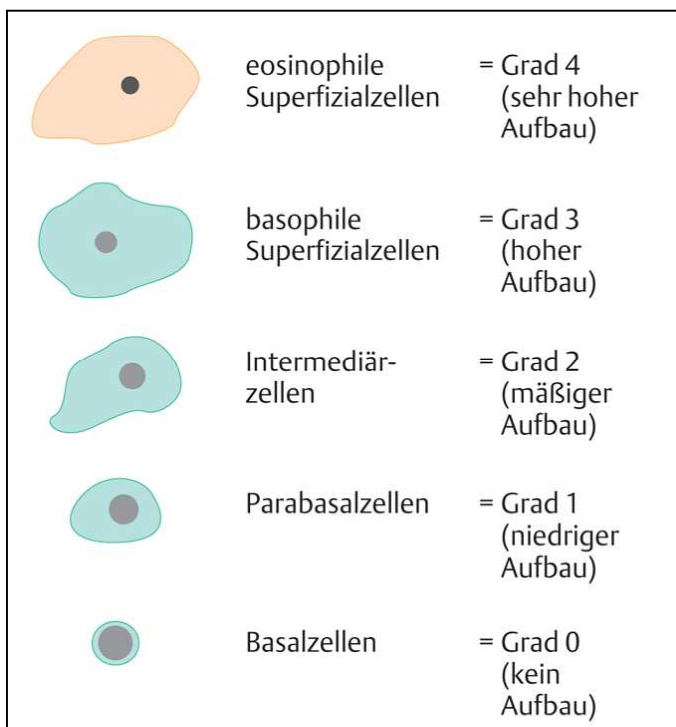


Abb. 2: Vaginalepithel: Schematische zytologische Darstellung des Vaginalepithelaufbaus in Abhängigkeit von der Sexualhormonwirkung (modifizierte Graduierung nach A. Schmitt)

1.5 Beschreibung der Kanzerogenese

Nach dem aktuellen Stand der Forschung wird die vaginale Infektion mit dem Human- Papilloma-Virus (HPV) vom Hochrisikotyp Nr.16 und 18 (und einigen anderen Subtypen) für die Entstehung des Zervixkarzinoms hauptsächlich verantwortlich gemacht (4, 52, 20). Die Durchseuchung der Bevölkerung mit diesem Virus liegt bei etwa 80%, davon 10% mit Hoch-Risikotypen (80).

Beim Eindringen des Virus in die Wirtszelle wird die für die Erbsubstanz des Virus wichtige Schutzhülle, das sogenannte Kapsid, abgebaut und die nackte „Virus-DNA“ beginnt sich im Zellkern zu vermehren. Aufgrund des vermehrten Stoffwechselbedarfs vergrößert sich gleichzeitig der Zellkern und wird polyploid. Zytologisch korreliert diese Veränderung in der Regel mit einer leichten bis mäßigen Dysplasie. In der späteren Differenzierungsphase des Plattenepithels wird die genannte Schutzhülle wieder synthetisiert, damit das Virus nach Abschilferung und Auflösung der Superfizialzellen überleben und erneut infektiös werden kann (49). Gelegentlich kommt es jedoch zum Einbau der Virus-DNA in das Genom der Wirtszelle, was einen genetischen „Unfall“ darstellt, weil sich das Virus dadurch nicht mehr vermehren kann. Dabei werden schon frühzeitig Proteine synthetisiert, welche einerseits die körpereigene Immunabwehr hemmen (Tumorsuppressorgene) und andererseits die Virusvermehrung fördern (Protoonkogene) (88). Zytologisch entspricht diese Veränderung zunehmend einer schweren Dysplasie bzw. eines Carcinoma in situ.

Die Kanzerogenese verläuft über mehrere Zwischenstadien, die als Dysplasie oder CIN bezeichnet werden (Abb. 3).

Das HPV infiziert die teilungsfähigen Basalzellen des Plattenepithels und vermutlich auch die Reservezellen und unreifen Metaplasiezellen im Bereich der Übergangszone zwischen Platten- und Zylinderepithel (Transformationszone), der Hauptlokalisierung des Zervixkarzinoms. Die Bedingungen sind hier durch Epithelproliferation und metaplastische Veränderungen besonders günstig (48, 6). Durch lokale Infektionen ausgelöste Defekte im Epithel erleichtern das Penetrieren der Viren (73). Disponierend für die Karzinogenese sind Promiskuität, früher Sexualkontakt, niedriger sozioökonomischer Status,

Nikotin- und Alkoholabusus, schlechte Genitalhygiene und frühe erste Gravidität. Die Virulenz des HPV ist einerseits vom Virustyp, andererseits von der Immunabwehr des Körpers abhängig (89). Das Virus kann zu einer latenten Infektion der Zellen führen, ohne jemals dysplastische Veränderungen hervorzurufen (Abb. 4). Erst nach Eintritt der Virus-DNS in den Zellkern vermehrt sich das Virus, wodurch zunächst leichte Formen der Dysplasie entstehen und nach Einbau in das körpereigene Genom Tumorsuppressorgene und Protoonkogene aktiviert werden, welche den Prozess der Kanzerogenese (schwere Formen der Dysplasie, usw.) einleiten (6, 88). Nikotin wurde im Zervixschleim nachgewiesen, und führt an dieser Stelle zu vermehrter Zellteilung, und wirkt somit also als Kofaktor (59).

Während der „kontrollierten Kanzerogenese“ (Apoptose) werden Genomschäden durch Reperaturgene eliminiert. Erst nach unbestimmter Zeit kommt es zum Zustand der „unkontrollierten Kanzerogenese“, weil das Virus Sequenzänderungen innerhalb kurzer Nukleotidketten der Reperaturgene hervorruft (Mikrosatelliteninstabilität) (75).

Aufgrund sekundärer Mutationen wird dadurch ein so hoher Destabilisierungsgrad erreicht, dass die Krebsentstehung dann nicht mehr aufzuhalten ist, auch wenn keine Viruspräsenz mehr vorliegt.

Die Vermehrung der nunmehr atypisch gewordenen Basalzellen führt zu einer allmählichen Verbreiterung der Basalzellschicht. Dadurch haben die darüber liegenden Zellen des mehrschichtigen Plattenepithels immer weniger Zeit auszureifen, so dass sie auf einer niedrigeren Reifestufe stehen bleiben, wenn sie die Oberfläche erreichen. Während zu Beginn der Kanzerogenese die Ausreifung noch bis zur Superficial- oder Intermediärzelle möglich ist (entsprechend einer leichten bzw. mäßigen Dysplasie), können die Zellen später nur noch bis zur Parabasalzelle (schwere Dysplasie) oder gar nicht mehr ausreifen, so dass das gesamte Epithel nur noch aus atypischen Basalzellen besteht (Carcinoma in situ) (Abb. 5).

Die Möglichkeit zu Spontanremissionen einer Präkanzerose hängt von ihrem Schweregrad ab. Bei den leichten bis mäßigen Dysplasien werden Remissionsraten bis zu 80%, bei den schweren bis zu 30% angegeben. Die

Gesamtlaufzeit bis zur Invasion liegt bei 10-20 Jahren, kann aber bei HPV 18 auch erheblich kürzer (nur ein bis zwei Jahre) sein (25).

Die Tumordinvasion wird durch Produktion von Enzymen eingeleitet, welche die Basalmembran auflösen, so dass die Tumorzellen ins bindegewebige Stroma einwachsen können, wo sie in Lymph- und Blutgefäße einbrechen, so daß eine Metastasierung möglich wird. Es wird angenommen, dass die Kanzerogenese am Vaginalepithel in gleicher Weise stattfindet wie an der Zervix. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich beim Vaginalkarzinom um ein Plattenepithelkarzinom, während an der Zervix auch Adenokarzinome vorkommen können, welche aus dem endozervikalen Drüsenepithel hervorgehen.

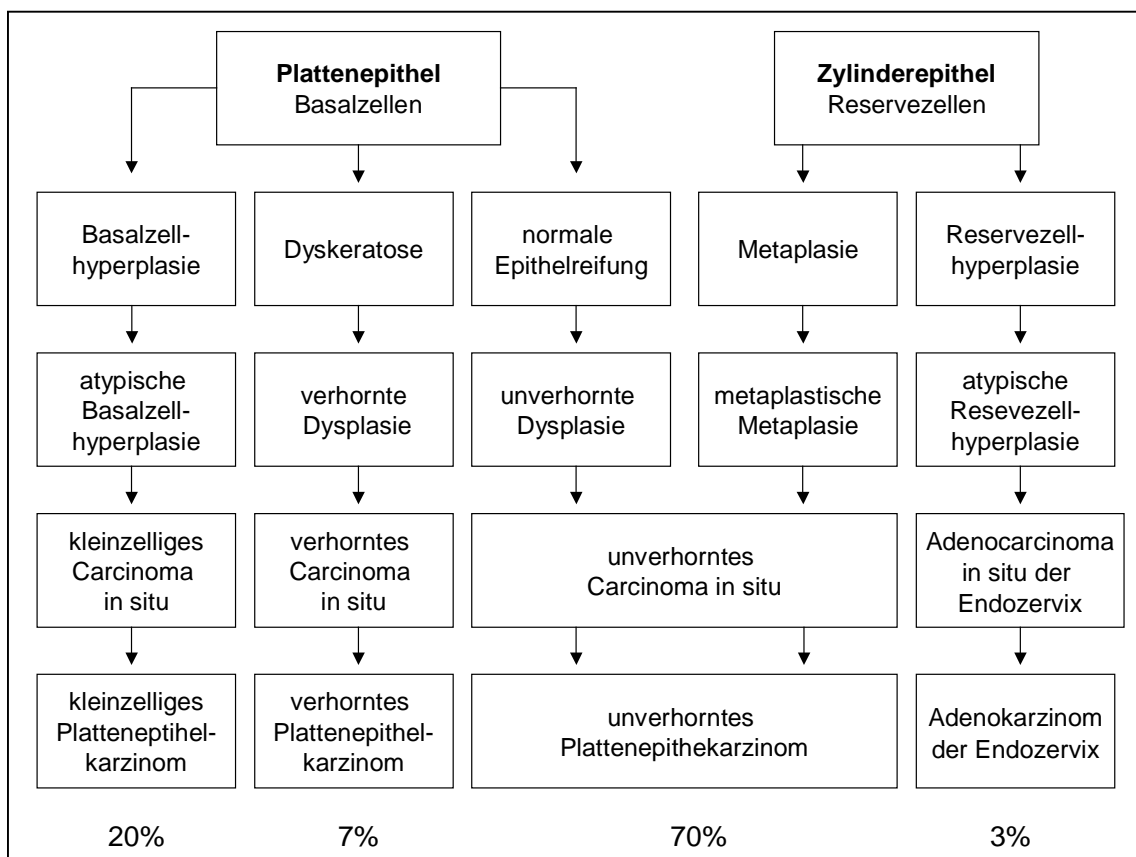


Abb. 3: Morphogenese des Zervixkarzinoms (Schematische Darstellung, modifiziert nach S. F. Patten)

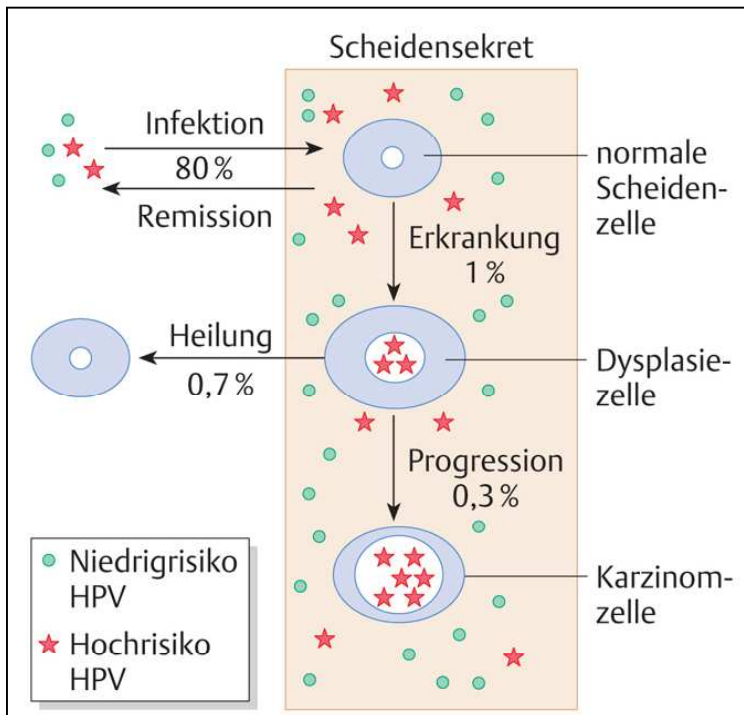


Abb. 4: Virale Kanzerogenese: Schematisierte Darstellung. Die Infektion mit Hochrisiko-HPV verursacht nur in ca. 1% eine Erkrankung und in 0,3% eine Krebsentstehung.

Zytologie	Superfizialzelle	reife Dyskaryose	mittelreife Dyskaryose	unreife Dyskaryose	unimorphe Atypie	polymorphe Atypie
Superfizialschicht						
Intermediärschicht						
Intermediärschicht						
Parabasalschicht						
Basalschicht						
Histologie	normal	leichte Dysplasie	mäßige Dysplasie	schwere Dysplasie	Carcinoma in situ	Karzinom

Abb. 5: Stadien der Epithelkanzerisierung am unverhornten Plattenepithel

1.6 Problemstellung

Während Lokalisation, Entstehungsweise und Häufigkeit des Zervixkarzinoms und seiner Vorstadien gut bekannt und klar definiert sind, ist dies beim Vaginalkarzinom und seinen Vorstadien nicht der Fall.

Der Scheidenabschluss stellt im Unterschied zur Transformationszone eine erheblich größere Fläche dar, innerhalb der eine Kanzerogenese möglich ist. Die überwiegende Mehrzahl der Vaginalkarzinome und seiner Vorstadien entwickelt sich allerdings erfahrungsgemäß im Scheitel des nach Hysterektomie entstandenem vaginalen Blindsackes (Abb.6).

Der übrige Scheidenbereich ist dagegen extrem selten betroffen. Aus diesem Grund hat man eine Begriffstrennung vorgenommen und bezeichnet die Karzinome des Scheidenblindsackes als *sekundäre* und alle übrigen als *primäre* Vaginalkarzinome (14). Das sekundäre Vaginalkarzinom entsteht fast immer nach Hysterektomie im Scheitel des vaginalen Blindsackes, das primäre Vaginalkarzinom dagegen unabhängig von vorausgegangenen Operationen meist an einer anderen Stelle innerhalb der Scheide (74, 30).

Die vorliegende Studie stellte sich die Aufgabe, Häufigkeit und Bedeutung vaginaler intraepithelialer Neoplasien (VAIN) und des invasiven (sekundären) Vaginalkarzinoms zu ermitteln, besonders im Hinblick auf die Frage der Notwendigkeit zytologischer Vorsorgeuntersuchungen auch nach erfolgter Hysterektomie.

Im Rahmen der Studie wurde auch Wert auf die Erfassung bestimmter Risikofaktoren und auf die Feststellung möglicher zytologischer Auffälligkeiten gelegt.



Abb. 6 : Kolposkopisches Bild nach Hysterektomie: Erythro- und Leukoplakie zweier Areale im Scheitel des vaginalen Blindsackes mit VAIN III (Vergrößerung 15-fach).

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In einem Stuttgarter Großlabor wurden in den Jahren 1997-1999 insgesamt 266.618 gynäkozytologische Abstriche retrospektiv ausgewertet. Davon entfielen 241.956 auf Zervix- und 24.662 auf Vaginalabstriche aus dem Scheidenblindsack. Die Häufigkeit der zervikalen Präneoplasien und Karzinome lag in dieser Zeit bei 5.453 Fällen, die der vaginalen bei 162 Fällen. Die Daten beider Kollektive wurden miteinander verglichen.

Die anamnestischen Angaben der Patientinnen mit vaginalen Neoplasien wurden in einer Befragungsaktion an die einsendenden Ärzte ergänzt. Die Abstriche aller positiven Fälle vaginaler Neoplasien wurden hinsichtlich besonderer morphologischer Kriterien nachgemustert.

Das mittlere Alter und die Altersverteilung der Patientinnen bezogen auf die Pap-Gruppen ist in Tab.1 und Abb.7 dargestellt.

Das mittlere Alter für alle Pap-Gruppen betrug 57,5 Jahre. Das mittlere Alter der Patienten mit der Pap-Gruppe IIID-IVa lag bei 56,7 Jahren, das derer mit der Pap-Gruppe V bei 73,3 Jahren und war damit signifikant ($p < 0,05$) höher.

Tab. 1: Altersverteilung positiver Vaginalabstriche

Pap-Gruppe	n = 162	Mittelw.(± SD)	Minimum	Maximum
Pap IIID-IVa	151	56,7 ± (9,9)	30	82
Pap V	11	73,3 ± (6,5)	67	85

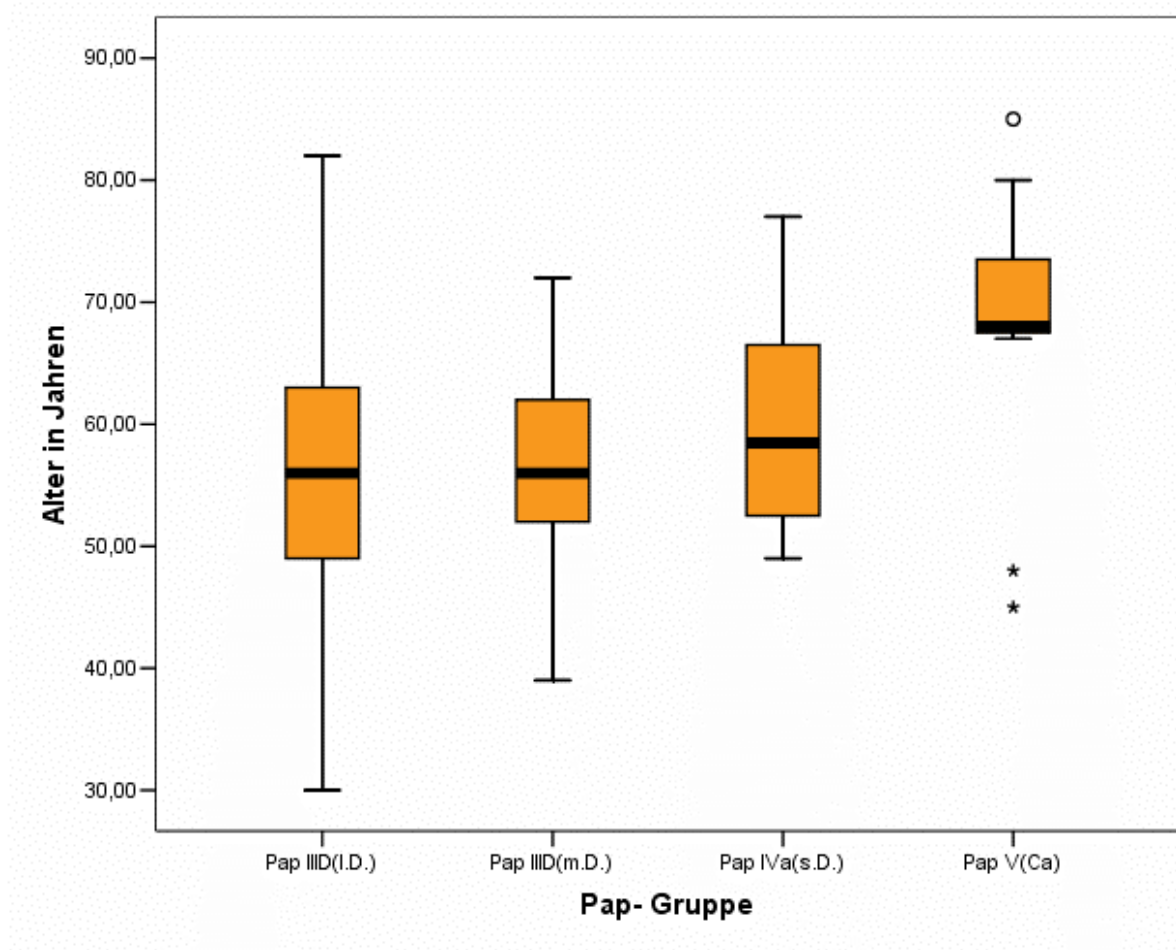


Abb. 7: Altersverteilung positiver Vaginalabstriche

2.2 Datenerfassung

Die Stammdaten der Patientinnen (Registriernummer, Name, Adresse, einweisender Arzt) wurden mit Hilfe einer Schnellerfassungssoftware für Patientendaten der Firma Compumed ermittelt.

Das System registriert neben diesen Stammdaten die Pap-Gruppe, die Anzahl der Abstriche, den Epithelaufbau (Proliferationsgrad), Kontrollempfehlungen und bestimmte anamnestische Daten (z.B. gynäkologische Voroperationen).

Durch Aufrufen der Daten hysterektomierter Frauen im Beobachtungszeitraum konnten deren Abstrichbefunde ermittelt werden. Für die Auswertung wurden die Befundformulare und die dazugehörigen Abstriche aus dem Archiv verwendet.

2.3 Anamneseerhebung

Über die Datenerfassung konnten auch die betreuenden Ärzte ermittelt werden und eine Fragebogenaktion gestartet werden, mit Hilfe derer ergänzende klinische Angaben erbeten wurden (Abb. 8).

Dabei handelte es sich um:

- den Ort der Zellentnahme
- die Art der Operationstechnik (vaginal, abdominal)
- den Zeitpunkt und die Indikation für die Hysterektomie
- die Frage nach einer erfolgten Hormonsubstitution
- die Frage nach Rauchgewohnheiten
- die Frage nach einer eventuellen HPV-Testung

Patientenname: _____

Geb.-Datum: _____

Datum der Abstrichuntersuchungen: _____

Abstrich-Nr.1: _____ Abstrich-Nr.4: _____

Abstrich-Nr.2: _____ Abstrich-Nr.5: _____

Abstrich-Nr.3: _____ Abstrich-Nr.6: _____

A.) Sie möchten sich an der Studie beteiligen? nein ja

Wenn nein, schicken Sie bitte den Bogen unbeantwortet zurück (Freiumschlag liegt bei).

B.) Wegen des Zeitaufwandes können Sie die Fragen nicht oder nur teilweise beantworten, gewähren mir aber Akteneinsicht. nein ja

Die Fragen können von Ihnen beantwortet werden:

1. Raucht die Patientin nein ja

2. Erfolgte eine Hormonsubstitution zur Zeit der Abstrichentnahmen? nein ja

Wenn ja, welches Präparat zu welchem Zeitpunkt?

Abstrich-Nr.1: _____ Abstrich-Nr.4: _____

Abstrich-Nr.2: _____ Abstrich-Nr.5: _____

Abstrich-Nr.3: _____ Abstrich-Nr.6: _____

3. Welche OP-Technik wurde angewendet? abd. vag.

andere, welche? _____

4. Welche OP-Indikation bestand und wann erfolgte die OP?

5. Besitzen Sie einen histologischen Befund/OP-Bericht zur Einsicht? nein ja

Wenn nein, aus welchem Krankenhaus oder Institut könnte ich diesen ausfindig machen?

6. Erfolgte bei der Patientin eine HPV- Hybridisierung? nein ja

Wenn ja, Ergebnis/Virus-Typ? _____

Wenn nein, können Sie demnächst eine solche veranlassen? nein ja

Abb. 8 : Fragebogen zur anamnestischen Datenerhebung

2.4 Materialgewinnung und Bearbeitung

2.4.1 Zellentnahme, Fixierung und Färbung

2.4.1.1 Ort der Zellentnahme

Die Zellentnahme in den gynäkologischen Praxen erfolgte in der Regel aus dem Scheitel des vaginalen Blindsackes mit Hilfe eines Watteträgers.

2.4.1.2 Fixierung

Die Fixierung wurde vom Einsender entweder mit einem alkoholhaltigen Spray oder in einer Küvette durchgeführt.

2.4.1.3 Färbung

Die Färbung im zytologischen Labor erfolgte nach der von Papanicolaou angegebenen Methode, allerdings mit Hilfe eines Färbeautomaten.

Dabei wird zunächst eine *Hydrierung* (absteigende Alkoholreihe) des Zellmaterials vorgenommen, um anschließend in wässriger Lösung mit Hämatoxylin färben zu können, wobei sich vor allem das Heterochromatin des Zellkerns anfärbt. Im Salzsäurebad wird das ungewollt mit angefärbte Zytoplasma wieder entfärbt und durch fließendes Wasser die Säurewirkung neutralisiert.

Im nächsten Schritt erfolgt die *Dehydrierung* (aufsteigende Alkoholreihe), um mit den alkoholischen Plasmafarben weiterarbeiten zu können. Mit Orange-G wird eine Rotfärbung, mit Polychrom eine Blaufärbung des Plasmas erreicht.

Mit Alkohol und Xylol werden vor dem *Eindecken* alle Wasserreste entfernt, um Artefakte zu vermeiden. Nach Beendigung dieser Prozedur wird der Abstrich mit Hilfe eines Deckglases konserviert.

2.4.2 Primäre Abstrichbeurteilung

2.4.2.1 Representatives Zellmaterial

Das aus dem vaginalen Blindsack entnommene Material unterscheidet sich grundsätzlich von dem aus einer intakten Zervix gewonnenem Material. Während Abstriche von der Portio neben unverhornten Plattenepithelien auch Schleimbeimengungen, Metaplasiezellen und Zylinderepithelien aufweisen, zeigen Vaginalabstriche ein eher „sauberes“ Zellbild mit ausschließlich Plattenepithelzellen, die je nach Alter und Hormonzustand unterschiedliche Reifegrade haben können (Basal-, Parabasal-, Intermediär-, Superficialzellen). Der grundlegende Unterschied beider Zellpopulationen ergibt sich aus dem histologischen Aufbau des Epithels mit Fehlen einer Transformationszone im Scheidenblindsack.

Beim Durchmustern der Präparate (dem sog. Screenen) achtet der zyto-technische Assistent auf zelluläre Auffälligkeiten, die sich an den bekannten Malignitätskriterien orientieren. Entsprechende Zellen oder Zellgruppen werden vom Screener mit Hilfe eines Filzstiftes durch Kreise markiert, damit sie beim Nachmustern durch den Laborleiter leichter wieder auffindbar sind.

2.4.2.2 Malignitätskriterien

Die *atypische Chromatinstruktur* gilt als stärkstes Kriterium für Malignität. Man unterscheidet die bei der Zellteilung biologisch aktiven Anteile (Euchromatin) und die während der Interphase ruhenden Anteile (Heterochromatin). Das im Abstrichpräparat sich dunkel anfärbende Chromatin repräsentiert in erster Linie dieses Heterochromatin. Es ist in normalen Zellen feingranuliert und gleichmäßig verteilt, in atypischen Zellen in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad dagegen mehr oder weniger grob granuliert und ungleichmäßig verteilt (Abb. 9). Die Anlagerung des Chromatins an die Kernmembran führt zu deren ungleichmäßigen Verdickung (*Kernwandhyperchromasie*). Innerhalb des Zellkerns können durch Chromatinkonzentration sog. *Chromozenter* entstehen. Durch Vermehrung des Heterochromatins werden die Kerne dunkler (*Hyperchromasie*), obwohl bei besonders hochgradiger Malignität (kurze Interphase) manchmal das Euchromatin überwiegt und die Kerne dann teilweise heller erscheinen (*nuclear clearings*).

Kerne normaler Zellen sind im allgemeinen rund und untereinander gleich groß. In atypischen Zellkernen besteht jedoch eine unkoordinierte DNS-Zunahme, was zu unterschiedlichen Kerngrößen führt (*Kernpolymorphie*). Formveränderungen (Lappungen, Kerbungen) entstehen aufgrund der verstärkten Stoffwechselaktivität.

Dysplastische Kerne vergrößern sich durchschnittlich auf das Drei- bis Vierfache, bei Karzinomen auf das Doppelte. *Kernvergrößerung* ist jedoch ein eher unspezifisches Malignitätskriterium, da viele gutartige Prozesse dies ebenfalls bewirken können.

In atypischen Zellen verschiebt sich aufgrund der Kernvergrößerung das Größenverhältnis zwischen Zytoplasma und Zellkern, weil das Plasma in der Regel keine Flächenzunahme aufweist (*Kern-Plasma-Relations-Verschiebung*). Manchmal bestehen *zytoplasmatische Auffälligkeiten*, entweder in Form direkter HPV-Zeichen, darunter versteht man plasmatische Hofbildungen, (Koilozyten, Abb. 18) oder indirekter HPV-Zeichen, insbesondere Verhornungstendenzen (Dyskeratozyten, Abb. 17) oder in Form von Spindelzellen bzw. Zell-in-Zell-Phänomenen (Abb. 9) (7).

Die dysplastischen Zellen können *unterschiedliche Reifegrade* betreffen (Superfizial-, Intermediär-, Parabasal-, Basalzellen), was der Einteilung des Schweregrades der Läsion dient (Abb. 10). Findet man atypische Zellen innerhalb von Superfizial- bzw. großen Intermediärzellen, so entspricht die Läsion einer leichten Dysplasie. Betreffen sie dagegen kleine Intermediärzellen und Parabasalzellen, so liegt eine mäßige Dysplasie vor. Treten sie innerhalb von Basalzellen auf, so besteht eine schwere Dysplasie bzw. ein Carcinoma in situ. Der Verdacht auf ein invasives Karzinom besteht, wenn das Zytoplasma der Zellen polymorphe Formen annimmt und die Zellkerne Nukleolen aufweisen.

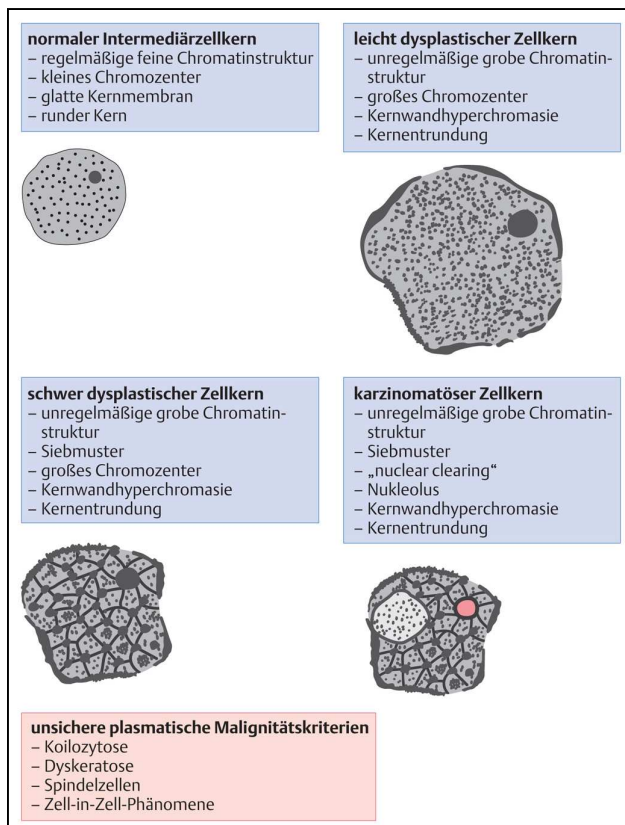


Abb. 9: Malignitätskriterien plattenepithelialeer Zellkerne sowie unsichere plasmatische Malignitätskriterien.

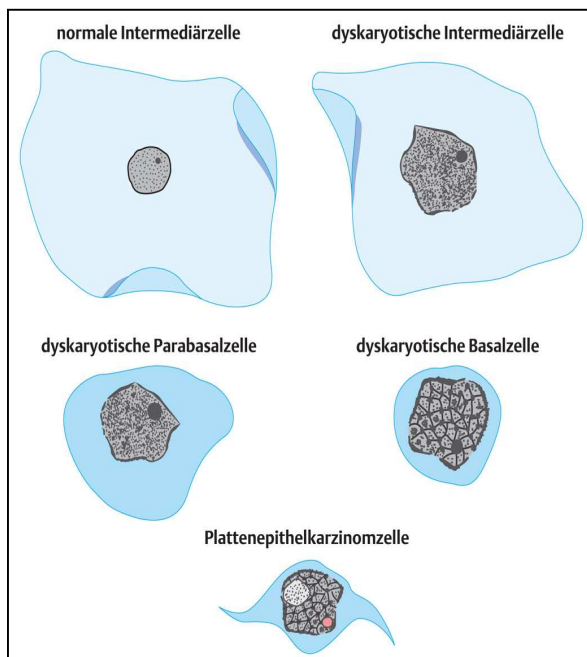


Abb. 10: Klassifikationskriterien atypischer Plattenepithelzellen. Die relative Kerngröße nimmt mit steigendem Malignitätsgrad zu.

2.4.2.3 Befundklassifikation

Bei der Befundklassifikation wurde die Münchner Nomenklatur II angewendet, im Rahmen derer die Abstrichqualität, der epitheliale Proliferationsgrad und die mikrobielle Flora beurteilt werden (Tab. 2a) und die Befundeinteilung vorgenommen wird (Gruppe I-V) (Tab. 2b).

Positive Vaginalabstriche wurden dabei als VAIN I-III oder als invasives Vaginalkarzinom klassifiziert (Abb.11-14).

Abstrichqualität	Proliferationsgrad	Mikrobiologie
<ul style="list-style-type: none"> - Ausreichend - Bedingt ausreichend - Nicht ausreichend Bei Abstrichen mit bedingt ausreichender Qualität oder nicht ausreichender Qualität ist die Ursache hierfür anzugeben: <ul style="list-style-type: none"> - Zu wenig Zellmaterial - Unzureichende Fixierung - Schwere degenerative Zellveränderungen - Starke Entzündung - Stark blutiger Abstrich - Starke Zellüberlagerung - Keine endozervikalen Zellen 	Angabe nach A. Schmitt (Grad 1-4)	<ul style="list-style-type: none"> - Döderlein (mit oder ohne Zytolyse) - Mischflora - Kokken - Gardnerella - Mykosen - Trichomonaden - Sonstige

Tab. 2 a : Darstellung der Münchner Nomenklatur II (1989) unter Berücksichtigung der 1997 erfolgten Freiburger Ergänzung hinsichtlich der Kolposkopieempfehlung

Gruppe	Klassifikationskriterien	Empfehlung
I	Normales Zellbild, dem Alter entsprechend, einschließlich leichter und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse	Jährliche Kontrolle
II	Deutlich entzündliche Veränderungen an Zellen des Platten- und zervikalen Zylinderepithels. Zellen aus Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderung, Keratosezellen. Normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Spezielle Zellbilder wie folliculäre Zervizitis, Zellveränderungen bei IUP, Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen, Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalievirusinfektion	ggf. zytologische Kontrolle, Zeitabstand je nach klinischem Befund, evtl. Entzündungsbehandlung durch Hormongaben
III	Unklarer Befund: Schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen. Auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschließen ist, möglichst mit Hinweis, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind	Je nach klinischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrollen oder sofortige histologische Klärung
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden)	Kolposkopisch-zytol. Kontrolle in 3-6 Monaten, bei einjähriger Laufzeit ggf. histol. Klärung
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).	Histologische Abklärung nach Kolposkopie, in der Schwangerschaft ggf. kolposkopisch-zytol. Kontrolle
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen)	Histologische Abklärung nach Kolposkopie
V	Zellen eines malignen Tumors, Zellen eines Plattenepithelkarzinoms (verhornend oder nicht verhornend), Zellen eines Adneokarzinoms, möglichst mit Hinweis, ob endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs Zellen sonstiger maligner Geschwülste	Histologische Abklärung nach Kolposkopie

Tab. 2b : Darstellung der Münchner Nomenklatur II (1989) unter Berücksichtigung der 1997 erfolgten Freiburger Ergänzung hinsichtlich der Kolposkopieempfehlung

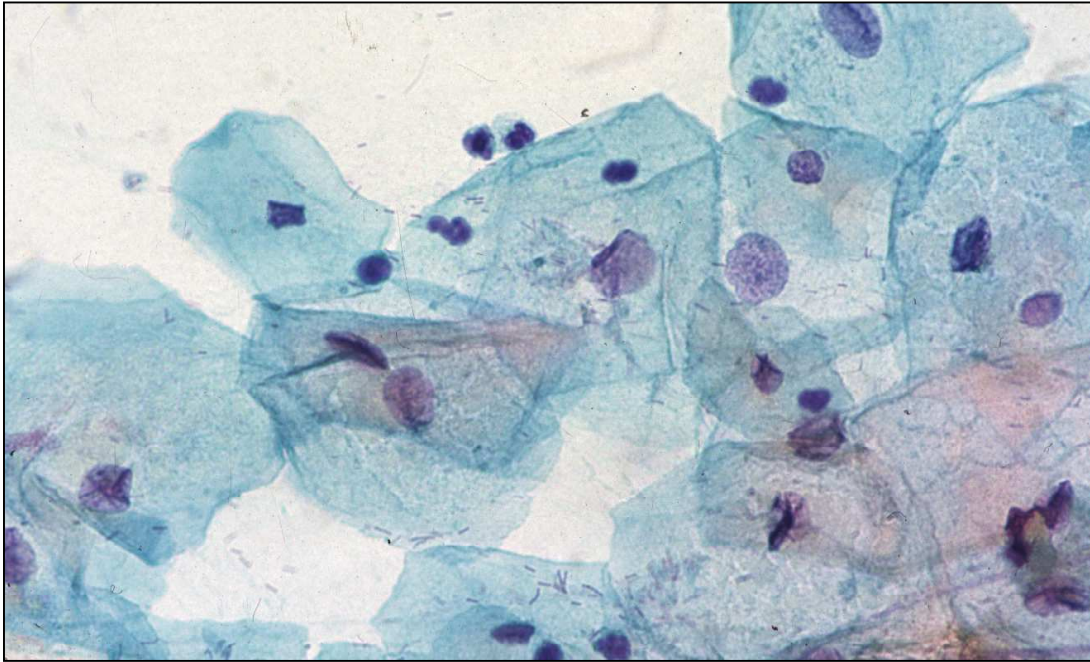


Abb. 11: VAIN I: Reife plattenepitheliale Dyskaryosen (atypische Zellkerne innerhalb von Superficialzellen)

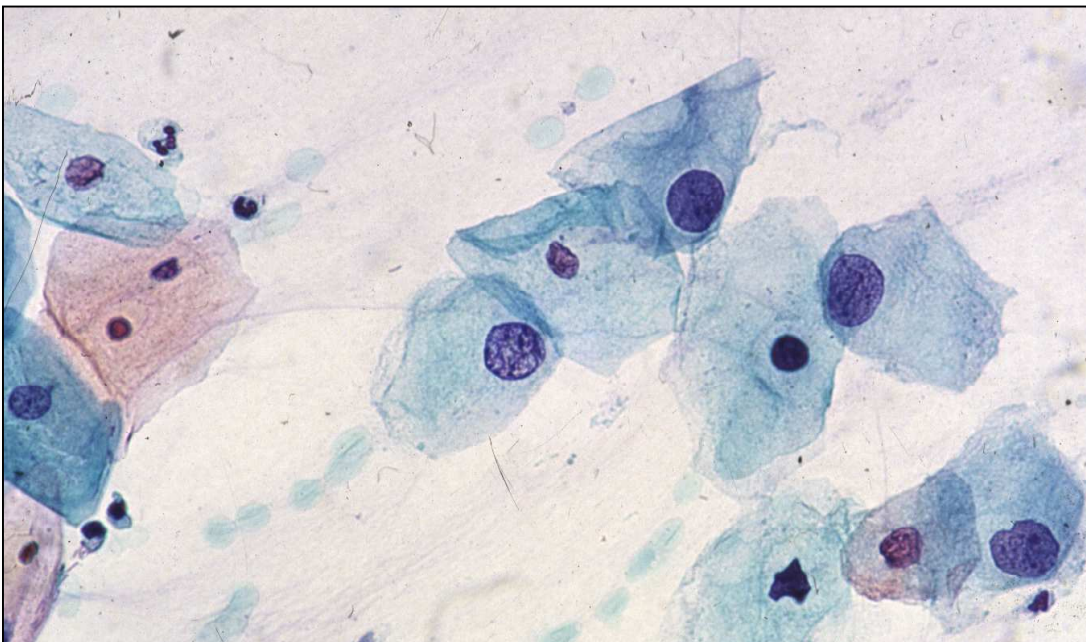


Abb. 12 : VAIN II: Mittelreife plattenepitheliale Dyskaryosen (atypische Zellkerne innerhalb von kleinen Intermediär- bzw. Parabasalzellen)



Abb. 13: VAIN III: Unreife plattenepitheliale Dyskaryosen (atypische Zellkerne innerhalb von Basalzellen)

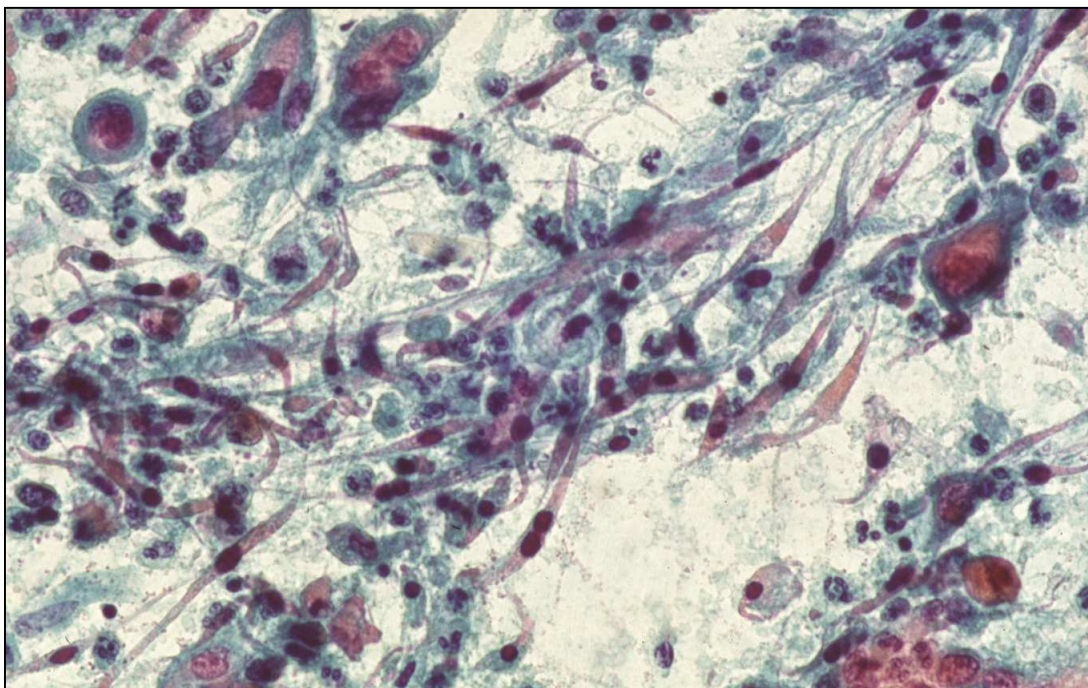


Abb. 14: Invasives Vaginalkarzinom: Polymorphe plattenepitheliale Atypien

2.4.2.4 Zuverlässigkeit der Methode

Die Zervixzytologie zeichnet sich durch eine sehr hohe *Spezifität* (hoher positiver Vorhersagewert) aus. Abstriche, die positiv bewertet wurden, stimmen nach histologischer Diagnosesicherung in 99% der Fälle mit der zytologischen Befundung überein (76). Die *Spezifität* der Vaginalzytologie soll allerdings deutlich niedriger (bei ca. 83%) liegen (22).

Der geringe Anteil falsch positiver Befunde geht in der Regel auf eine zytodiagnostische Fehleinschätzung infolge entzündlicher, degenerativer oder technischer Zellschädigung zurück. Konnte eine Atypie bei der histologischen Diagnosesicherung nicht vom Pathologen erkannt werden, so könnte dies aber auch an einer fehlerhaften Operationstechnik oder einer unvollständigen Aufarbeitung des Gewebes gelegen haben.

Insbesondere bei der histologischen Sicherung im vaginalen Blindsack durch Probenentnahme ist es möglich, daß das atypische Gewebe mit der Biopsiezange aus technischen Gründen nicht erfasst werden konnte und deshalb eine Diskrepanz zum zytologischen Befund besteht (23).

Die Zervixzytologie zeigt nach heutiger Auffassung eine relativ geringe *Sensitivität* (ca. 50-80%), bezogen auf einen einzelnen Abstrich. Allerdings steigt sie schon nach drei aufeinanderfolgenden Abstrichen auf 83-99% an (71, 22).

2.4.3 Nachmusterung

Alle positiven vaginalen Abstriche wurden gemeinsam mit dem Laborleiter retrospektiv erneut bewertet, wobei morphologische Besonderheiten (insbesondere Verhornungsanomalien) berücksichtigt wurden. Zur Verfügung stand ein Mikroskop mit Diskussionsbrücke der Firma Leitz Wetzlar GMBH (Vergrößerung 40-600-fach).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl für das zervikale als auch für das vaginale Kollektiv. Die Häufigkeit der positiven Fälle, ihre Verlaufsentwicklung und gegebenenfalls ihre histologische Klärung konnten so miteinander verglichen werden.

2.5.1 Zytologische Verlaufskontrolle

Positive zytologische Befunde, die nicht zur histologischen Abklärung kamen, wurden in dreimonatigen Intervallen nachkontrolliert, und der letzte vorliegende Befund mit dem ersten korreliert.

Persistenz eines positiven Befundes wurde angenommen, wenn der darauf folgende Abstrich ebenfalls positiv ausfiel.

Progression wurde angenommen, wenn ein nachfolgender Abstrich in eine nächsthöhere Pap-Gruppe eingeteilt worden war.

Regression eines positiven Befundes wurde angenommen, wenn im Anschluss daran zwei aufeinander folgende Abstriche negativ ausfielen.

2.5.2 Histologische Klärung

Positive Vaginalabstriche, die histologisch (in der Regel durch Knipsbiopsie) abgeklärt worden waren, wurden bei positiver Histologie als bestätigt und bei negativer Histologie als nicht bestätigt gewertet. Folgten auf einen negativen histologischen Befund trotzdem weiterhin positive Abstriche, so wurde dieser Fall als „positiv“ im Sinne der zytologischen Verlaufskontrolle gewertet (falsch negative Histologie). Folgten jedoch negative Befunde, so wurde der Fall als zytologisch falsch positiv angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl positiver Fälle im Gesamtkollektiv

In den Jahren 1997-1999 waren in einem zytologischen Labor bei 266.618 Frauen zytologische Abstriche untersucht worden. Davon entfielen 24.662 Fälle auf Zellproben aus dem vaginalen Blindsack (nach Hysterektomie) und 241.956 Fälle auf solche von der cervix uteri.

Im vaginalen Kollektiv waren 162 Fälle (0,66%) zytologisch positiv (Pap IIID-V), im zervikalen Kollektiv waren 7134 Fälle (2,96%) zytologisch zweifelhaft oder positiv (Pap III-V). Zytologisch zweifelhafte Befunde (Pap III) traten nur im zervikalen Kollektiv auf und betrug 0,30%.

Im vaginalen Kollektiv blieben 13 Fälle (8,1%) im zervikalen 956 (13,4%) ungeklärt. Die Klärung eines positiven Falles wurde angenommen, wenn dieser durch mindestens einen weiteren Abstrich zytologisch kontrolliert oder aber histologisch untersucht worden war.

Die Anzahl der geklärten Fälle betrug im vaginalen Kollektiv 148 (0,60%), im zervikalen Vergleichskollektiv 6191 (2,57%), war also dort rund viermal häufiger. Die Fälle mit Pap IIID betrug im zervikalen Kollektiv 1,8% und im vaginalen 0,48%, solche mit Pap IVa im zervikalen 0,38% und im vaginalen 0,08%. Präkanzerosen traten also im vaginalen Kollektiv etwa viermal seltener auf als im zervikalen. Pap V-Fälle waren in beiden Kollektiven gleich häufig (0,04%) (Abb. 15).

3.2 Relative Verteilung der positiven Fälle

Innerhalb des positiven Kollektivs zeigt sich, dass sowohl im vaginalen Blindsack als auch an der Zervix Pap IIID-Fälle mit rund 70% und Pap IVa-Fälle mit rund 13% etwa gleich häufig verteilt sind (Tab. 3). Dagegen fällt auf, dass Vaginalkarzinome in Relation etwa viermal häufiger auftraten als Zervixkarzinome (6,2% gegenüber 1,6%).

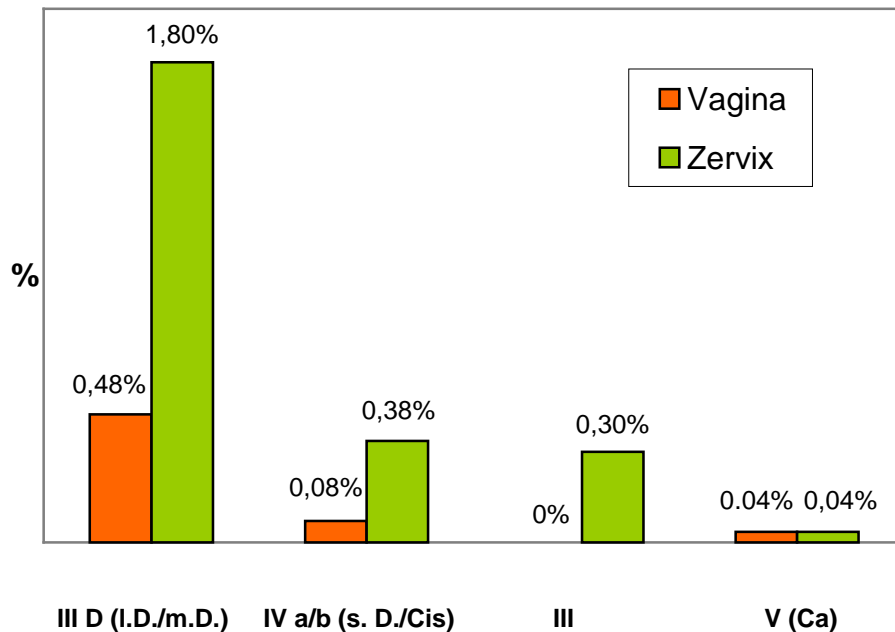


Abb. 15: Anzahl positiver Vaginal (n=148)- und Zervixabstriche (n=6191) im Gesamtkollektiv

Tab. 3: Relative Verteilung der Fälle mit positiven Vaginal- (n=148) und Zervixabstrichen (n=6191)

* Bei der statistischen Auswertung zervikaler Neoplasien waren leichte und mäßige Dysplasien zusammengefasst worden.

Pap-Gruppe	positive Abstriche Vagina	positive Abstriche Zervix
Gesamt	148(100%)	6191(100%)
IIID(I.D.)	87(54,0%)	4341(70,1%) *
IIID(m.D.)	31(19,3%)	
IVa, b(s.D./CIS)	20(12,4%)	924(14,9%)
III(zweifelhaft)	0	828(13,4%)
V(Ca)	10(6,2%)	98(1,6%)

3.3 Fälle zur zytologischen Verlaufskontrolle

Von 148 Fällen geklärt positiver Vaginalabstriche wurden 118 (87 leichte und 31 mäßige Dysplasien) nur durch zytologische Verlaufskontrolle (nicht durch histologische Abklärung) in Form mindestens zweier aufeinander folgender Abstriche kontrolliert. Entsprechend den Befundklassifikationen resultierte entweder die Regression, Persistenz oder Progression eines Falles (Tab. 4).

Von 6191 Fällen positiver Zervixabstriche wurden 4878 Fälle in gleicher Weise beobachtet (Tab. 5).

Die *Regressionsrate* für leichte und mäßige Dysplasien liegt in beiden Kollektiven ähnlich hoch. Fasst man leichte und mäßige Dysplasien zusammen, so ergibt sich für das vaginale Kollektiv eine Regressiossrate von 66,1% (leichte Dysplasien 74,7%, mäßige Dysplasien 41,9%) und für das zervikale von 70,7%. Im zervikalen Kollektiv lagen diese Werte nur zusammengefasst vor.

Die *Persistenzrate* für leichte und mäßige Dysplasien betrug im vaginalen Kollektiv 32,2%, im zervikalen 27,8%.

Die *Progressionsrate* für leichte und mäßige Dysplasien lag im vaginalen Blindsack bei 1,7% (leichte Dysplasien 0%, mäßige Dysplasien 6,5%), und an der Zervix bei 0,5%.

Im zervikalen Kollektiv wurden 50 Pap IVa-Fälle nur zytologisch kontrolliert, weil sie entweder sehr jung oder schwanger waren, was im vaginalen Kollektiv nicht vorkam. Von diesen zeigten 58% Regression (26,0% in I/II - und 42,0% in IIID-Befunde) und 30% Persistenz. Die zweifelhaften Fälle (Pap III) des zervikalen Kollektivs (diese Gruppe gab es im vaginalen Kollektiv nicht), zeigten in 79,9% Regression, in 4,5% Persistenz und in 15,5% Progression in Pap IIID- bzw. IVa-Befunde.

Tab. 4: Zytologische Verlaufskontrolle positiver Vaginalabstriche (n=118)

	Pap-Gruppe	Erstdiagnose		
		IIID(I.D.)	IIID(m.D.)	Summe
		Gesamt	87(100%)	31(100%)
Verlauf	I/II	65(74,7%)	13(41,9%)	78(66,1%)
	IIID (I.D.)	19(21,8%)	9(29,0%)	38(32,2%) *
	IIID (m.D.)	3(3,5%)	7(22,6%)	
	IVa (s.D.)	0	2(6,5%)	2(1,7%)

Tab. 5: Zytologische Verlaufskontrolle positiver Zervixabstriche (n=4878)

* bei der statistischen Auswertung zervikaler Neoplasien waren leichte und mäßige Dysplasien zusammengefasst worden

	Pap-Gruppe	Erstdiagnose			
		IIID(I.D./m.D.)	IVa(s.D.)	III	Gesamt
		Gesamt	4180(100%)	50(100%)	648(100%)
Verlauf	I/II	2954(70,7%)	13(26,0%)	518(79,9%)	3485(71,4%)
	IIID(I.D./m.D.)	1164(27,8%) *	21(42,0%)	95(14,6%)	1280(26,2%)
	IVa	19(0,5%)	15(30,0%)	6(0,9%)	40(0,8%)
	III	43(1,0%)	1(2,0%)	29(4,5%)	73(1,5%)

3.4 Fälle zur histologischen Klärung

Von den 148 Fällen positiver Vaginalabstriche wurden 36 histologisch (in der Regel durch Knipsbiopsie) abgeklärt. 22,2 % der Abstrichbefunde erwiesen sich als falsch positiv (Tab. 6). Von den 6191 Fällen positiver Zervixabstriche wurden 1466 histologisch, in der Regel durch Konisation und fraktionierte Abrasio abgeklärt, Die Falsch-positiv-Rate der Abstrichbefunde lag hier bei 13,5% (Tab. 7).

Von den fünf vaginalen Pap IIID-Fällen waren zwei histologisch negativ, während sich drei als VAIN I/II bestätigten. Im zervikalen Kollektiv bestätigten sich 65,2% als CIN I/II, in 15,4% lag bereits ein CIN III vor und 18,7% waren negativ.

Von 20 vaginalen Pap IVa-Fällen bestätigten sich 45%, 30% zeigten ein VAIN I/II und 25% waren negativ. Im zervikalen Kollektiv zeigten von 932 Pap IVa-Fällen 72,4% ein CIN III, 18,2% ein CIN I/II, 4,2% waren negativ und in 5,3% lag bereits ein Zervix- oder Korpuskarzinom vor.

Bei 11 Pap V-Fällen im Scheidenblindsack ergab sich zweimal ein VAIN III (18,2%), achtmal ein invasives Vaginalkarzinom (72,7%) und ein Fall (9,1%) war negativ. Im Zervixbereich bestätigten sich 78,7% der Pap V-Fälle, zwei Drittel davon in Form eines Zervix- und ein Drittel als ein Korpuskarzinom, 9,3% waren negativ und in 12,0 % zeigte sich ein CIN III.

Zweifelhafte Zervixabstriche (Pap III-Gruppe, die im vaginalen Kollektiv nicht auftrat), waren in 55,5% negativ, in 22,8% ergab sich ein CIN I, II oder III, in 5,6% ein Zervix- und in 16,1% ein Korpuskarzinom.

Tab. 6: Histologische Klärung positiver Vaginalabstriche (n=36)

	Diagnose	Zytologie				
		IIID(I.D.)	IIID(m.D.)	IVa(s.D.)	V(Ca)	Gesamt
		Gesamt	2(100%)	3(100%)	20(100%)	11(100%)
Histologie	negativ	2(100%)	0	5(25%)	1(9,1%)	8(22,2%)
	VAIN I	0	2(75%)	1(5%)	0	3(8,3%)
	VAIN II	0	1(25%)	5(25%)	0	6(16,7%)
	VAIN III	0	0	9(45%)	2(18,2%)	11(30,6%)
	Ca	0	0	0	8(72,7%)	8(22,2%)

Tab. 7: Histologische Klärung positiver Zervixabstriche (n=1466)

	Diagnose	Zytologie				
		IIID(I.D/m.D.)	IVa(s.D.)	V(Ca)	III	Gesamt
		Gesamt	279(100%)	932(100%)	75(100%)	180(100%)
Histologie	negativ	52(18,7%)	39(4,2%)	7(9,3%)	100(55,5%)	198(13,5%)
	CIN I/II	182(65,2%)	169(18,1%)	0	21(11,7%)	372(25,4%)
	CIN III	43(15,4%)	675(72,4%)	9(12,0%)	20(11,1%)	747(51,0%)
	Zervix-Ca	0	16(1,7%)	36(48,0%)	10(5,6%)	62(4,2%)
	Korpus-Ca	2(0,7%)	33(3,6%)	23(30,7%)	29(16,1%)	87(5,9%)

3.5 Nebenergebnisse

3.5.1 Beziehung zwischen positiven vaginalbefunden und vorausgegangener HE-Indikation

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen neoplastischen Vor-erkrankungen und positiven Abstrichbefunden im Scheidenblindsack nachweisen zu können, waren die entsprechenden anamnestischen Daten ausgewertet worden (Tab. 9).

Von den 162 Fällen mit positiven vaginalabstrichen blieb die Indikation für die erfolgte Hysterektomie in 31 Fällen unbekannt. Von den restlichen 131 Frauen entfielen 76 Fälle (58,0%) auf benigne Prozesse als Indikation (Myome, Descensus, Blutungen) und 55 (42,0%) auf neoplastische Veränderungen. Dabei handelte es sich um 31 (23,7%) Präkanzerosen, 17 (13,0%) Zervixkarzinome, fünf (3,8%) Korpuskarzinome und zwei (1,5%) Ovarialkarzinome (Tab. 9).

Von 77 Pap-IIID-Befunden (leichte Dysplasie) lagen in 51 Fällen (66,2%) benigne Ursachen als Indikation zu Hysterektomie vor und in 16 Fällen (22,8%) zervikale Präkanzerosen; ein Zervix- oder Korpuskarzinom lag in sechs Fällen (7,8%) bzw. drei Fällen (3,9%) zugrunde, ein Ovarialkarzinom in einem Fall (1,3%).

Bei Pap-IIID-Befunden (mäßige Dysplasie) lagen in 17 von 23 Fällen (73,9%) benigne Ursachen als Indikation zur Hysterektomie vor, zervikale Präkanzerosen fanden sich in fünf Fällen (21,7%) und einmal bestand Zervixkarzinom (4,4%).

Von 20 Pap-IVa-Befunden waren in sechs Fällen (30,0%) benigne Ursachen die Indikation zu Hysterektomie, in neun Fällen (45,0%) waren es zervikale Präkanzerosen, in drei Fällen (15,0%) ein Zervixkarzinom und jeweils einmal Fall ein Korpus- bzw. Ovarialkarzinom (je 5,0%).

Von 11 Pap-V-Befunden gingen in zwei Fällen (18,2%) benigne Ursachen voraus, in einem Fall (9,1%) eine zervikale Präkanzerose, in sieben Fällen (63,6%) ein Zervixkarzinom und in einem Fall (9,1%) ein Korpuskarzinom.

Es ist ersichtlich, dass mit steigendem Malignitätgrad der Pap-Gruppen die Häufigkeit benigner HE-Indikationen kontinuierlich abnimmt und gleichzeitig die der präkanzerösen und malignen ansteigt (Abb. 16).

Tab. 9: Beziehung zwischen Pap-Gruppe und vorausgegangener HE-Indikation, (n=131)

	Diagnose	Zytologie				
		IIID(I.D.)	IIID(m.D.)	IVa(s.D.)	V(Ca)	Gesamt
		Gesamt	77(100%)	23(100%)	20(100%)	11(100%)
HE-Indikation	Benigne	51(66,2%)	17(73,9%)	6(30,0%)	2(18,2%)	76(58,0%)
	Präkanz.	16(22,8%)	5(21,7%)	9(45,0%)	1(9,1%)	31(23,7%)
	Zervix-Ca	6(7,8%)	1(4,4%)	3(15,0%)	7(63,6%)	17(13,0%)
	Korpus-Ca	3(3,9%)	0	1(5,0%)	1(9,1%)	5(3,8%)
	Ovarial-Ca	1(1,3%)	0	1(5,0%)	0	2(1,5%)

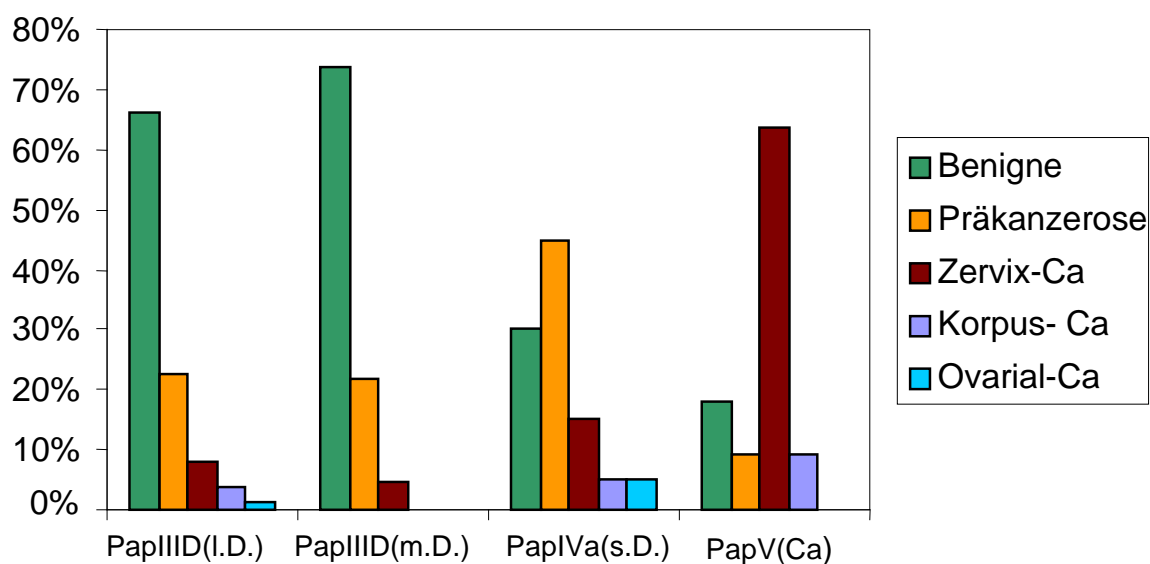


Abb. 16: Beziehung zwischen Pap-Gruppe und vorausgegangener HE-Indikation (n=131)

3.5.2 Beziehung zwischen positiven vaginalbefunden und zeitlichem Abstand zur HE

Von den 162 Fällen mit positiven vaginalabstrichen fehlten 46 mal die Angaben zum Zeitpunkt der Hysterektomie, so dass 116 Fälle ausgewertet werden konnten (Tab.11).

Nach Hysterektomie wegen benignen Ursachen traten präkanzeröse vaginalabstriche in 12 Fällen innerhalb der ersten fünf und weitere 26 nach jeweils 6-10 bzw. über 10 Jahren auf. Ein Pap-V-Befund entstand innerhalb des Zeitraums von 6-10 Jahren danach.

Waren Präkanzerosen die Ursache für die Hysterektomie, so traten erneute Pap-IIIID-Befunde in 13 Fällen innerhalb von fünf, in fünf Fällen nach 6-10 und in acht Fällen nach über 10 Jahren auf. Ein Pap-V-Befund entstand innerhalb der ersten fünf Jahre.

Nach Zervixkarzinom als HE-Indikation entstanden sechs Präkanzerosen innerhalb von fünf und zwei innerhalb von 6-10 Jahren. Pap-V-Befunde entstanden in dieser Gruppe in drei Fällen innerhalb von fünf, in zwei Fällen nach 6-10 und in weiteren zwei Fällen nach über 10 Jahren.

Nach Korpuskarzinom als Ursache für die Hysterektomie traten Präkanzerosen in drei Fällen innerhalb von fünf und ein Fall innerhalb von 6-10 Jahren auf. Ein Pap-V-Befund entstand innerhalb der ersten fünf Jahre.

Nach Ovarialkarzinom als HE-Indikation gab es je einen Pap-IIIID-Befund innerhalb der ersten fünf Jahre und einen weiteren nach über 10 Jahren.

Tab.11: Auftreten positiver Vaginalabstriche nach HE in Jahren in Abhängigkeit zur HE-Indikation (n=116)

			Zytologie		
		Zeit in Jahren	Pap IIID-IVa	PapV	Gesamt
HE-Indikation	Benigne	<5	12	0	12
		6-10	26	1	27
		>10	26	0	26
	Präkanzen	<5	13	1	14
		6-10	5	0	5
		>10	8	0	8
	Zervix-Ca	<5	6	3	9
		6-10	2	2	4
		>10	2	2	4
	Korpus-Ca	<5	3	1	4
		6-10	1	0	1
		>10	0	0	0
	Ovarial-Ca	<5	1	0	1
		6-10	0	0	0
		>10	1	0	1

3.5.3 Beziehung zwischen positiven Vaginalabstrichen und der HE-Technik

Von den 162 Fällen mit positiven Vaginalabstrichen konnte 124 mal die Art der Operationstechnik geklärt werden. Abdominale Hysterektomien wurden in 81 Fällen (65,3%) und damit etwa doppelt so häufig wie vaginale Hysterektomien durchgeführt (43 Fälle=34,7%). Die Anzahl positiver Abstriche war in beiden Kollektiven etwa gleich groß, und auch die Pap-Gruppen waren gleichmäßig verteilt (Tab. 12).

Tab. 12: Beziehung zwischen Pap-Gruppe und HE-Techniken (n=124)

Pap-Gruppe	Abdominale HE	Vaginale HE	Gesamt
Gesamt	81(100%)	43(100%)	124(100%)
III D (I.D.)	45(55,5%)	29(67,4%)	74(59,7%)
III D (m.D.)	17(21,0%)	6(13,9%)	23(18,5%)
IV a (s.D.)	13(16,0%),	5(11,6%)	18(14,5%)
V (Ca)	6(7,4%)	3(7,0%)	9(7,3%)

3.5.4 Häufigkeit von Verhornungsanomalien bei positiven Vaginalabstrichen

Verhornungsanomalien fanden sich bei positiven Abstrichen aus dem vaginalen Blindsack in 141 von 162 Fällen (87,0%) (Tab. 13).

Während Dyskeratozyten (indirekte HPV-Zeichen, Abb.17) bei 122 Frauen (75,3%) im Blindsack gefunden wurden, traten Koilozyten (direkte HPV-Zeichen, Abb.18) bei 19 Frauen (11,7%) auf. Die Verhornungsanomalien waren um so häufiger, je leichtgradiger der Pap-Befund ausfiel.

Tab. 13: Häufigkeit von Verhornungsanomalien bei positiven Vaginalabstrichen (n=162)

	Dyskeratozyten	Koilozyten	keine HPV-Zeichen	Gesamt
Gesamt	122(100%)	19(100%)	21(100%)	162(100%)
III D(I.D.)	81(66,4%)	9(47,4%)	8 38,2%)	98(60,5%)
III D(m.D.)	27(22,1%)	6(31,6%)	1(4,7%)	34(21,0%)
IVa(s.D.)	12(9,8%)	3(15,8%)	5(23,8%)	20(12,3%)
V(Ca)	2(1,7%)	1(5,2%)	7(33,3%)	10(6,2%)

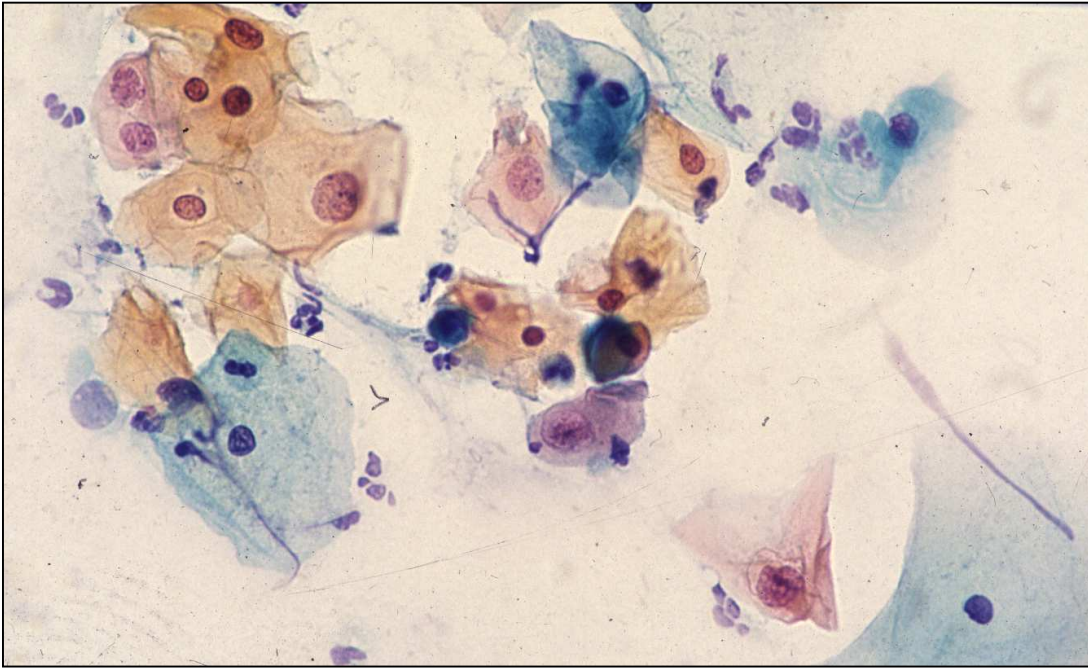


Abb. 17: Dyskeratozyten bei VAIN II

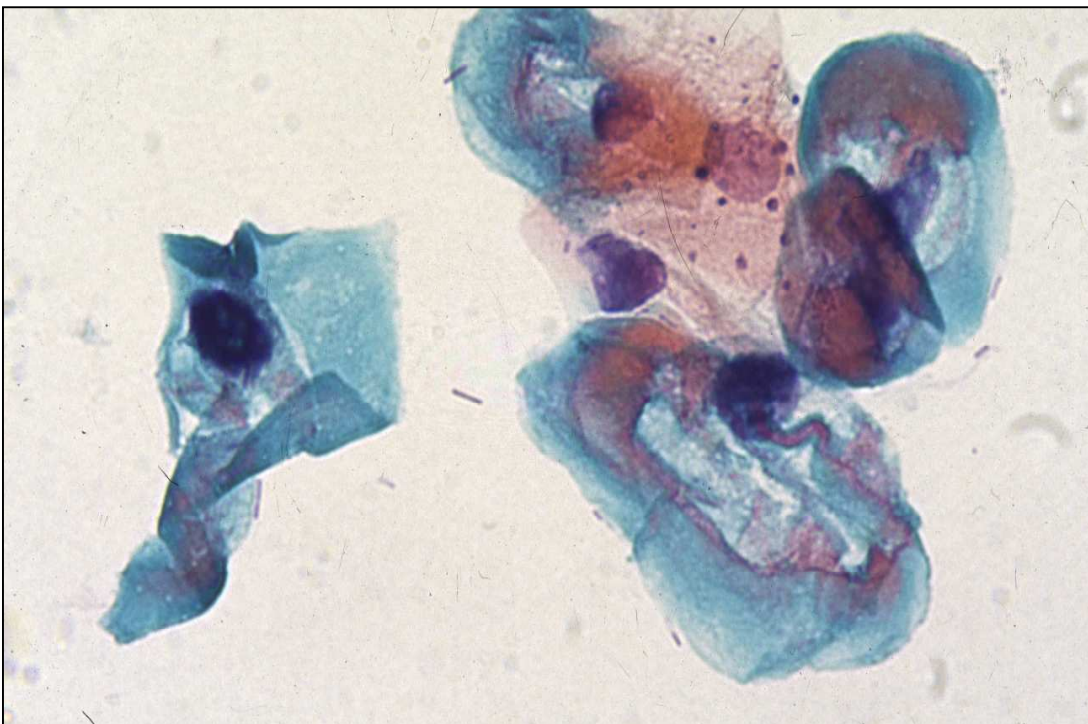


Abb. 18: Koilozyten bei VAIN I

3.6 Sonstige Ergebnisse

Die Frage nach einer *Hormonersatztherapie* konnte in 126 Fällen (77,8%) geklärt werden und erfolgte bei etwa der Hälfte dieser Frauen (in 67 von 126 Fällen=53,2%). In 141 von 162 Fällen (87%) wurde ein hoher (östrogenbetonter) *Epithelaufbau* zytologisch festgestellt. Weder für die Hormonersatztherapie noch für der Grad des Epithelaufbaus konnte ein quantitativer Bezug zur Pap-Graduierung festgestellt werden.

In 123 von 162 Fällen konnten die *Rauchgewohnheiten* ermittelt werden. 23 Frauen (18,7%) waren Raucherinnen. Ein Zusammenhang mit der Pap-Graduierung konnte hier ebenfalls nicht festgestellt werden.

Eine HPV-Hybridisierung wurde in keinem der Fälle durch den behandelnden Arzt durchgeführt und auch nicht nachgereicht.

4 Diskussion

4.1 Risikoeinschätzung für das sekundäre Vaginalkarzinom

Während das primäre Vaginalkarzinom eine große Seltenheit darstellt (64), wird das sekundäre Vaginalkarzinom und seine Vorstadien wesentlich häufiger beobachtet (36). Das Risiko für die Entstehung eines VAIN nach erfolgter Hysterektomie bzw. eines sekundären Vaginalkarzinoms wird in der Literatur unterschiedlich eingeschätzt. Während einige Autoren der Auffassung sind, daß Vorsorgeabstriche nach Hysterektomie überhaupt nicht mehr notwendig seien, besonders nicht nach benigner HE-Indikation (51), warnen andere ausdrücklich vor der Gefahr eines sekundären Vaginalkarzinoms (15) und empfehlen die Beibehaltung des zytologischen Screenings. Fetters et al. fand aufgrund einer Kosten-Nutzen-Analyse von Pap-Tests nach Hysterektomie wegen benigner Ursachen keine Vorteile für ein weiteres Screening und für die Lebenserwartung der betroffenen Frauen (31). Unterstützt wird diese Auffassung auch von der United States Preventive Services Task Force, welche zu vergleichbaren Ergebnissen gelangt (81). Es wird jedoch auch betont, dass ein weiteres Screening bei neoplastischen HE-Indikationen sinnvoll sei. Auch andere Autoren befürworten ein solches Vorgehen. So gelangten Fisher et al. sowie Kalogirou et al. zu der Auffassung, dass für Frauen mit neoplastischen HE-Indikationen ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines sekundären Vaginalkarzinoms besteht als bei Frauen, welche wegen benigner Ursachen hysterektomiert worden waren. Beide Studien befürworten ebenfalls die Fortführung des zytologischen Screenings beim genannten Risikokollektiv (32, 41). Gonzales et al. und McIntosh empfehlen aufgrund ihrer Untersuchungen dagegen auch ein Screening nach benignen HE-Indikationen (34, 46).

Anlass für die vorliegende Untersuchung war die Tatsache, dass im praktischen Alltag zytologischer Laboratorien und auch an der Universitätsfrauenklinik Tübingen positive Abstriche im Bereich des Scheidenabschlusses häufiger auftreten, als allgemein erwartet und auch invasive Karzinome dort immer wieder beobachtet werden. Aufgrund der fehlenden Transformationszone im

Bereich des vaginalen Blindsackes erscheint es zunächst wenig wahrscheinlich, daß eine HPV-Infektion dort stattfinden und sogar zu einer Karzinogenese führen kann, die erhobenen Befunde sprechen jedoch für einen solchen Sachverhalt. Offensichtlich verbleibt im Bereich des Scheitels des Blindsackes ein „locus minoris resistentiae“, in welchem HPV-Erreger virulent bleiben oder werden können.

4.2 Kausale Genese des sekundären Vaginalkarzinoms

Obwohl HPV-Analysen im vorliegenden Untersuchungsgut nicht durchgeführt worden waren, so ist doch davon auszugehen, dass nicht nur das Zervix- sondern auch das Vaginalkarzinom durch Papillomaviren verursacht wird (21). Morphologisch spezifische HPV-Zeichen, d.h. Koilozyten, wurden in 11,7% unserer positiven Vaginalabstriche gefunden. Indirekte HPV-Zeichen (Dyskeratozyten) wurden noch häufiger, in 75,3%, beobachtet. Sie traten in dem von uns untersuchten Kollektiv also rund zehnmal häufiger auf, als im Bereich der Zervix angegeben wird. Nur etwa sieben Prozent der zervikalen Dysplasien zeigen demnach Verhornungstendenzen (58). Eine Ursache dafür könnte sein, daß dem ortsständigen Epithel im Bereich des Scheidenabschlusses aufgrund der fehlenden Zervix die Möglichkeit der metaplastischen und drüsigen Differenzierung fehlt, so dass es zu einer Verschiebung in der Häufigkeit der vier unterschiedlichen neoplastischen Wuchsformen (unverhornt, kleinzellig, verhornt, drüsig) mit Überwiegen der verhornten Variante kommen könnte. Wir stellten fest, daß bei leichten Präkanzerosen Dyskeratozyten besonders häufig vorkamen, möglicherweise wegen des höheren Differenzierungsgrades im Vergleich zu schweren Präkanzerosen und Vaginalkarzinomen. Anders et al. weisen ebenfalls auf das gehäufte Vorkommen von Verhornungsanomalien bei VAIN hin, insbesondere im Hinblick auf deren differentialdiagnostische Bedeutung in der Abgrenzung gegenüber atrophischen und reaktiven Läsionen (2).

Es stellt sich die Frage nach dem Entstehungsmechanismus einer HPV-Infektion mit neoplastischer Transformation nach erfolgter Hysterektomie. Grundsätzlich wäre entweder die Persistenz des Virus oder eine Neuinfektion

vorstellbar. An der Universität Heidelberg wurde das Vorkommen von HPV-Viren in sekundären Vaginalkarzinomen untersucht. In dieser Studie konnten Vinokurova et al. zeigen, daß die DNA des HPV des Vaginalkarzinoms an derselben Stelle in die DNA der Schleimhautzellen integriert wird, wie die des vorangegangenen Zervixkarzinoms. Somit also ein identischer HPV-Zellklon vorliegt. Die Autoren vermuten daher die Persistenz des Virus (82).

4.3 Inzidenz und Bedeutung positiver Vaginalabstriche nach HE

In der vorliegenden Erhebung konnte gezeigt werden, daß positive Vaginalabstriche im untersuchten Patientenkollektiv mit einer *Häufigkeit* von 0,66 % auftreten, was ungefähr einem Viertel der Inzidenz positiver zervikaler Abstriche (2,48%) entspricht (77). Andere Autoren fanden eine vergleichbare Inzidenz (30, 53). Berücksichtigt man allerdings die Altersverteilung, so ist festzustellen, daß das Durchschnittsalter unserer untersuchten Frauen mit positiven Vaginalabstrichen nach Hysterektomie 57,5 Jahre betrug (56,7 Jahre bei den Präkanzerosen und 70 Jahre bei den Karzinomen). In dieser Altersgruppe liegt die Häufigkeit positiver Zervixabstriche (Gruppe III-V) nur bei 0,98% (35) und beträgt damit etwa ein Drittel des Prozentsatzes positiver Vaginalabstriche.

Die Altersverteilung zervikaler Neoplasien wird für CIN-Läsionen mit etwa 30 Jahren und für das Zervixkarzinom mit 53 Jahren angegeben und liegt damit deutlich unter derjenigen vaginaler Neoplasien (18). Damit übereinstimmend wird die altersspezifische Inzidenz für das Zervixkarzinom in Deutschland 2002 von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister mit einem ersten Gipfel zwischen 35-55 Jahren, gefolgt von einem zweiten Anstieg der Häufigkeit ab etwa 60 Jahren angenommen (5).

Das sekundäre Vaginalkarzinom wurde innerhalb unseres positiven Kollektivs etwa ein zehntel mal häufiger beobachtet, als das Zervixkarzinom. Dies ist wahrscheinlich durch die zuverlässigere Erfassung invasiver Vaginalkarzinome gegenüber ihren Vorstadien bedingt, als dies an der Zervix der Fall ist.

Das sich bei der *zytologischen Verlaufskontrolle* ergebende Regressions- Persistenz- und Progressionsverhalten entspricht den in der Literatur

angegebenen Daten (1) und war sowohl in unserem vaginalen als auch im zervikalen Kollektiv vergleichbar.

Bei der *histologischen Abklärung* positiver Fälle zeigte sich, daß präkanzeröse Läsionen im Blindsack mit etwa 35 % doppelt so häufig nicht erfasst und bestätigt werden konnten als an der Zervix, während invasive Karzinome mit rund 90% etwa gleich häufig erfasst wurden. Dieser Umstand ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass präkanzeröse Prozesse an der Zervix genauer lokalisierbar sind, nämlich in der Regel im Bereich der Transformationszone, während sie sich im Scheidenblindsack an unterschiedlichen Stellen und in einem größeren Areal manifestieren können, wo sie auch kolposkopisch oft schwerer erfassbar sind. Für einen solchen Sachverhalt spricht auch die Tatsache, dass in unserem Untersuchungsgut in fünf Fällen in mehrfachen Sitzungen Knipsbiopsien durchgeführt werden mußten, bis schließlich die positiven Vaginalabstriche bestätigt werden konnten. Invasive Vaginalkarzinome fallen im Unterschied zu Präkanzerosen bereits makroskopisch oft durch Tumor- oder Ulcusbildung auf und sind damit zuverlässiger biopsierbar.

Ein Fallbeispiel soll diese Verhältnisse näher demonstrieren. Bei einer unserer Patientinnen kam es zu einem fatalen Verlauf. Wegen rezidivierender Ovarialzysten erfolgte eine abdominale Hysterektomie im Alter von etwa 50 Jahren. Nach 12 Jahren traten erstmals positive Vaginalabstriche (Pap IVa) auf. Hinter der alten Operationsnarbe hatte sich eine Art Siphon gebildet, welcher über einen narbigen Trichter mit dem Scheidenblindsack in Verbindung stand. Probeexzisionen waren daher schwer durchführbar und ergaben stets ein unauffälliges Ergebnis. Erst sieben Jahre später erfolgte nach einem Pap-IVb-Befund eine partielle Kolpektomie, wobei sich ein VAIN III (carcinoma in situ) ergab, das angeblich im Gesunden entfernt worden war. Die Patientin erschien unglücklicherweise erst ein Jahr später wegen starkem vaginalem Fluor und Blutungen. Sie verstarb kurze Zeit danach an einer Kloakenbildung und pulmonalen Metastasierung.

4.4 Abhängigkeit positiver Vaginalabstriche von Vorerkrankungen

Positive Abstriche im vaginalen Blindsack traten im Anschluss an neoplastische gynäkologische Vorerkrankungen (Präkanzerosen, Karzinome) in etwa gleicher Häufigkeit auf wie nach gutartigen Läsionen (Myome, Descensus, Blutungsstörungen), so daß ein kausaler Zusammenhang zunächst nicht ersichtlich ist. Es fällt jedoch auf, daß das Auftreten eines Vaginalkarzinoms nach vorausgegangenem Uteruskarzinom statistisch signifikant war ($p < 0,01$) und in acht von elf Fällen vorkam (72,7%). Es liegt daher nahe anzunehmen, dass nach operiertem Zervixkarzinom mit einem vermehrten Auftreten sekundärer Vaginalkarzinome zu rechnen ist, was auch in der Literatur bestätigt wird (32, 82). Auch nach zervikalen Präkanzerosen traten vermehrt positive Vaginalabstriche in unserem Beobachtungsgut in (9 von 20 Fällen = 45%) auf. Korrelierend mit steigendem Malignitätsgrad der von uns gefundenen Pap-Gruppen nahm die Häufigkeit maligner HE-Indikationen zu und diejenige benigner ab. Die meisten positiven Befunde traten dementsprechend bei benignen HE-Indikationen später (> fünf Jahren) und bei neoplastischen Indikationen früher (< fünf Jahren) auf. Beachtenswert ist allerdings, daß nach benignen Vorerkrankungen über die Hälfte aller positiven Vaginalabstriche (58%) vorkamen, allerdings hauptsächlich nur leichte (66,2%) und mäßige Dysplasien (73,9%). Möglicherweise handelt es sich bei diesen Fällen eher um eine HPV-Neuinfektion als um Viruspersistenz. Aus dieser Gruppe bildeten sich bezeichnenderweise dann auch ca. 70% wieder zurück, was der allgemein üblichen Remissionsrate für leichte Präkanzerosen entspricht.

Die Tatsache, daß zweifelhafte Befunde im vaginalen Kollektiv nicht auftraten, ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß aufgrund der fehlenden Transformationszone und der nicht vorhandenen Schleimbeimengungen die Abstrichbefundung in allen Fällen eindeutiger möglich war als im zervikalen Kollektiv.

4.5 Nebenergebnisse

Die bei etwa der Hälfte unserer beobachteten Patientinnen durchgeführte Hormonersatztherapie zeigte keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der gefundenen positiven Vaginalabstriche.

Es fand sich allerdings bei etwa 90% aller Frauen trotz oft fehlender Hormonersatztherapie ein hoher Epithelaufbau, was zeigt, daß die Zellerneuerung in diesen Fällen möglicherweise noch so gut erhalten war, dass eine Virusinfektion leichter stattfinden konnte.

In der Literatur wird davon ausgegangen, daß Rauchen zumindest ein Kofaktor für die Entstehung von Zervixkarzinomen sein kann und davon auszugehen ist, daß für das Vaginalkarzinom das gleiche gilt (21). Wir fanden allerdings in unserem Beobachtungsgut nur eine geringe Anzahl von Raucherinnen und auch keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der gefundenen positiven Vaginalabstriche.

4.6 Schlussfolgerung

Aufgrund der vorliegenden Studie kommen wir zu der Auffassung, daß auch nach erfolgter Hysterektomie ein regelmäßiges zytologisches Screening nicht nur sinnvoll, sondern auch notwendig ist, und zwar nicht nur nach neoplastischer, sondern auch nach benigner vorausgegangener HE-Indikation.

5 Zusammenfassung

5.1 Problemstellung

Während Lokalisation, Entstehungsweise und Häufigkeit des Zervixkarzinoms und seiner Vorstadien gut bekannt und klar definiert sind, ist dies beim Vaginalkarzinom und seinen Vorstadien nicht der Fall. Die vorliegende Studie stellte sich die Aufgabe, die Häufigkeit positiver zytologischer Befunde im vaginalen Blindsack zu ermitteln, besonders im Hinblick auf die Frage der Notwendigkeit zytologischer Vorsorgeuntersuchungen auch nach erfolgter Hysterektomie.

5.2 Material und Methodik

Die gynäkologischen Abstriche eines zytologischen Großlabors waren über einen Zeitraum von drei Jahren retrospektiv ausgewertet worden. Dabei handelte es sich um 266.618 gynäkozytologische Abstriche, wovon 241.956 auf Zervix- und 24.662 auf Vaginalabstriche aus dem Scheidenblindsack entfielen. Die Häufigkeit der positiven zervikalen Fälle lag in dieser Zeit bei 7134, die der vaginalen bei 162 Fällen.

5.3 Ergebnisse

Es zeigte sich, dass von 24.662 Fällen mit Abstrichen aus dem vaginalen Blindsack 162 (0,66%) positiv bewertet worden waren. Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren. In dieser Altersklasse werden positive Zervixabstriche mit ca. 0,98% angegeben und sind damit um etwa ein Drittel häufiger.

Bemerkenswert ist der relativ hohe Anteil invasiver sekundärer Vaginalkarzinome innerhalb des Positivkollektivs. Dieser war mit 6,2% höher als die Rate festgestellter Zervixkarzinome (1,6%).

Die Häufigkeit des Auftretens eines Vaginalkarzinoms nach vorausgegangenem Uteruskarzinom war statistisch signifikant.

Morphologisch spezifische HPV-Zeichen, d.h. Koilozyten, wurden in 11,7% unserer positiven Vaginalabstriche gefunden. Indirekte HPV-Zeichen (Dyskeratozyten) wurden noch häufiger, in 75,3%, beobachtet. Sie traten in dem von uns untersuchten Kollektiv also rund zehnmal häufiger auf, als im Bereich der Zervix angegeben wird.

5.4 Diskussion und Schlussfolgerung

Nach dem vorliegendem Ergebnis ist davon auszugehen, dass Vorsorgeuntersuchungen nach erfolgter Hysterektomie auch weiterhin notwendig sind, um die Entstehung sekundärer Vaginalkarzinome zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

1. Aho, M., Vesterinen, E. , Meyer, B., Purola, E., Paavonen, J.: Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* (1991) Jul (1): 195-7
2. Anders, S., Riethdorf, L. Löning, T.: Neoplasien und Präneoplasien der Vulva und Vagina: Epidemiologie und Histologie, *der Gynäkologe* (2004), 590-598
3. Anderson, G.H., Boyes, D.A., Benedet, J.L., Le Riche, J.C., Maticic, J.P., Suen, K.C., Worth, A.J., Millner, A., Bennett, O.M.: Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296 (1988) 975-978
4. Andersson, S., Rylander, E., Larson, B., Sigurdardottir, S., Backlund, I., Sallstrom, J., Wilander, E.: Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing. *Oncol Rep* (2003) Jan-Feb,10(1):175-9
5. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogenes Krebsregister in Deutschland *Onkologe* 8 (1): 32-37, (2002)
6. Arends, M.J., Buckley, C.H., Wells M.: Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 51, 96 (1998)
7. Ayre, J.E. The vaginal smear: "Precancer" cell studies using a modified technique. *Amer J Obstet Gynecol* 17, 175 (1960)
8. Babeş, A.: Diagnostic du cancer du col utérine par les frotties. *Presse méd* 36 (1928) 451, abstracted by Douglas, L. E.: *Acta cyt* 11(1927) 217
9. Barzon, L., Pizzighella, S., Corti, L., Mengoli, C., Palu, G.: Vaginal dysplastic lesions in women with hysterectomy and receiving radiotherapy are linked to high-risk humanpapillomavirus. *J Med Virol* Jul, 67(3):401-5 (2002)
10. Becker, N.: Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol Germany*, (2003), 129(12) p691-702
11. Bickenbach, W., Soost, H.J.: Berichte über die 1. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angewandte Zytologie, Dr.E.A. Müller, München (1964)
12. Blohmer, J.U., Schmalisch, G., Klette, I., Grineisen, Y., Kohls, A., Guski, H., Lichtenegger, W.: Increased incidence of epithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 1999, 43:195-200 (colposcopy, direct visual inspection and spectroscopic and

- other visual methods). Summary of taskforce 7. *Acta Cytol* (2002) Sep-Oct, 46(5): 793-800
13. Boon, M.E., van Ravenswaay Claasen, H.H., van Westering, R.P., et al: Urbanization and the incidence of abnormalities of squamous and glandular epithelium of the cervix. *Cancer (United States)*, Feb 25 2003, 99(1) p4-8
 14. Brinton, L.A., Nasca, P.C. Mallin, K., Schairer, C., Rosenthal, J., Rothenberg, R.: Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 1990 Jul, 38(1):49-54
 15. Broso, P.R.: The Pap test in women after hysterectomy. *Minerva Ginecol* 1994 Jul- Aug, 46(7-8):403-7
 16. Bruch, C. : Die Diagnosen der bösartigen Geschwülste. Mainz, (1847)
 17. Burghardt, E., Brinton, L.A., Nasca, P.C., Mallin, K., Schairer, C., Rosenthal, J., Rothenberg, R., Yordan, E. Jr., Richart, R.M.: Die diagnostische Konisation der Portio vaginalis uteri Geburtsh. Frauenheilk 23, 1 (1963)
 18. Carson H.J., DeMay R.M.: The mode ages of women with cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993 Sep, 82(3): 430-4.
 19. Chao, A., Becker, T.M., Jordan, S.W., Darling, R., Gilliland, F.D., Key, C.R.: Decreasing rates of cervical cancer among American Indians and Hispanics in New Mexico (US). *Cancer Causes Control* 1996, 7 (2): 205-213
 20. Clifford, G.M., Smith, J.S., Plummer, M., Munoz, N., Franceschi, S.: Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta- analysis. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1): 63-73
 21. Daling, J.R. , Madeleine, M.M., Schwartz, S.M., Shera, K.A., Carter, J.J., Mc Knight, B.: A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb, 84(2): 263-70
 22. Davila, R.M., Miranda, M.C.: Vaginal intraepithelial neoplasia and the Pap smear. *Acta Cytol* 2000 Mar-Apr, 44(2): 137-40
 23. Diakomanolis, E., Stefanidis, K., Rodalakis, A., Heidopoulos, D., Sindos, M., Chatzipappas, I., Michalas, S.: Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(5): 457-9
 24. Donné, A.: Animalcules observés dans les matières purulentes et le produit des sécrétions des organes genitaux de l'homme et de la femme. *Compt Rend Acad Sci* 3,385 (1836)

25. Duensing, S., Münger, K.: Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins
26. Eddy, D.M.: Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990, 113 (3): 214-226; 71-78
27. Evans, H.S., Newnham, A., Hodgson S.V., Moller, H.: Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecol Oncol* 2003 Jul, 90(1): 131-6
28. Feichter, G., Dalquen, P.: Zytopathologie. Pathologie, Remmele W., Bd. 8, Springer (2000)
29. Feichter, G., Talquen, P.: Pathologie, W. Remmele, Bd 8 Springer, (2000)
30. Feng, Q., Kiviat, N.B.: New and surprising insights into pathogenesis of multicentric squamous cancers in the female lower genital tract. *National Cancer Inst.* 2005 Dec 21, 97(24): 1798-9.
31. Fetters, M.D., Richard, W., Liebermann, W., Abrahamse, P.H.: Cost effectiveness for Vaginal Cancer after Total Hysterectomy for benign Disease
32. Fisher, G., Harlow, S.D., Schottenfeld, D.: Cumulative risk of second primary cancers auf uterine cervix and incidence of lower anogenital tract cancers, Michigan, 1985-1992. *Gynecol Oncol* 1997 Feb, 64(2): 213-23
33. Friedberg, V., Herzog, R.E.: Die Therapie der Zervixkarzinome. Spezielle Onkologie 2, Band III/ 2, Thieme Verlag Stuttgart, New York (1988)
34. Gonzales, J.L., Chavez, J., Menendez, J., Deolarte, J.M.: Vaginal intraepithelial carcinoma after hysterectomy. *Diagnosis and management. Ginecol Opstet Mex* 1993 Aug, 61: 219-22
35. Gustafsson, L., Ponton, J, Bergström, H.O.: International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997 Sep, 8 (5): 755-63
36. Heller, D.S., Kambham, N., Smith, D., Cracchiolo, B.: Recurrence of gynecologic malignancy at the vaginal vault after hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Feb, 64(2): 159-62.
37. Helm, C.W., Chan, K.K.: Vaginal Cancer. IN: Shingleton H.M., Fowler W.C., Jordan J.A., Lawrence W.D.: *Gynecologic Oncology, Current Diagnosis and Treatment.* Saunders Philadelphia (1996)

38. Hilgarth, M., Schultz, R.: Ursachen und Ausmaß falsch negativer Befunde in der gynäkologischen Krebsvorsorge. *Frauenarzt* 5, 324 (1981)
39. Hinselmann, H. : Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. *Münch Med Wschr* 72, 1733 (1925)
40. Igel, H.: Die Diagnose des Uteruskarzinoms durch Vaginalabstrich. *Zbl Gynäk* 69, 1369 (1947), *Int J Cancer* 109(2),157(2004), *Jan-Mar*, 17(1): 15-9
41. Kalogiru, D. , Antoniou, G., Karakitsos, P., Botsis, D. , Papadimitriou, A., Giannikos, L.: Vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997, 18(3): 188-91
42. Kassenärztliche Bundesvereinigung und Spitzenverbände der Krankenkassen: Gesetzliche Krankheits- Früherkennungsmaßnahmen. Dokumentation der Untersuchungsergebnisse, Deutscher Ärzte- Verlag, Köln (1976- 86)
43. Kreider, J.W., Howett, M.K., Wolfe, S.A., Bartlett, G.L., Zaino, R.J., Sedlacek, T., Mortel, R.: Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. *Nature*, Oct 17-23, 317(6038): 639-41(1985)
44. Maass, H.: Epidemiologie gynäkologischer Tumoren: Gynäkologie und Geburtshilfe, Käser O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander, Thieme, Stuttgart- New York (1988)
45. McIndoe, W.A., Green, G.H.: Vaginal carcinoma in situ following hysterectomy. *Acta Cytol* (1969) Mar,13(3): 158-62
46. McIntosh, D.G.: Pap smear screening after hysterectomy. *Compr Ther* (1998) Jan, 24 (1): 14-8
47. Meisels, A., Roy, M., Fortier, M., Morin, C., Casas-Cordero, M., Shah, K.V., Turgeon, H.: Human papillomavirus infection of the cervix: The atypical condyloma. *Acta Cytol* Jan-Feb, 25(1): 7-16 (1981)
48. Meisels, A., Morin, C.: *Cytopathology of the uterine Cervix*, Ascp Press, American Society of Clinical Pathologists, Chicago (1991)
49. Melsheimer, P., Kaul, S., Dobeck, S., Bastert, G.: Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as

50. Michalzik, L., Ober, K.G.: Positive Zytologie der Zervix, ihre Histologische Abklärung und die anschließende Wahl der Behandlung. *Geburtsh Frauenheilk* 26, 202 (1966)
51. Moutithys, P., Papadopoulos, C., Allier, G., Lanta, S., Delpierre, C., Najas, S., Boulanger, J.C.: Is it necessary to make screening pap smears after hysterectomy? *Gynecol Obstet Fertil* 2003, Jul- Aug31(7-8): 620-3
52. Munoz, N., Bosch, F.X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K.V., Snijders, P.J., Meijer, C.J., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* (2003) Feb 6;348(6): 518-27
53. Murta, E. F. Neves Junior, M.A., Sempionato, L.R. , Costa, M.C. ,Maluf, P.J.: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Oct., 272(4): 261-4
54. Nasiell, K., Auer, G., Nasiell, M., Zetterberg, A.: Retrospective DNA analyses in cervical dysplasia as related to neoplastic progression or regression. *Anal Quant Cytol* Jul-Aug, 1(2): 103-6 (1979)
55. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), Incidence, SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2004 Sub (1973-2002).
56. National Cancer Institute: The 1988 Bethesda system for reporting cervical/ vaginal cytological diagnoses. *Acta Cytol* 33, 567 (1989)
57. Nauth, H.F.: *Gynäkologische Zytodiagnostik*, Thieme Verlag Stuttgart (2002)
58. Nauth, H.F.: Häufigkeit und Bedeutung der verschiedenen Wachstumsformen des CIN III und des kleinzelligen invasiven Zervixkarzinoms. *Verh Dtsch Ges Zyt* 23, 158 (2003)
59. Nettesheim, P., Klein-Szanto, A.J.P.; Marchok, A.C., Steele, V.E., Terzaghi, M., Topping, D.C.: Studies of the neoplastic development in respiratory tract epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 105,1 (1981)
60. Ober, K.G., Thomsen K.: *Spezielle Gynäkologie 1*, Thieme Verlag, New-York 3/ 1 (1985)
61. Papanicolaou, G.N., Traut, H.F.: *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. Commonwealth Fund, New York (1943)
62. Papanicolaou, G.N.: *Atlas of Exfoliative Cytology*, Commonwealth Fund, Cambridge, Mass. (1963)

63. Papanicolaou, G.N.: New cancer diagnosis. In: Proc. 3rd Rache Betterment Fdn, 528 (1928)
64. Pingley, S., Shrivastava, S.K., Sarin, R., Agarwal, J.P., Laskar, S., Deshpande, D.D., Dinshaw, K.A.: Primary carcinoma of the vagina: Tata Memorial Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jan 1;46(1): 101-8.
65. Pouchet, F.A. : Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine. Basée sur l'observation de toute la série animale. Paris, Baillière (1847)
66. Quinn, M., Babb, P., Jones, J. , Allen, E.: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based routinely collected statistics. *Br Med J* 1999, 318: 904-908
67. Richart, R.M.: Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973, 8:301-308
68. Richart, R.M.: Follow- up study of patients with cervical dysplasia. *Amer J Obstet Gynecol* 10, 748 (1967)
69. Riotton, G., Christopherson, W.M., Lunt, R.: Cytology of the Female Genital tract. World Health Organization, Genf (1973)
70. Robra, B.P.: Das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm aus epidemiologischer Sicht.: Das deutsche Krebsfrüherkennungsprogramm, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1987)
71. Ruffing-Kullmann, B., Lehmacher, W., Soost, H. J.: Validierung zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie: Prädektive Werte, Spezifität, Sensitivität. *Verh Dtsch Ges Path* 71, 387 (1987)
72. Rutledge, F.: Cancer of the vagina. *Amer J Obstet Gynecol* 97, 635 (1967)
73. Schneider, M.L.: Das Ektropium der Zervix, Klinisches Bild, Differentialdiagnosen und Beziehungen zur Morphogenese des Zervixkarzinoms. In: *Spezielle Gynäkologie* 2, Friedberg V. K. Thomsen, Band III/2 Thieme Verlag, Stuttgart New York (1988)
74. Senkus, E., Konefka, T., Nowaczyk, M., Jassem, J.: Second lower genital tract squamous cell carcinoma following cervical cancer. A clinical study of 46 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79(9): 765-70 (2000)

75. Shackney, S.E., Shankey, T.V. : Common patterns of genetic evolution in human solid Tumors. *Cytometry*, 29, 1 (1997)
76. Soost, H.J. , Baur, S.: *Gynäkologische Zytodiagnostik*, Thieme, Stuttgart-New York (1990)
77. Soost, H.J., Lange, H.J., Lehmacher, W., Rufing-Kullmann, B.: Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau-eine 10-Jahresstudie. Wissenschaftliche Reihe des Zentral-Instituts für die Kassenärztliche Versorgung, Band 37, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1987)
78. Soost, H.J.: Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik – Münchner Nomenklatur II. *Gynäkol Prax* 14, 433 (1990)
79. Sprenger, E., Hilgarth, M., Schaden, M.: A follow up of doubtful findings in cervical cytology by Feulgen-DNA-cytophotometry *Beitr Pathol May*, 152(1): 58-65 (1974)
80. Syrjanen, K., Hakama, M., Saarikoski, S., Vayrynen, M., Yliskoski, M., Syrjanen, S., Kataja, V., Castren, O.: Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990
81. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for cervical cancer, 2003
82. Vinokurova, S., Wentzensen, N., Eienkel, J., Klaes, R., Ziegert, C., Melsheimer, P. et al.: Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97: 1816-21
83. Virchow, R.: Cellular-Pathologie. *Virchows Arch Path Anat* 8, 3 (1855)
84. Wagner, D., Krieger, D., Freudenberg, N.: Die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Zytologie 1960-93. *Verh d Dtsch Gesell f Zyt* 18. Tagung, G. Fischer (1993)
85. Winer, R.L., Kiviat, N.B., Huges, J.P., Adam, D.E., Lee, S.K., Kuypers, J.M., Koutsky, L.A.: Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005 Mar 1, 191(5):731-8. 2005 Jan 21
86. Woodman, C.B., Collins, S., Rollason, T.P., Winter, H., Bailey, A., Yates, M., Young, L.S.: Humanpapillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 2003 Jan 4, 361(9351):40-3

87. Wright, T.C. jr., Menton, M., Myrtle, J.F., Chow, C., Singer, A.: Visualization techniques compared with detection of HPV L1 DNA. Acta Cytol 2003 Mar-Apr, 47(2):124-8
88. Zur Hausen, H.: Papillomavirusinfektion als Ursache des Gebärmutterhalskrebses. Dtsch Ärztebl 22, C1250 (1994)
89. Zur Hausen, H.: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000 May 3, 92(9): 690-8.

7 Danksagung

Mein Dank gilt als erstes Herrn Prof. Dr. D. Wallwiener, der es mir ermöglichte, in seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinem Vater Prof. Dr. H.F. Nauth, für die engagierte Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie. Er hat mir das Thema überlassen und mich während der gesamten relativ langen Zeit von Beginn an hervorragend motiviert und mir bei der Ausarbeitung, Formulierung und Fertigstellung des Manuskripts geholfen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. M. Menton und Dr. S. Menton für seine jahrelange Geduld und Mitarbeit während der gesamten Arbeit bedanken. Ferner bedanke ich mich bei Frau Priv. Dr. T. Fehm für die statistische Beratung und Herrn Prof. Dr. E. Solomayer für seine spontane Mithilfe.

Tübingen, im April 2006

8 Lebenslauf

Name:	Alexander Nauth
Geburtsdatum/Ort:	11.02.1972 in Friedrichshafen
Eltern:	Prof. Dr. med. Hans Friedrich Nauth, Heidi Nauth
Familienstand:	verheiratet mit Tanja Nauth, geb. Schulmann
1978-1982	Grundschule Marburg
1982-1986	Gymnasium Ulm
1986-1991	Friedrichs-Eugens-Gymnasium Stuttgart
25.06.1991	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
10/1991-12/1992	Zivildienst als Rettungssanitäter beim DRK-Stuttgart
02/1993-09/1993	Freiwilliges soziales Jahr in der Staatsrat von Fetzer Klinik in Stuttgart (Geburtshilfe)
Frühjahr 1994	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
05.03.1996	Ärztliche Vorprüfung
09/1996-09/1998	Famulaturen: Kreiskrankenhaus in Konstanz (Unfallchirurgie), Montefiore Medical Center in New York (Pathologie), Universität Stellenbosch in Kapstadt (Chirurgie) und der gynäkologischen Praxis Dr. Sipli in Stuttgart
1996-2001	Zytologieausbildung in Stuttgart
25.03.1997	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/1999-09/2000	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Tübingen (Wahlfach Gynäkologie)
21.09.1999	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.11.2000	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
25.10.2001	Fachkundeprüfung der KV für Zytologie
01/2001-06/2002	Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik Tübingen im Fach Gynäkologie
06/2003	Publikation: „Positive zytologische Befunde nach Hysterektomie“ (Deutsche Gesellschaft für Zytologie)
Seit 01.07.2002	Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
22.02.2007	Facharztprüfung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe