

„INNER BORDER“

-

**EIN HOCHSPEZIFISCHES UND SIGNIFIKANTES KOLPOSKOPISCHES
ZEICHEN FÜR EINE SCHWERGRADIGE ZERVIKALE INTRAEPITHELIALE
NEOPLASIE
II. ODER III. GRADES**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOCTOR MEDICINAE (DR.MED.)

**VORGELEGT DEM RAT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA**

VON KATJA SCHMACK

GEBOREN AM 13. 12. 1973 IN JENA

GUTACHTER:

1. PROF. DR. MED. KLAUS FRIESE UNIVERSITÄT ROSTOCK
2. PROF. DR. MED. KLAUS HÖFFKEN UNIVERSITÄT JENA
3. UNIV.-PROF. DR. MED. ACHIM SCHNEIDER M.P.H. UNIVERSITÄT JENA

TAG DER ÖFFENTLICHEN VERTEIDIGUNG: 3. JULI 2001

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
1. EINLEITUNG	3
1.1 KOLPOSKOPIE ALS DIAGNOSTISCHES MITTEL ZUM GRADING ZERVIKALER VERÄNDERUNGEN	3
1.2 STUDIENZIEL	5
2. MATERIAL UND METHODE	6
2.1 STUDIENDESIGN	6
2.2 PATIENTINNEN	6
2.3 KOLPOSKOPISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODE	7
2.4 DEFINITION DES KOLPOSKOPISCHEN PHÄNOMENS „INNER BORDER“	8
2.5 BEFUNDERHEBUNG	10
2.6 BEWERTUNG DER HISTOLOGISCHEN BEFUNDE	11
2.7 HPV-NACHWEIS	12
2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG	14
3. ERGEBNISSE	15
3.1 KOLPOSKOPIE - PRÄVALENZ DES PHÄNOMENS „INNER BORDER“ BEI PATIENTINNEN MIT EINER CIN II/III LÄSION IN DEN KOHORTEN I -III	15
3.2 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES KOLPOSKOPISCHEN ZEICHENS „INNER BORDER“	19
3.3 HISTOMORPHOLOGIE DES ZEICHENS „INNER BORDER“	22
3.4 VERTEILUNG DES NACHWEISES VON HUMANEN PAPILLOMVIREN BEI PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“	26
3.5 ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“	29

4.	FALLDARSTELLUNG	30
	AUSGEWÄHLTE PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“ - GEGENÜBERSTELLUNG VON KOLPOFOTOGRAMM UND HISTOLOGISCHEM BEFUND	
5.	DISKUSSION	42
5.1	DIE KOLPOSKOPIE ALS SCREENINGMETHODE ZUR ERKENNUNG VON ZERVIKALEN DYSPLASIEN	42
5.2	KOLPOSKOPISCHE SCORESYSTEME UND ASSOZIATIONEN VON KOLPOSKOPISCHEN MERKMALEN MIT HISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN	44
5.3	PRAKTISCHE BEDEUTUNG DES „INNER BORDER“ IN DER ROUTINEKOLPOSKOPIE	46
5.4	ZUSAMMENHANG DES „INNER BORDER“ MIT HPV 16	48
5.5	ZUSAMMENHANG DES „INNER BORDER“ MIT DEM ALTER DER PATIENTIN	49
5.6	HISTOMORPHOLOGISCHE GRUNDLAGE DES KOLPOSKOPISCHEN ZEICHENS „INNER BORDER“	50
6.	ZUSAMMENFASSUNG	53
7.	LITERATUR	54
8.	TABELLEN	67
	ALLE PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“ KOHORTE I-III	
	DANKSAGUNG	
	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	
	LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

1.1 KOLPOSKOPIE ALS DIAGNOSTISCHES MITTEL ZUM GRADING ZERVIKALER VERÄNDERUNGEN

Die Untersuchungsmethode der Kolposkopie wurde 1925 von Hans HINSELMANN inauguriert. Sie galt der Früherkennung der Vorstufen von Zervixkarzinomen. Inzwischen hat sich die Kolposkopie als allgemein anerkannte Methode etabliert, um bei Frauen, welche im Abstrich nach Papanicolaou einen suspekten zytologischen Befund aufweisen, eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom der Portio uteri zu lokalisieren (FERRIS et al., 1998). Somit ist es möglich, gezielt die schwerstgradigste Veränderung der Portio uteri zu identifizieren und zu biotieren (BARASSO, 1992).

Zum Procedere der Kolposkopie gehören die Anwendung der Essigprobe mit 5%iger Essigsäurelösung und die anschließende Applikation von 3%iger Jodlösung (sogenannte Basiskolposkopie) (SEIDL, 1990). Die möglichen daraus resultierenden weißen Farbreaktionen des Epithels der Portio uteri nach Essigsäureapplikation sind unspezifisch (HINSELMANN, 1938; SCHILLER, 1929). Zu beobachten sind diese sowohl bei Entzündungsprozessen an der Zervix, als auch bei physiologischen metaplastischen Veränderungen (MEISELS et al., 1977). Darüber hinaus kann sich eine Weißfärbung nach 5%iger Essigsäureapplikation aber auch bei den zervikalen intraepithelialen Neoplasien zeigen (VAN LE et al., 1993).

Um die über 80 % derjenigen essigweißen Läsionen, welche nicht mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad II/III (CIN II/III) im Zusammenhang stehen (COPPLESON et al., 1993) von den prämaligen und malignen Veränderungen zu unterscheiden, wird versucht, zervikale Läsionen hinsichtlich ihres Schweregrades einzustufen (BURKHARDT et al., 1989). Dazu

werden verschiedene kolposkopisch sichtbare Kriterien benutzt. Diese sind Muster wie Farbe, Oberflächenstruktur, Jodaufnahme des Oberflächenepithels, weiterhin der interkapilläre Gefäßabstand und die Abgrenzbarkeit zwischen bestimmten essigweißen Arealen (REID et al., 1985). Aus der Gesamtheit der Kriterien und deren Ausprägung kann auf die Dignität der Läsion geschlossen werden (COPPLESON, 1991). Aus diesem Zusammenhang heraus wird vermutet, daß bestimmte kolposkopische Phänomene existieren, welche pathognomonisch für eine schwergradige Läsion sind. Bisher konnte aber noch kein spezifisches Zeichen, welches solitär für eine zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad II und III spricht, beschrieben werden. Es existieren verschiedene kolposkopische Scoresysteme (REID et al., 1985; COPPLESON et al., 1993; KIERKEGAARD et al., 1995), mittels deren Hilfe kann der Schweregrad der zervikalen Läsion aus der Kombination der einzelnen kolposkopischen Merkmale bewertet werden. Je nach Ausprägungsgrad werden für jedes Phänomen Punkte von Null bis Zwei vergeben, wobei „0“ Punkte als nicht vorhanden oder unauffällig gelten und „2“ Punkte für hoch suspekte Merkmale vergeben werden können.

Das Auftreten von unterschiedlichen Farb- und Niveauunterschieden in der essigweißen Läsion mit scharfen Grenzen (PAAVONEN, 1988) und die Beschreibung von sogenannten „internal border“ oder „internal demarcation“ in der essigweißen Läsion sind empirisch beschriebene Zeichen für eine Assoziation mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie II. oder III. Grades des Zervixepithels (REID, 1993; KIERKEGAARD et al., 1995). Das sich deutlich abgrenzende, opak schimmernde essigweiße Epithel mit einer mattgrauen bis perlmuttfarbenen Oberfläche weist auf eine schwere dysplastische Veränderung hin (REID, 1980). Im Scoresystem von Reid (REID & SCALZI, 1985) bekommt die als „internal border“ beschriebene Läsion den höchsten Punkterang von „2“. Erst die Summation aller im Scoresystem beschriebenen Veränderungen kann dann die Verdachtsdiagnose bezüglich des Schweregrades der Dysplasie

erbringen. Somit ist das solitäre Vorliegen von einem „inner border“ in der essigweiß verfärbten Region für Reid noch kein hinreichendes Kriterium für eine CIN II/III Läsion.

Als das entscheidende Agens bei der Entstehung einer CIN II/III Läsion und dem Zervixkarzinom der Frau ist die Infektion mit high risk humanen Papillomviren beschrieben worden (MUNOZ, 1994; BOSCH et al., 1995). Die Infektion von Plattenepithelzellen mit HPV führt zu pathognomonischen zytopathischen Effekten (KOSS & DURFEE, 1956). Dysplasien entstehen dort auf der Portiooberfläche, wo sich metaplastisches Epithel entwickelt hat, und eine Infektion mit humanen Papillomviren besteht (ZUR HAUSEN, 1994) (IARC Monograph, 1995). Bisher wurde aber noch kein kolposkopisches Merkmal mit dem Vorliegen eines spezifisches HPV Typen assoziiert (JI et al., 1991).

Kolposkopische Phänome sind bei jüngeren Frauen (unter 35 Jahren) durch lebhaftere Umbauvorgänge im Bereich der Portio und durch die dicke Epithelschicht stärker ausgeprägt als bei Frauen über 35 Jahren. Bei diesen Frauen steht ein dünnes und zartes Epithel mit wenig eindrucksvollen Veränderungen im Vordergrund (ZAHM et al., 1998).

1.2 STUDIENZIEL

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, ob das empirisch gefundene kolposkopische Phänomen des „inner border“ im essigweißen Epithel pathognomonisch für eine zervikale intraepitheliale Neoplasie II. oder III. Grades ist und inwieweit eine spezifische Assoziation mit dem Nachweis von bestimmten high risk HPV Typen und dem Alter der Patientin besteht.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 STUDIENDESIGN

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Kolpofotogramme und Zervikogramme ausgewertet. Der HPV-Status, der histologische Befund entnommener Biopsien und das Alter der Patientinnen wurden mit untersucht. Zur Verfügung standen dazu drei von einander unabhängige Kohorten. Kohorte I umfaßt Zervikogramme von Patientinnen einer Screeningstudie der Universitätsfrauenklinik Ulm (SCHNEIDER et al., 1995). Kohorte II und III beinhalten Kolpofotogramme einer aktuellen Screeningstudie der Universitätsfrauenklinik in Jena.

Auswahlkriterium für die Untersuchung war das Vorliegen eines technisch einwandfreien Kolpofotogramms oder Zervikogramms (STAFL & WILBANKS, 1991).

2.2 PATIENTINNEN

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 947 kolposkopische Aufnahmen ausgewertet. Zur Verfügung standen zum einen die Zervikogramme von 198 Frauen (Kohorte I), welche im Zeitraum von August 1992 bis Juli 1993 untersucht wurden. Das Durchschnittsalter dieser Frauen betrug 37.1 Jahre (Bereich von 15 bis 76 Jahre). Schwangere Patientinnen wurden ausgeschlossen. Weiterhin durfte in der Anamnese keine Konisation oder Hysterektomie bereits erfolgt sein. Ebenso war es erforderlich, daß im letzten Jahr vor Studienbeginn nur unauffällige zytologische Abstriche vorlagen.

Alle Frauen kamen zu einer routinemäßigen Screeninguntersuchung. Nach der Applikation von 5%iger Essigsäurelösung auf die Zervix wurden je zwei

Zervikogramme aufgenommen. Von allen Patientinnen wurden kolposkopisch verdächtige Läsionen histologisch nach einer gezielten Knipsbiopsie oder nach Konisation der Zervix uteri untersucht (SCHNEIDER & ZAHM, 1996).

Weiterhin wurden die Kolpofotogramme der Patientinnen der Kohorten II und III untersucht. Diese Kolpofotogramme wurden im Zeitraum von Mai 1996 bis Juni 1999 angefertigt. In die Kohorte II wurden 422 Frauen eingeschlossen, das Durchschnittsalter dieser Kohorte lag bei 32 Jahren (Bereich von 18 bis 70 Jahren). Diese Patientinnen wurden von sieben niedergelassenen Gynäkologen aus dem Bereich Ostthüringen in der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Jena vorgestellt. Der Grund für die Überweisung war ein zytologischer Abstrich nach Papanicolaou der Gruppe III D und IV und/oder ein suspekter kolposkopischer Untersuchungsbefund und/oder ein positiver Test der Patientinnen auf einen high risk HPV Typ.

Die III. Kohorte umfaßte 327 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug hier 37,4 Jahre (Bereich von 18 bis 79 Jahre). Die Überweisung erfolgte ebenfalls aufgrund eines positiven zytologischen oder eines suspekten kolposkopischen Befundes oder einem positiven high risk HPV Nachweis in die Sprechstunde. Diese wurden jedoch nicht unter Studienbedingungen untersucht.

2.3 KOLPOSKOPISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODE

Bei allen 947 Frauen wurde eine kolposkopische Untersuchung durchgeführt. Nach Einstellung der Zervix mit einem Entenschnabelspekulum wurde primär mit einem Bürstchen Material für die zytologische Untersuchung entnommen. Die am Bürstchen verbliebenen Zellen und das Zellmaterial aus einem weiteren Abstrich, der per Wattetupfer aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen wurde, wurden auf high risk HPV untersucht. Daran anschließend wurde 5%ige Essigsäurelösung appliziert. Dann warteten die Kolposkopiker zirka ein

bis zwei Minuten, bis sich die Wirkung der Essigsäure in Form einer Weißfärbung des Epithels vollständig ausgeprägt hatte. Danach wurde das erste Kolpofoto- oder Zervikogramm aufgenommen (WRIGHT, 1993). Im Anschluß daran erfolgte die Schillersche Jodprobe mit 3%iger Jodlösung. Zum Abschluß wurde ein weiteres Kolpofoto- oder Zervikogramm angefertigt (SHIER, 1993).

Die zervikografischen Aufnahmen wurden mit einer Cerviscope Camera von National Testing Laboratories, Fenton, Mo., erstellt. Die Kolpofotogramme wurden mit einem Leisegang-Fotokolposkop aufgenommen.

Die Knipsbiopsien wurden exakt an den Stellen der Portio uteri entnommen, welche kolposkopisch suspekt erschienen (JOHNSON, 1996). Wenn das kolposkopische Phänomen „inner border“ diagnostiziert wurde, erfolgte die Biopsie innerhalb des „inner border“ möglichst nah an der Grenze zum Zylinderepithel. In Fällen mit einem eindeutig schwergradig veränderten kolposkopischen Bild wurde auf eine primäre Biopsie verzichtet und sofort eine Konisation durchgeführt.

2.4 DEFINITION DES KOLPOSKOPISCHEN PHÄNOMEN „INNER BORDER“

Von einer adäquaten Kolposkopie ist dann zu sprechen, wenn die gesamte Portio, inklusive der Grenze zwischen Zylinderepithel und Plattenepithel, transvaginal einzusehen ist. Diese Grenze wird im englischen Sprachraum als „squamocolumnar junction“ bezeichnet (PIXLEY et al., 1993). Es sollte keine schwere Entzündung oder Atrophie des Epithels vorliegen.

In der Nomenklatur der Kolposkopie wird grundsätzlich nach Applikation der 5%igen Essigsäurelösung zwischen einer normalen und atypischen Transformationszone unterschieden (BURGHARDT et al., 1989). Zu der normalen Transformationszone zählen das originäre Plattenepithel, das Zylinderepithel, Ovula Nabothi und offene Ausführungsgänge von zervikalen

Drüsen. Eine atypische Transformationszone zeigt ein essigweißes Epithel mit oder ohne Punktierung, mit oder ohne Mosaik, mit oder ohne atypischen Gefäßen, mit oder ohne Leukoplakie. Die Phänomene der atypischen Transformationszone werden einem Grading unterzogen, wobei zwischen geringgradigen Veränderungen, welche nur wenig und zart ausgeprägt sind und schwergradigen Veränderungen, welche grob und prominent erscheinen, unterschieden wird (COPPLESON et al., 1993). Zum Grading werden Farbe, Oberfläche, Gefäßabstand, Abgrenzung, Jodanfärbung und spezifische Zeichen der Läsion bewertet.

In der vorliegenden Studie wurde das Phänomen des „inner border“ , welches eine spezifisches Zeichen der essigweißen Läsion darstellt, evaluiert. Alle dokumentierten kolpokopischen Aufnahmen in Form von Zerviko- und Kolpofotogrammen wurden auf das Vorliegen eines „inner border“ untersucht. Das Phänomen des „inner border“ wurde diagnostiziert, wenn eine scharfe Grenze innerhalb der essigweißen Läsion auf der Ektozervix auftrat. Zentripetal zur Endozervix hin weist dieses Gebiet eine opake, weiße, perlmuttartige, dichte und glatt strukturierte Oberfläche auf. Dabei erscheint dieses Areal aus dem Niveau herausgehoben und prominenter. Das Feld des „inner border“ lokalisiert sich am Rand zum Zylinderepithel des Zervikalkanals. Die peripher des „inner border“ lokalisierten Anteile des essigweißen Epithels sind wesentlich dünner, heller oder auch mehr rötlich gefärbt und weisen nicht diese Dicke und Erhabenheit auf. Beispielhaft sind die Abbildungen der Falldarstellungen 5.1 bis 5.11.

2.5 BEFUNDERHEBUNG

Die Zervikografie ist eine fotodiagnostische Methode zur Dokumentation von normalen und suspekten kolposkopischen Veränderungen. Mittels einer speziellen Zervikografiefotokamera (Cerviscope) werden die kolposkopischen Bilder aufgenommen. Nach Entwicklung und Anfertigung als Diapositiv werden diese mittels Diaprojektion mit einer 16fachen Vergrößerung aus zwei Meter Entfernung betrachtet (STAFL, 1981). Kolpofotogramme werden in adäquater Art und Weise erstellt. Hier besteht die Einheit aus einem Kolposkop mit einer Fotokamera zur Aufnahme der kolposkopischen Bilder im Form von Diapositiven.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Beurteilung der kolposkopischen Aufnahmen nach einem einheitlichen und systematischen Konzept: alle Patientinnen, welche eine atypische Transformationszone auf der Zervix uteri aufwiesen, wurden auf das Vorliegen eines „inner border“ evaluiert. Es erfolgte die Diaprojektion unter standardisierten Bedingungen. Das heißt, daß bei maximaler Verdunkelung gearbeitet wurde, um einen optimalen Bildkontrast zu erreichen. Weiterhin wurde ein Beobachtungsabstand von maximal zwei Metern eingehalten, um alle Einzelheiten der essigweißen Läsion auf einer Projektionsfläche von zwei mal zwei Metern zu erkennen. Für alle Bilddarstellungen wurde ausschließlich ein Diaprojektor an einundderselben Projektionsleinwand benutzt.

Sämtliche Zerviko- und Kolpofotogramme wurden anonymisiert und durchnummeriert. Alle ausgewählten Bilder wurden in drei zeitlich von einander getrennten Durchläufen auf das Vorliegen des „inner border“ ausgewertet. Anschließend wurden die evaluierten Zerviko- und Kolpofotogramme nochmals durch einen erfahrenen Kolposkopiker (A.S.) ausgewertet. Zusätzliche Informationen, wie das Ergebnis der histologischen Untersuchung oder das Ergebnis des HPV Nachweises oder persönliche oder

klinische Daten der betreffenden Patientin waren dem Untersucher nicht bekannt.

2.6 BEWERTUNG DER HISTOLOGISCHEN BEFUNDE

Je nach kolposkopischem Untersuchungsbefund und HPV Status wurde primär eine gezielte Knipsbiopsie an der Stelle der höchstgradigsten Veränderung entnommen. Bei Patientinnen, welche eine große und hoch suspektae Läsion zeigten, wurde eine primäre Therapie mittels Exzisionsverfahren (Schlingen- oder Laserkonisation) durchgeführt. Falls in der primären Biopsie eine CIN II/III Läsion bestätigt werden konnte, wurden eine Therapie mit einem Exzisionsverfahren durchgeführt.

Die primäre Auswertung des histologischen Materials erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen (K-H. R.). Alle diagnostizierten CIN II/III Läsionen wurden nochmals von einem unabhängiges Team von drei Experten (K-H. R., C. C. P., S. V.) ausgewertet. Die CIN II/III Läsionen bei Patientinnen mit einem „inner border“ in der Kolposkopie wurden dann wiederum einer genauen Evaluierung und Dokumentation unterzogen.

Knipsbiopsien waren in Serien bis zu 20 Einzelschnitten aufgearbeitet. Ebenso war die Schnitttechnik der Konisate erfolgt, das heißt, der Konus wurde an der Fadenmarkierung bei 12 Uhr in vier Quadranten aufgeteilt. Aus jedem Teilstück wurden jeweils drei bis vier Schnitte zur Bewertung ausgewählt.

Das histologische Material wurde mittels Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Bei fünf Patientinnen mit schwer auswertbaren Schnittserien in Bezug auf Grenzen zwischen CIN II/III Läsion und Metaplasie und Plattenepithel wurden nochmals Schnitte angefertigt. An diesem Material wurde eine Spezialfärbung mit dem Antigen Ki-67 (cell proliferation antigen ki-67 von DAKO®) zur Darstellung von proliferierenden Zellen durchgeführt. Mit dieser Technik färben sich diese

Zellen intensiv rot an. Es kommt zur Färbung von granulären Komponenten des Zellkerns, die sich in einer späten G1, S oder G2 Phase befinden.

Die histologische Diagnostik erfolgte nach der CIN-Klassifikation. Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie III. Grades (CIN III) wurde dann diagnostiziert, wenn hochgradig dysplastische Zellen die gesamte Epithelbreite einnahmen. Kennzeichnend sind horizontal angeordnete, parakeratotische Zellen mit abnormen Zellkernen. Die Zellkerne stellen sich dichter dar, das heißt, sie sind hyperchromatisch und pleomorph. Koilozyten können im Zusammenhang mit einer HPV Infektion der Zelle auftreten. Lediglich nur basal auftretende Atypien werden als CIN I Läsion beschrieben. Die Zwischenstufe charakterisiert eine CIN II Läsion. Metaplastisch oder entzündlich verändertes Plattenepithel der Zervix uteri konnten als weitere Diagnosen gestellt werden (CRUM, 1993).

Bei der nochmaligen mikroskopischen Bewertung der Biopsien und Konisate derjenigen Patientinnen, die kolposkopisch das Zeichen des „inner border“ aufzeigten, wurde besonderes Interesse auf die Übergänge zwischen verschiedenen morphologischen Strukturen gelegt. Diese wurden beschrieben und den Loci auf der Portio mittels dem kolposkopischen Bild zugeordnet. Diese Areale wurden anschließend fotografiert und mittels Diapositiv dokumentiert.

2.7 HPV- NACHWEIS

Alle Patientinnen wurden auf das Vorliegen einer Infektion mit Humanen Papillomviren evaluiert. In der Kohorte I erfolgte die Testung auf HPV mittels einer nicht amplifizierenden Methode durch das kommerzielle Hybrid Capture I Test System von Digene®. Hierbei handelt es sich um einen ELISA Test, welcher auf einer Sandwichhybridisierung basiert (LÖRINCZ, 1996). Das heißt, daß ein einfacher nicht radioaktiver Immuntest RNA Proben zum Nachweis von Einzelstrangziel-DNA nutzt (HALL et al., 1996). Der Test unterscheidet fünf low

risk HPV Typen (6, 11, 42, 43, 44) und 13 high risk HPV Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Nach alkalischer Denaturierung werden die Zellproben mit HPV-RNA-Proben hybridisiert. Durch immobilisierte Antikörper, die spezifisch mit RNA-DNA-Hybriden reagieren, findet eine Bindung von RNA-DNA-Hybriden auf der Oberfläche einer ELISA-Platte statt. Die nicht reagierende DNA-Probe wird nicht auf der Plattenoberfläche immobilisiert und anschließend abgewaschen. Die immobilisierten Hybride reagieren mit einem alkalischen Phosphatase konjugierten spezifischen RNA-DNA-Antikörper. Die Inkubation mit einem Chemilumineszenzsubstrat (LumiPhos 530) führt zu einer Lichtemission, die ein quantitatives Ergebnis liefert. Zwischen einem pg/ml und 0,2 pg/ml DNA von HPV 11 (LR-Probe) oder HPV 16 DNA (HR-Probe) dienen als Positivkontrolle (SCHNEIDER & ZAHM et al., 1996 & 1997; LÖRINCZ, 1992).

Der HPV Nachweis bei den Frauen der Kohorten II und III wurde mittels amplifizierender Polymerasekettenreaktion untersucht. Diese basierte auf der Verwendung von General Primern GP5+/GP6+ als Enzymimmunoessay GP-PCR EIA (JACOBS et al., 1995 und 1997). Das Abstrichmaterial der Cervix uteri wird in drei ml sterile Pufferlösung gegeben. Das Zellmaterial von ca. 10^5 bis 10^6 Zellen wird durch Vortexmischung in Lösung aufgenommen und anschließend abzentrifugiert. Das so gewonnene Pellet wird in 500 μ l Tris-Puffer bei pH 8,3 suspendiert, dann zehn Minuten auf 95°C erhitzt und bis zur Analytik bei -70°C gelagert. In den PCR-Ansatz werden zehn μ l des aufgearbeiteten Abstrichmaterial gegeben. Mindestens zehn bis 200 infizierte Zellen sind für einen positiven Nachweis erforderlich. Die Amplifikation erfolgt im konservierten L1 Bereich des viralen Genoms, so daß mindestens 20 HPV-Typen nachgewiesen werden können. Die Detection der HPV-spezifischen Amplimere erfolgt über einen Enzymimmunoessay (EIA) mit Auswertung der optischen Dichte bei 405 nm. Somit können je nach Einsatz spezifisch bindender Oligonukleotide high risk HPV Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,

66, 68) und low risk HPV Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44) unterschieden werden. Durch einen separaten β -Globin-Nachweis können falsch negative HPV-Befunde ausgeschlossen werden (DE RODA HUSMAN et al., 1995; VAN DEN BRULE et al., 1990; NINDL et al., 1997 und 1999).

2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Signifikanzanalyse des Zeichen „inner border“ bei Fällen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie II. oder III. Grades erfolgte mittels der Berechnung der Odds Ratio (OR) mit dem 95% Konfidenzintervall (CI). Die p-Werte wurden über den Chi-Quadrat-Test berechnet. Die Parameter der Bewertung eines diagnostischen Tests wie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden über eine Kreuzklassifikation bestimmt. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Vorkommen vom HPV Typ 16 bei Patientinnen mit einer CIN II/III Läsion und dem Phänomen des „inner border“ in der kolposkopischen Untersuchung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ebenso wurde der Chi-Quadrat-Test bei der Untersuchung des Zusammenhangs vom Alter der Patientin mit der Diagnose eines „inner border“ und einer CIN II/III Läsion benutzt (HENNEKENS et al., 1987).

3. ERGEBNISSE

3.1 KOLPOSKOPIE - PRÄVALENZ DES PHÄNOMENS „INNER BORDER“ BEI PATIENTINNEN MIT EINER CIN II / III LÄSION IN DEN KOHORTEN I - III

Insgesamt wurden 947 Frauen mittels Zervikografie oder Kolpofotografie untersucht. Davon zeigten 695 Frauen eine essigweiße Läsion nach Applikation von 5%iger Essigsäurelösung auf die Cervix uteri (73,4%). Der Anteil von Frauen mit einer essigweißen Läsion war je nach untersuchter Kohorte unterschiedlich verteilt (Tabelle 1). Das kolposkopische Zeichen eines „inner border“ wurde bei 53 Patientinnen (5,6%) mit einer essigweißen Reaktion beobachtet.

In der Kohorte I wurden insgesamt 198 Frauen zervikografisch untersucht. In 112 Fällen trat nach dem Auftragen von 5%iger Essigsäurelösung eine essigweiße Reaktion auf (56,8%). Hier zeigten nach Evaluation der Zervikogramme acht Frauen (7,1%) das Phänomen des „inner border“ (bezogen auf die gesamte Kohorte in 4,0%). In sieben Fällen konnte ein CIN II/III histologisch verifiziert werden (6,3%). Bei einer Patientin mit dem Phänomen „inner border“ konnte eine CIN I Läsion festgestellt werden. Sie war auf Grund der Diagnose Condylomata acuminata zur Kolposkopie überwiesen worden. Bei 31 Frauen (27,7%) ließ sich eine zervikale intraepitheliale Neoplasie II./III. Grades nachweisen, ohne daß das Zeichen eines „inner borders“ gefunden wurde (Tabelle 1).

In Kohorte II, mit 422 Patientinnen, wurde bei 375 eine essigweiße Läsion gefunden (88,8%). Das kolposkopische Phänomen „inner border“ konnte in der Kohorte II bei 29 Frauen beobachtet werden. Dies entspricht 7,7% aller Frauen mit einer essigweißen Läsion und 6,8% der Gesamtanzahl aller Patientinnen dieser Kohorte. Bei 20 Frauen ergab die histologische Untersuchung des mittels Knipsbiopsie oder Konisation entnommenen Materials eine CIN II/III Läsion (68,9%). Bei weiteren 68 Frauen (18,1%) dieser Kohorte konnte ebenfalls eine

CIN II/III Läsion nachgewiesen werden, jedoch war kein „inner border“ kolposkopisch erkennbar (Tabellen 1 und 2).

In Kohorte III konnte bei 208 von 327 Frauen eine weiße Färbung der atypischen Transformationszone nach Essigsäureapplikation festgestellt werden (63,6%). Hier zeigte sich bei 16 Frauen (7,7%) mit einer essigweißen Läsion das Phänomen eines „inner border“. Bezogen auf die gesamte Kohorte waren es 4,9%. Von diesen Frauen wiesen zehn (62%) eine CIN II/III Läsion auf. Bei weiteren 49 Frauen (23,6%) ohne „inner border“ war ebenfalls ein CIN II oder III diagnostizierbar (Tabellen 1 und 2).

In der Gesamtheit aller Kohorten mit 947 untersuchten Patientinnen wiesen 695 Frauen eine essigweiße Farbreaktion auf (73,4%). Bei 185 Frauen wurde eine CIN II/III Läsion histologisch evaluiert (19,5%). Somit ergab sich eine Prävalenz von 26,6% (185 von 695) für CIN II/III bei Patientinnen mit essigweißer Läsion ($p > 0,05$) (Tabellen 1 und 2).

Kohorten	Anzahl der Frauen	essigweiße Läsion n (%)	„inner border“ n (%)
Kohorte I	198	112 (56,8%)	8 (7,1%)
Kohorte II	422	375 (88,8%)	29 (7,7%)
Kohorte III	327	208 (63,6%)	16 (7,7%)
Gesamt	947	695 (73,4%)	53 (7,6%)

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patientinnen und Prävalenz von Patientinnen mit einer essigweißen Läsion in der Kolposkopie und mit dem kolposkopischen Phänomen des „inner border“ in den Kohorten I, II, III

Histologie	CIN II/III			kein CIN II/III		
	I	II	III	I	II	III
Kohorten						
Kolposkopie						
„inner border“	7 (18,4%)	20 (22,7%)	10 (17,0%)	1 (1,4%)	9 (3,1%)	6 (4,0%)
kein „inner border“	31 (81,6%)	68 (77,3%)	49 (83,0%)	73 (98,6%)	278 (96,9%)	143 (96,0%)
Gesamt	38 (100%)	88 (100%)	59 (100%)	74 (100%)	287 (100%)	149 (100%)

Tabelle 2: Verteilung der Anzahl der Patientinnen mit der histologischen Diagnose mit CIN II/III und ohne CIN II/III in Bezug auf das kolposkopische Phänomen des „inner border“ in den einzelnen Kohorten

3.2 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES KOLPOSKOPISCHEN ZEICHEN

„INNER BORDER“

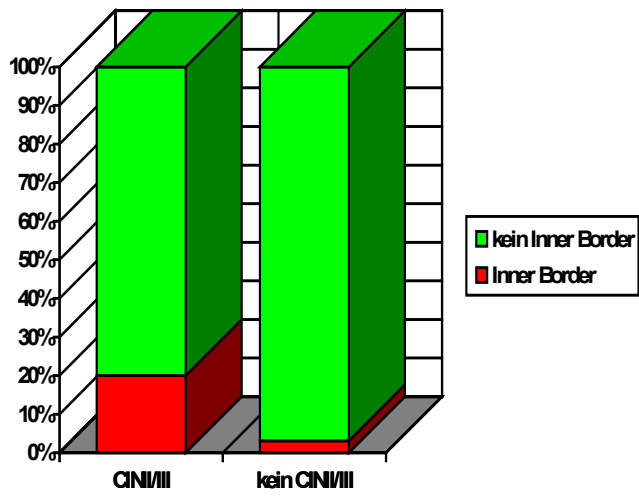
In der Gruppe der Frauen, welche eine essigweiße Läsion in der Kolposkopie und gleichzeitig eine CIN II/III Läsion in der Histologie aufwiesen (n=185), zeigten 37 Frauen das Phänomen des „inner border“ (20%). Im Gegensatz dazu zeigten von 510 Frauen, welche eine atypische Transformationszone aber histologisch keine CIN II/III Läsion aufwiesen, 494 keinen „inner border“ (97%) (Grafik 1). Von insgesamt 53 Patientinnen, bei denen ein „inner border“ evaluiert wurde, konnte in 37 Fällen histologisch eine CIN II/III Läsion nachgewiesen werden (70%) (Grafik 2). 494 Frauen mit einer atypischen Transformationszone wiesen weder einen „inner border“ auf, noch konnte ein CIN II/III diagnostiziert werden (77%).

Die Spezifität des diagnostischen Zeichen „inner border“ für CIN II/III betrug 97%, die Sensitivität lag bei 20%. Der positive Vorhersagewert (PPV) lag bei 70% und der negative Vorhersagewert (NPV) bei 77%.

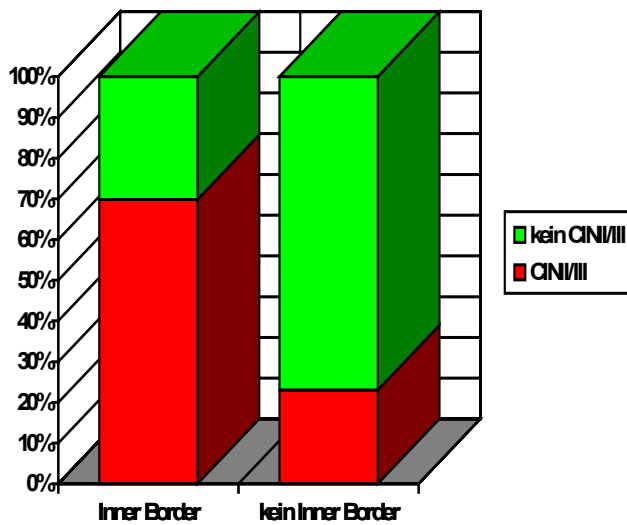
Die Odds Ratio für das Vorliegen einer CIN II/III Läsion lag bei Patientinnen mit dem Zeichen „inner border“ im Vergleich zu Patientinnen, welche nicht das Zeichen „inner border“ aufwiesen, bei 7,7 (95% CI: 4,2; 14,3) (Tabelle 3).

	CIN II/III	kein CIN II/III	Gesamt
„inner border“	37 (20%)	16 (3%)	53 (8%)
kein „inner border“	148 (80%)	494 (97%)	642 (92%)
Gesamt	185 (100%)	510 (100%)	695 (100%)

Tabelle 3: Verteilung der Anzahl der Patientinnen mit dem Phänomen „inner border“ und entsprechendem histologischen Befund



Grafik 1: Verteilung von „inner border“ bei Patientinnen mit und ohne CIN II/III Läsion



Grafik 2: Verteilung von CIN II/III bei Patientinnen mit und ohne dem Zeichen „inner border“

3.3 HISTOMORPHOLOGIE DES ZEICHEN „INNER BORDER“

Histomorphologisch konnten bei Frauen mit „inner border“ folgende Befunde erhoben werden:

Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie III. Grades wurde bei 30 von 53 Frauen (56,6%), eine CIN II Läsion bei sieben Frauen (13,2%) und eine CIN I Läsion bei neun Frauen (17%) histologisch gesichert. Metaplastische Umbauvorgänge wiesen fünf Patientinnen (9,4%) auf und bei einer Patientin lag eine Endozervizitis vor (1,9%) (Grafik 3). Somit zeigten 37 von 53 Frauen in der histologischen Evaluation ein CIN II/III (69,8%).

Bei 40 von insgesamt 53 Frauen (75,5%) mit „inner border“ wurde eine gezielte Knipsbiopsie durchgeführt, bei 13 Frauen (24,5%) erfolgte eine primäre Konisation, bei 16 Patientinnen (30,2%) wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine weitere Kontrollbiopsie und bei 13 Frauen (24,5%) erfolgte eine Konisation. Zwei Frauen (3,8%) wurden erst nach der zweiten Biopsie konisiert. Drei Patientinnen (5,7%) wurden aufgrund der histologischen Diagnose eines Carcinoma in situ im Konuspräparat anschließend hysterektomiert (Flußdiagramm 1). Bei einer Patientin mit „inner border“ bei vorliegender CIN II/III Läsion ergab sich ein Zervixkarzinom im Stadium $pT_{1a2}N_xM_x$ mit endozervikalem Sitz.

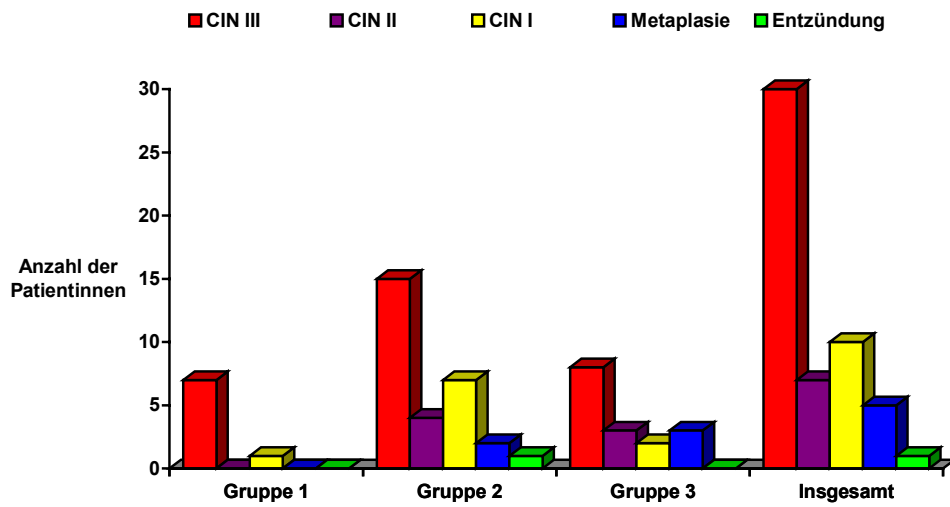
In der mikroskopischen Evaluierung der Biopsien und Konisate wurde versucht, eine histologische Erklärung für das kolposkopische Phänomen „inner border“ zu finden. Insbesondere wurde nach abrupten Übergängen im Epithel von leichtgradigen Veränderung zu einer CIN II/III Läsion gesucht.

In den meisten Fällen war jedoch eine direkte Abrenzung zu benachbarten anderen Epithelformen nicht sichtbar. Bei 26 Biopsien und Konisaten (70,3%) konnte nur eine CIN II/III Läsion beobachtet werden. Vor allem die Biopsiepräparate zeigten aufgrund der geringen Größe von ca. drei mm Durchmesser nur eine einzige Epithelveränderung. Aber ebenso konnte bei vier

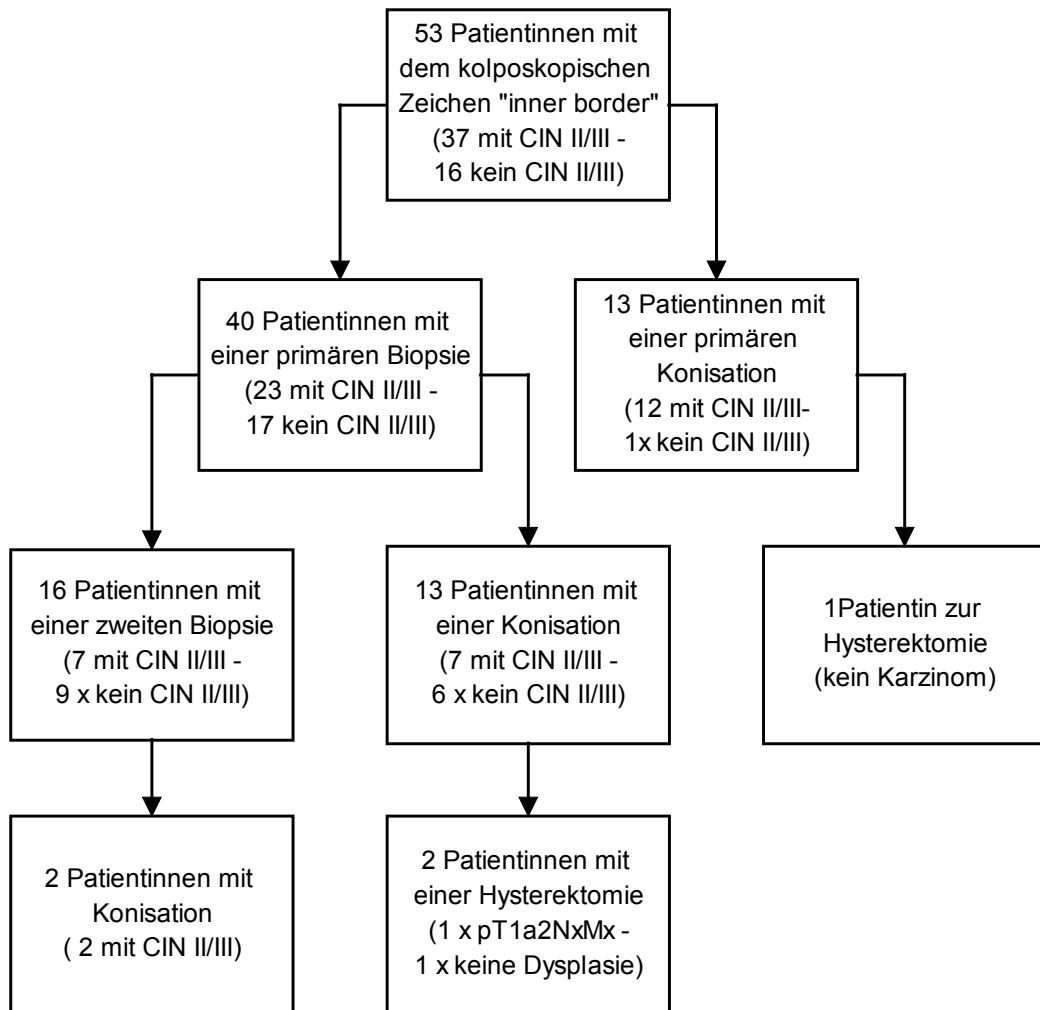
Konisaten keine Aussage über andere Veränderungen als einer CIN II/III Läsion gemacht werden, da hier kein normales Epithel sichtbar war. Bei elf Patientinnen (29,7%) konnte im Konuspräparat eine abrupte Abgrenzung zwischen einer CIN II/III Läsion und daneben lokalisierter Metaplasie beobachtet werden. Die CIN II/III Läsion befand sich immer nah am Zervikalkanal im Bereich der Endozervix und das metaplastische Epithel im angrenzenden Bereich der Ektozervix.

Ähnliche Befunde von direkt nebeneinander befindlichen und sich abgrenzenden Epithelien wurden auch bei den 16 Patientinnen (30,2%), welche keine CIN II/III Läsion aufwiesen, aber kolposkopisch das Zeichen „inner border“ zeigten, gefunden. Bei neun Frauen (56,3%) zeigte sich metaplastisches Epithel direkt neben normalem Plattenepithel.

Die Evaluierung von Biopsien und Konisaten auf die histomorphologische Grundlage des „inner border“ ist in Tabelle 12 dargestellt und wird in ausgewählten Falldarstellungen (Kapitel 4) aufgezeigt.



Grafik 3: Darstellung der Verteilung aller histologischen Diagnosen der Knipsbiopsien und Konisationen bei den Patientinnen mit dem kolposkopischen Phänomen „inner border“.



Flußdiagramm 1: Verteilung der operativen Methode zur histologischen Diagnostik und Therapie

3.4 VERTEILUNG DES NACHWEISES VON HUMANEN PAPILLOMVIREN BEI PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“

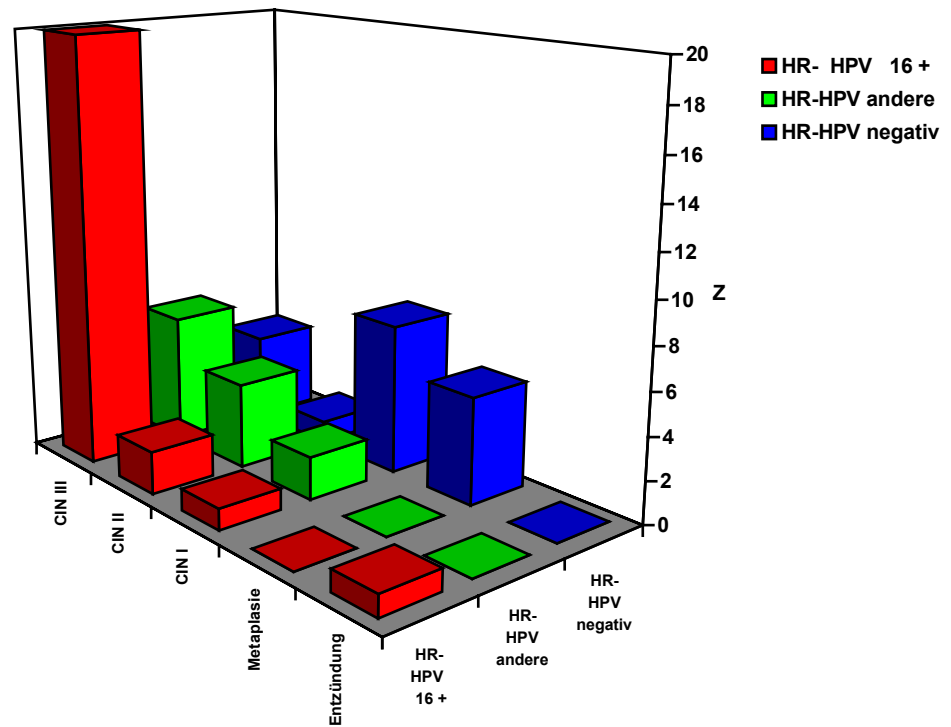
Die zervikalen Abstriche von 947 Frauen wurden auf Humane Papillomviren untersucht. Bei den Patientinnen mit einer CIN II/III Läsion (n=185) waren 154 Frauen (83,2%) für high risk HPV positiv. Bei 92 von 154 Frauen (49,7%) konnte der HPV Typ 16 nachgewiesen werden. Andere high risk Typen wie HPV 18, 33, 35, 54 und 56 konnten bei 62 Patientinnen mit einer CIN II/III Läsion diagnostiziert werden (33,5%). 4 Patientinnen wiesen dabei eine Mischinfektion mit verschiedenen high risk HPV Typen auf. Diese bestanden aus der Kombination von zwei bis drei der HPV Typen 31, 35, 33, 45, 58, 51 und 54. HPV 16 kam in keiner Kombination vor (Tabellen 10 und 11).

Bei Frauen mit einer histologisch gesicherten CIN II/III Läsion und „inner border“ lag keine signifikante Assoziation mit einem spezifischen high risk HPV Typ vor.

Bei 22 von 37 Frauen mit der histologischen Diagnose eines CIN II oder CIN III und dem kolposkopischen Phänomen des „inner border“ konnte HPV 16 nachgewiesen werden (59,5%). Bei den 148 Frauen mit einer CIN II/III Läsion und keinem „inner border“ waren 70 Frauen (49,7%) HPV 16 positiv. Hier konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem kolposkopischen Zeichen des „inner border“ und dem Nachweis von HPV 16 gefunden werden ($p = 0,2$; $p > 0,05$).

	CIN II/III mit „inner border“	CIN II/III ohne „inner border“
Gesamt	37 (100%)	148 (100%)
high risk HPV negativ	5 (13,5%)	26 (17,6%)
high risk HPV positiv	32 (86,5%)	122 (82,4%)
HPV Typ 16 positiv	22 (59,5%)	70 (47,3%)
andere high risk HPV Typen positiv	10 (27,0%)	52 (35,1%)

Tabelle 7 : HPV Typenverteilung bei Patientinnen mit einer CIN II/III-Läsion mit und ohne dem kolposkopischen Phänomen des „inner border“,
für HPV Typ 16: $p = 0,2$



Grafik 6: Verteilung von Patientinnen mit dem kolposkopischen Phänomen „inner border“ positiv für HPV Typ 16 oder anderen high risk HPV Typen (33, 35, 45, 51, 54, 58) oder negativ für HPV in Korrelation zu den histologischen Befunden

3.5 ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTINNEN MIT „INNER BORDER“

Die 947 auf das kolposkopische Zeichen „inner border“ untersuchten Frauen zeigten in der Kohorte I ein Durchschnittsalter von 36,2 Jahren und in den Kohorten II und III den Durchschnitt von 37,4 Jahren.

Als Cut off für eine potentielle Assoziation des „inner border“ mit dem Alter wurde als Grenze 35 Jahre angenommen. 78,4% aller Patientinnen mit „inner border“ und CIN II/III Läsion waren jünger als 35; 21,6% waren älter als 35 Jahre.

Von den Patientinnen mit einer CIN II/III Läsion ohne „inner border“ hatten 59,5% noch nicht das 35. Lebensjahr erreicht, 40,5% waren bereits 35 Jahre oder älter.

Frauen mit dem kolposkopischen Zeichen des „inner border“ waren signifikant jünger als Frauen, bei denen kein „inner border“ in der Kolposkopie diagnostiziert werden konnte ($p = 0.03$; $p < 0.05$).

	CIN II/III mit „inner border“	CIN II/III ohne „inner border“
jünger als 35 Jahre	29 (78,4%)	88 (59,5%)
35 Jahre oder älter	8 (21,6%)	60 (40,5%)
Gesamt	37 (100%)	148 (100%)

Tabelle 8: Altersverteilung der Patientinnen mit einer CIN II/III Läsion und mit oder ohne dem kolposkopischen Zeichen „inner border“, für Frauen jünger als 35 Jahre: $p = 0,03$.

4. FALLDARSTELLUNGEN AUSGEWÄHLTER PATIENTINNEN MIT DEM KOLPOSKOPISCHEN ZEICHEN „INNER BORDER“

4.1 PATIENTIN NR. 1 - KOHORTE I

Kolp: inner border

HPV 16 positiv

Histo: CIN III

Alter: 23 Jahre



Abb.1: Zervikogramm – nach Essigprobe

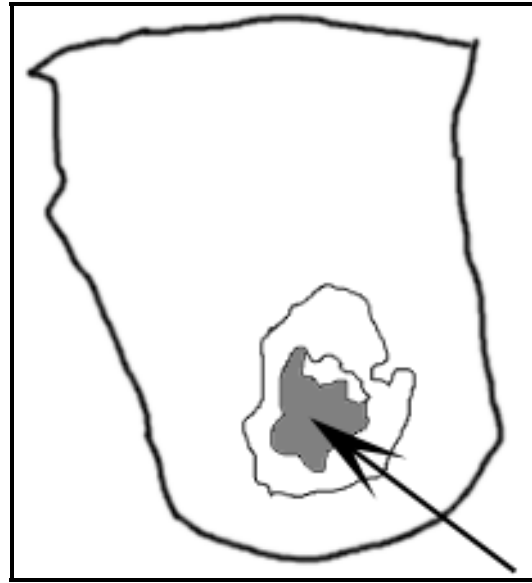


Abb.2: Phantombild: Pfeil: Biopsie 6°

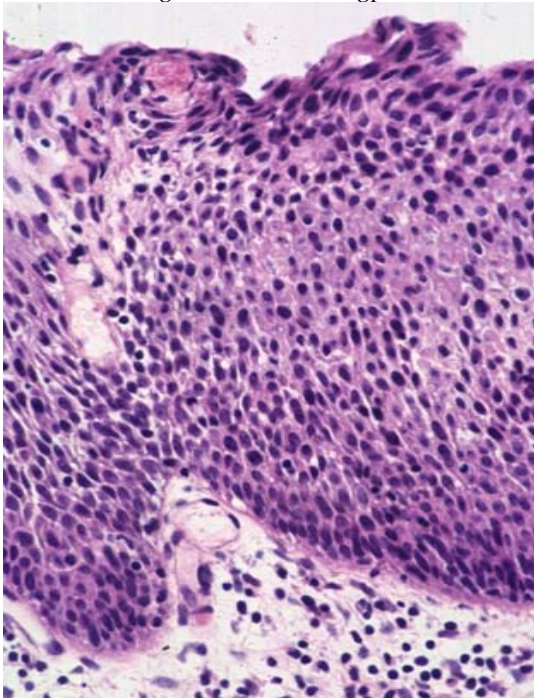


Abb.3: Biopsie 6°, CIN III

4.2

PATIENTIN NR. 6 – KOHORTE I

Kolpo: „inner border“

HPV 16 positiv

Histo: CIN III

Alter: 27 Jahre



Abb.4: Zervikogramm – nach Essigprobe

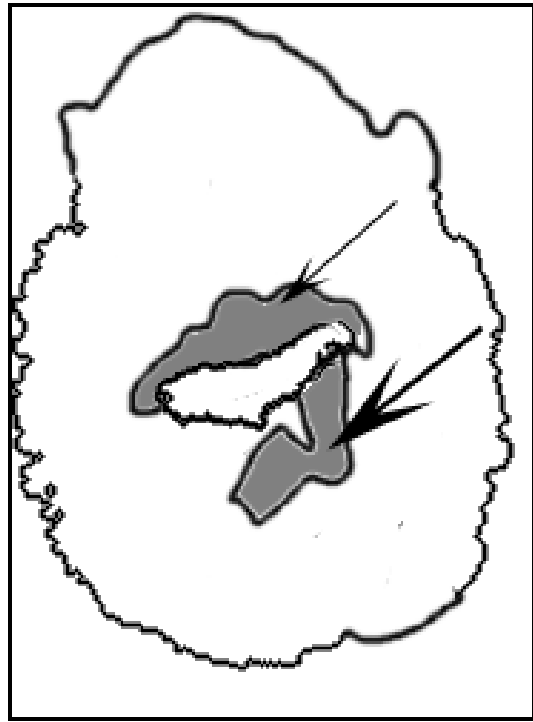
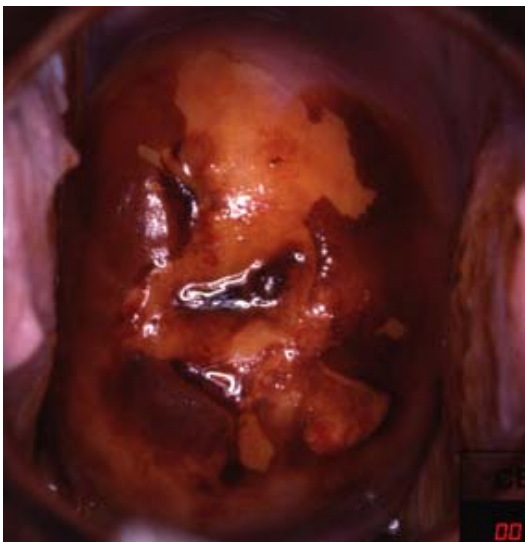
Abb.5: Phantombild: großer Pfeil: Biopsie 5°
kleiner Pfeil: Biopsie 12°

Abb.6: Zervikogramm - nach Jodprobe

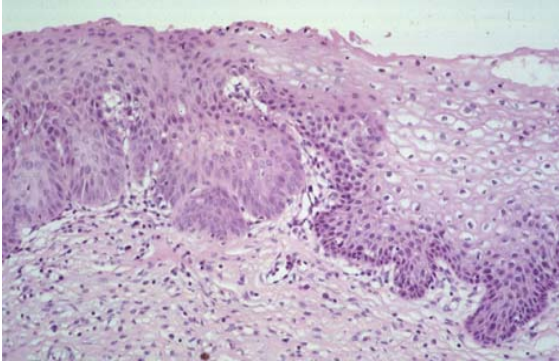


Abb.7: Biopsie 5°, CIN II

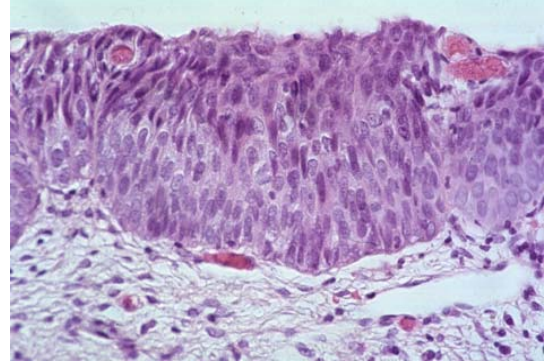


Abb.8: Biopsie 12°, CIN III

4.3.

PATIENTIN NR.1 - KOHORTE II

Kolpo: „inner border“
Histo: CIN III

HPV 16 positiv
Alter: 31 Jahre



Abb.9: Kolpofotogramm - nach Essigprobe

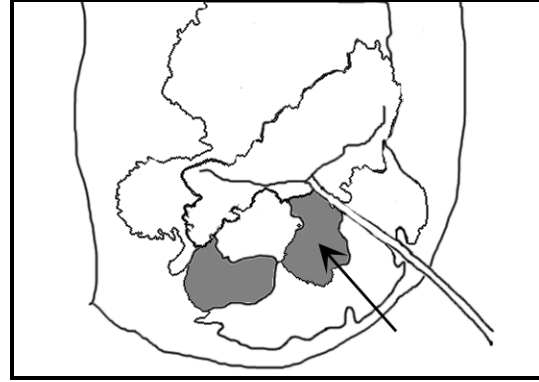


Abb.10: Phantombild: Pfeil: Biopsie 6°°

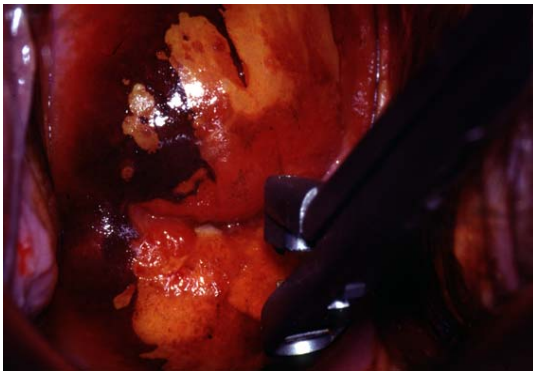


Abb.11: Kolpofotogramm - nach Jodprobe, Knipsbiopsie

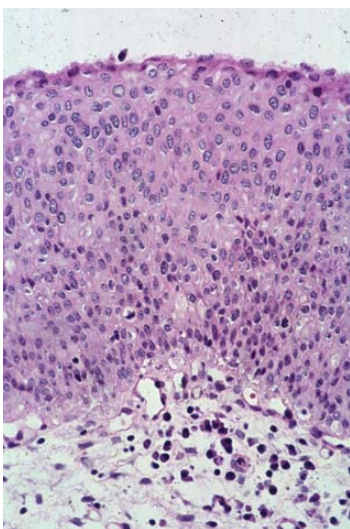


Abb.12: Biopsie bei 6°°, CIN III

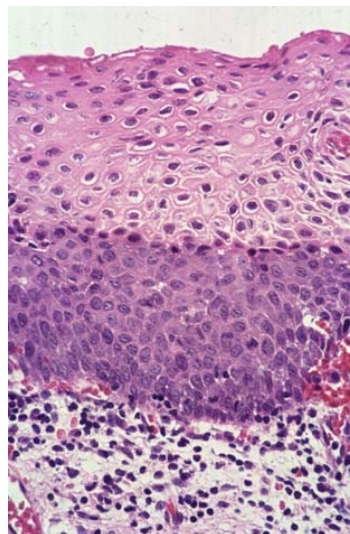


Abb.13: Konus zwischen 6°° und 9°°, CIN II

4.4

PATIENTIN NR. 11 – KOHORTE II

Kolp: „inner border“

HPV 16 positiv

Histo: CIN III

Alter: 17 Jahre



Abb.14: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

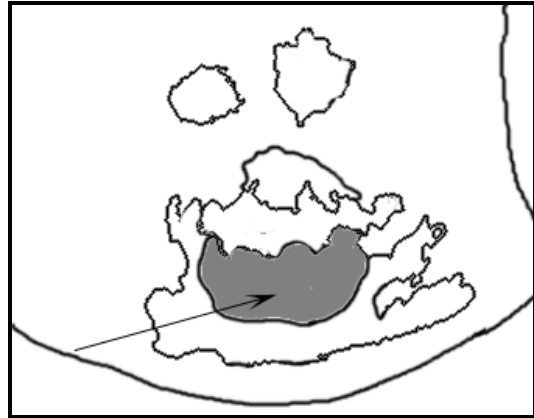


Abb.15: Phantombild: Pfeil: Biopsie 6°

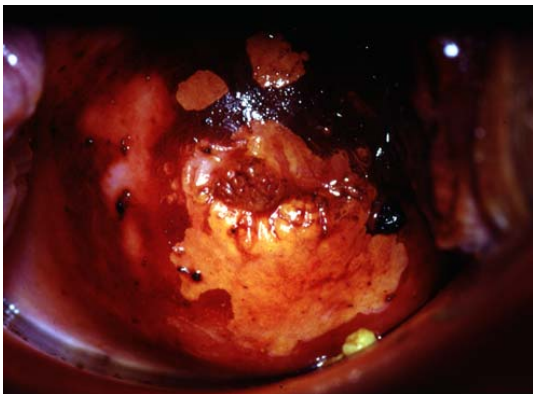


Abb.16: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

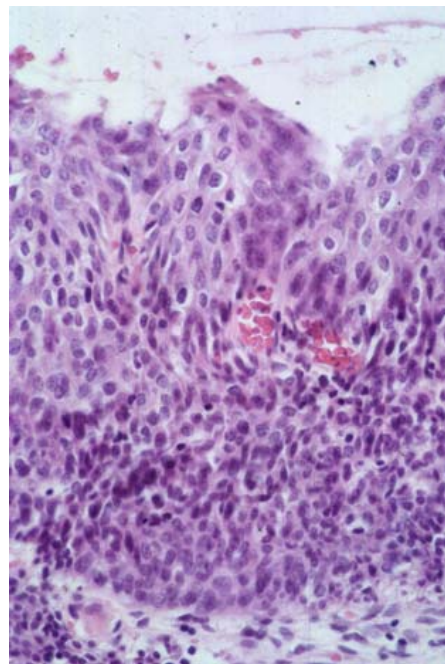


Abb.17: Knipsbiopsie bei 6°, CIN III

4.5

PATIENTIN NR.17 – KOHORTE II

Kolp: „inner border“
Histo: CIN III

HPV 16 positiv
Alter: 31 Jahre

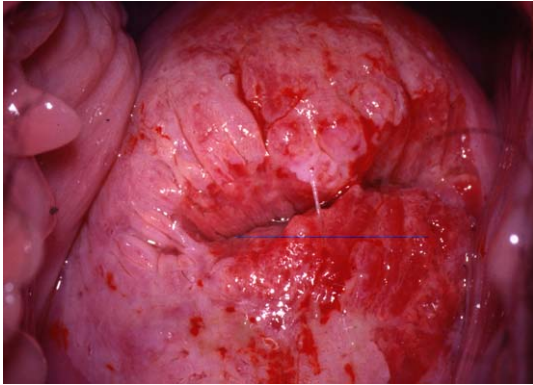


Abb.18: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

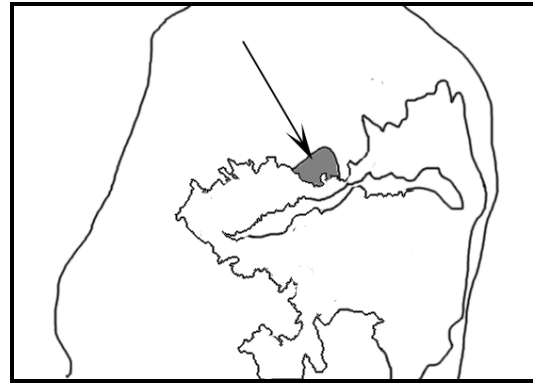


Abb.19: Phantombild: Pfeil: Biopsie 12°°



Abb.20: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

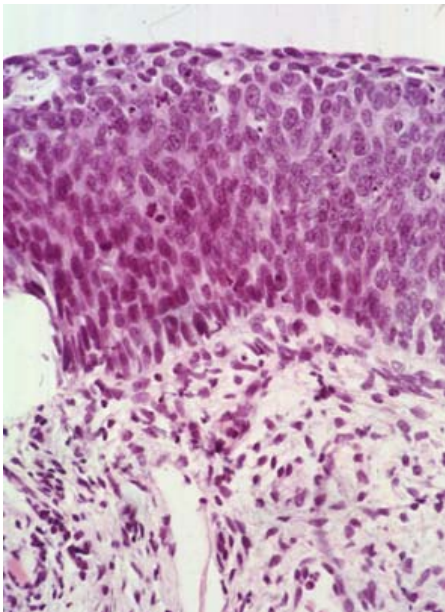


Abb.21: Knipsbiopsie bei 12°°, CIN III

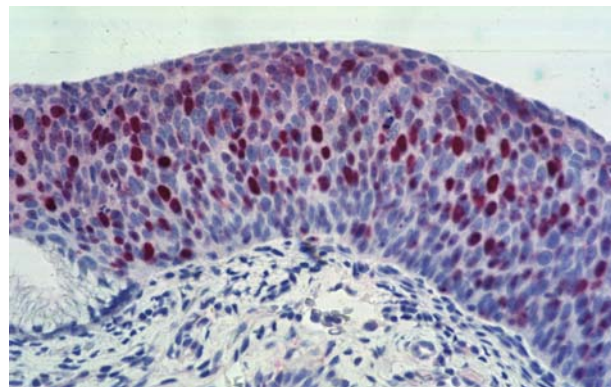


Abb.22: Knipsbiopsie 12°°, Ki-67 Markierung, CIN III

inner border

4.6

PATIENTIN NR. 22 – KOHORTE II

Kolp: „inner border“
Histo: CIN III

HPV 16 positiv
Alter: 28 Jahre



Abb.23: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

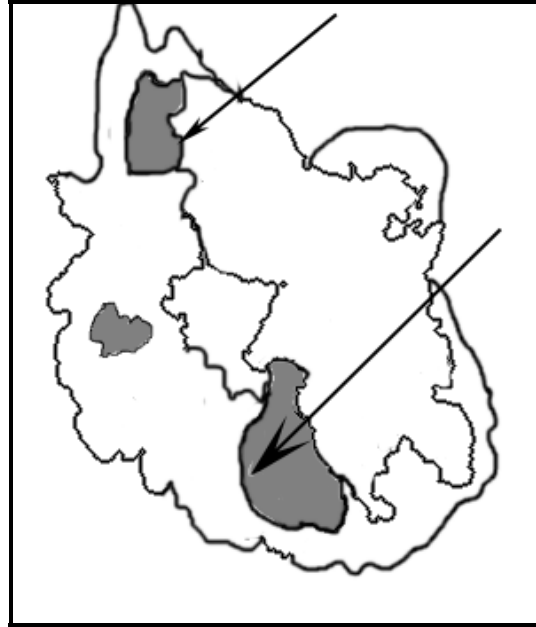


Abb.24: Phantombild: großer Pfeil: Biopsie 6°
kleiner Pfeil: Biopsie 11°

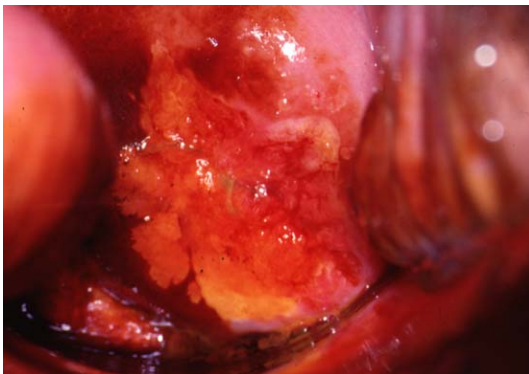


Abb.25: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

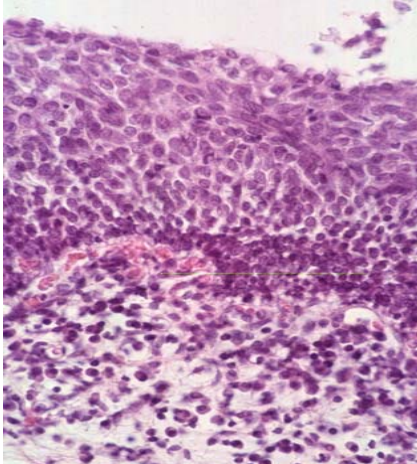


Abb.26: Biopsie 6°, CINIII

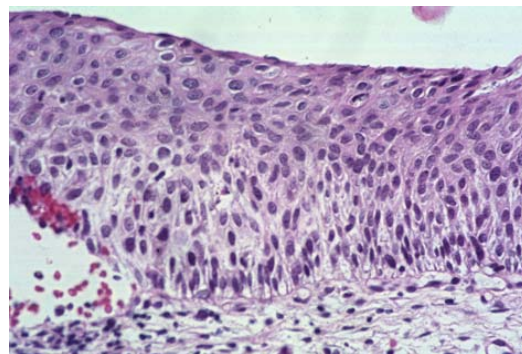


Abb.27: Biopsie bei 11°, CIN II

4.7

PATIENTIN NR. 24 – KOHORTE II

Kolp: „inner border“

HPV 33, 45, und 58 positiv

Histo: CIN III

Alter: 21 Jahre



Abb.28: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

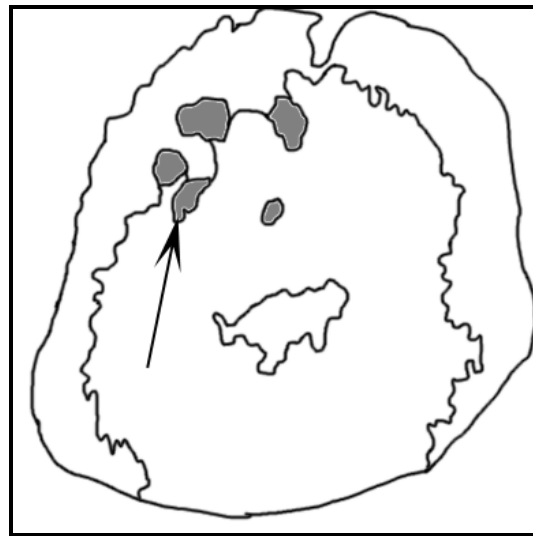


Abb.29: Phantombild: Pfeil: Biopsie 11°

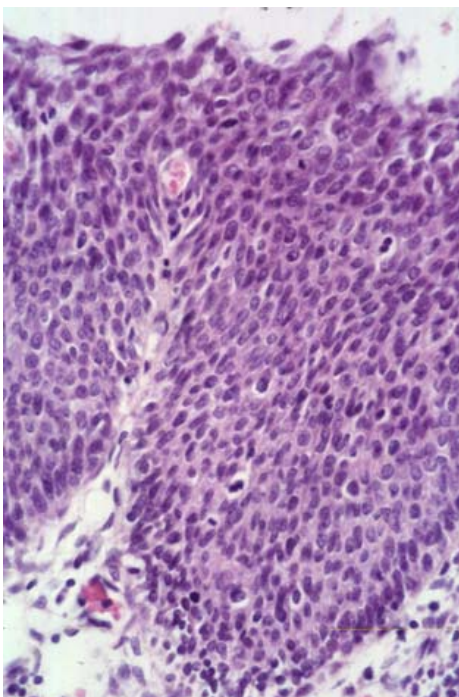


Abb.30: Biopsie 11°, CIN III

4.8

PATIENTIN NR. 29 – KOHORTE II

Kolp: „inner border“
 Histo: CIN III

HPV 16 positiv
 Alter: 28 Jahre

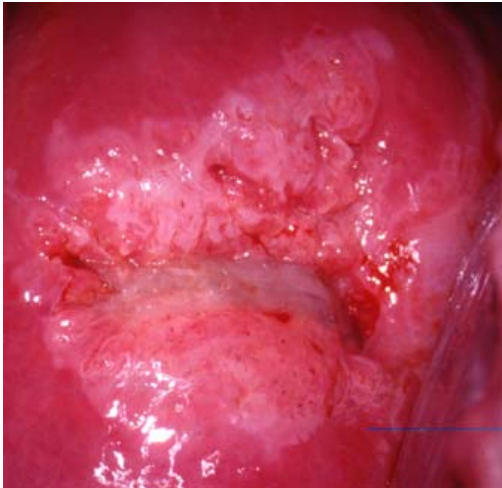


Abb.31: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

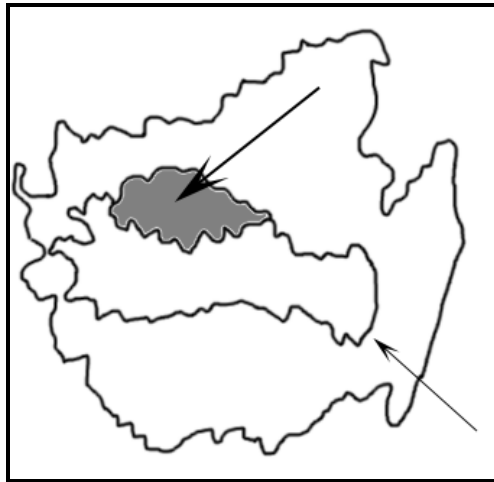
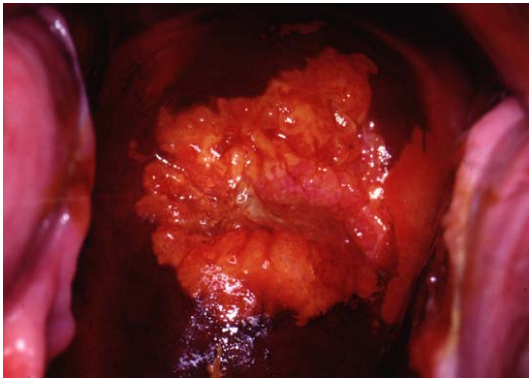
Abb.32: Phantombild: großer Pfeil: Biopsie 12°
kleiner Pfeil: Biopsie 5°

Abb.33: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

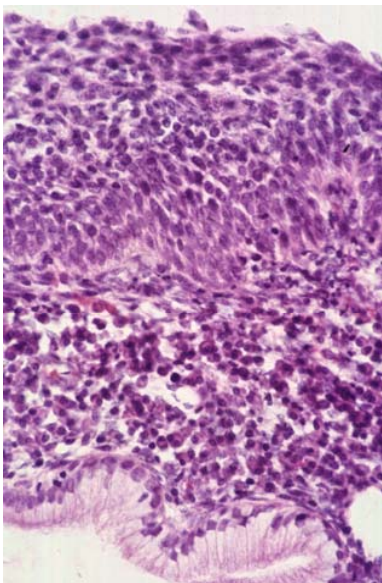


Abb.34: Biopsie 12°, CIN III

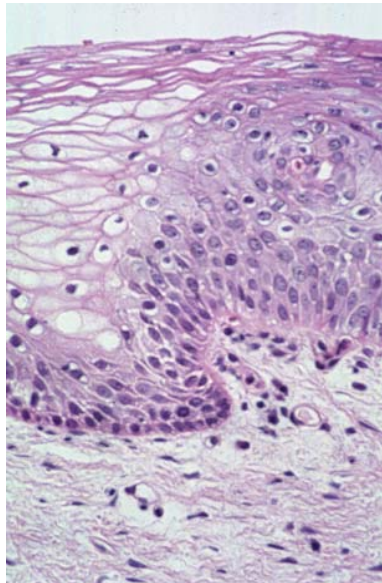


Abb.35: Biopsie 5°, Metaplasie

4.9

PATIENTIN NR. 3 – KOHORTE III

Kolp: „inner border“
 Histo: CIN III

HPV 16 positiv
 Alter: 36 Jahre

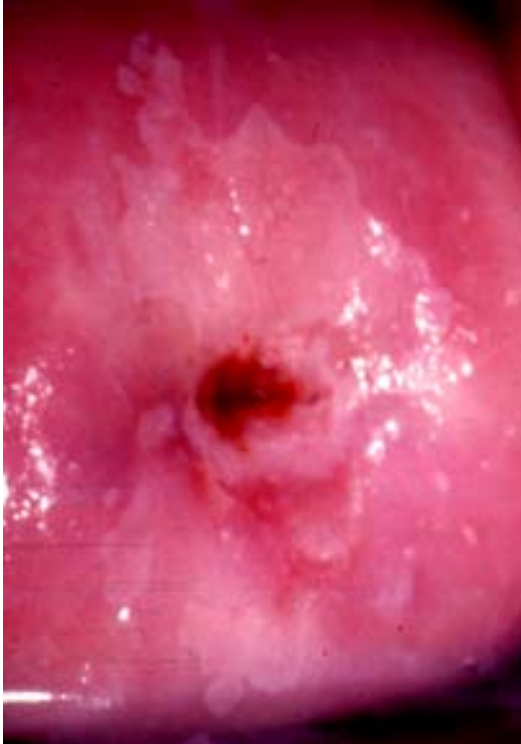


Abb.36: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

Abb.37: Phantombild: Pfeil: Konus zwischen 3° & 5°

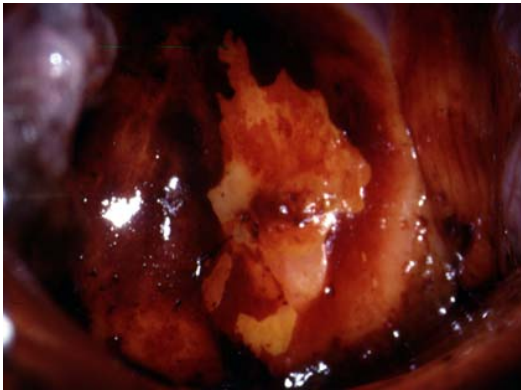


Abb.38: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

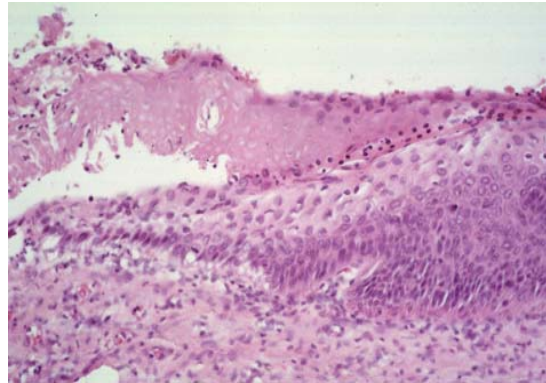


Abb.39: Konus 5°, CIN II/III

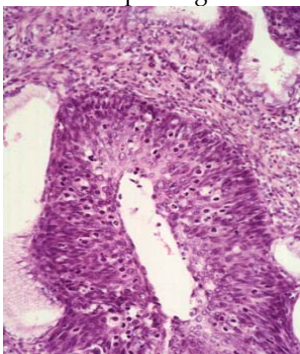


Abb.40: Konus – Zervixdrüse, CIN III

inner border

4.10

PATIENTIN NR.4 – KOHORTE III

Kolpo: „inner border“
Histo: CIN III

HPV 16 positiv
Alter: 25 Jahre



Abb.41: Kolpofotogramm – nach Essigprobe



Abb.42: Phantombild: großer Pfeil: Biopsie 1^o
kleiner Pfeil: Biopsie 12^o

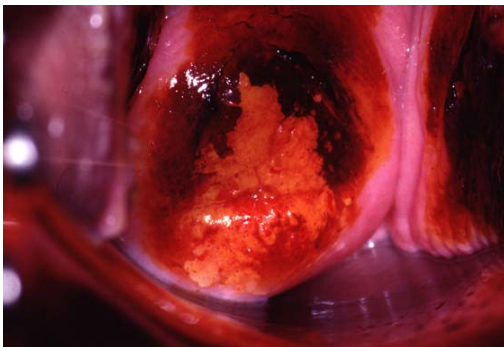


Abb.43: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

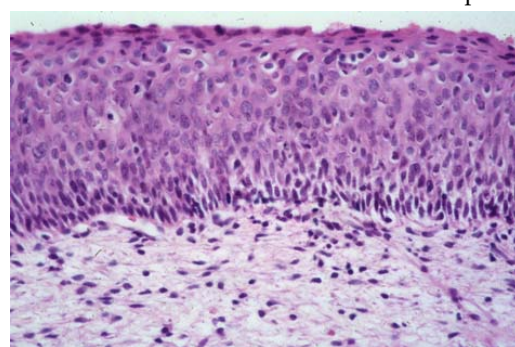


Abb.44: Biopsie bei 1^o, CIN III

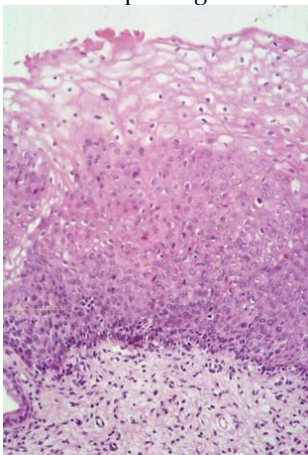


Abb.45: Biopsie bei 12^o, CIN II

4.11

PATIENTIN NR. 6 – KOHORTE III

Kolp: „inner border“
 Histo: CIN III

HPV 31 positiv
 Alter: 24 Jahre



Abb.46: Kolpofotogramm – nach Essigprobe

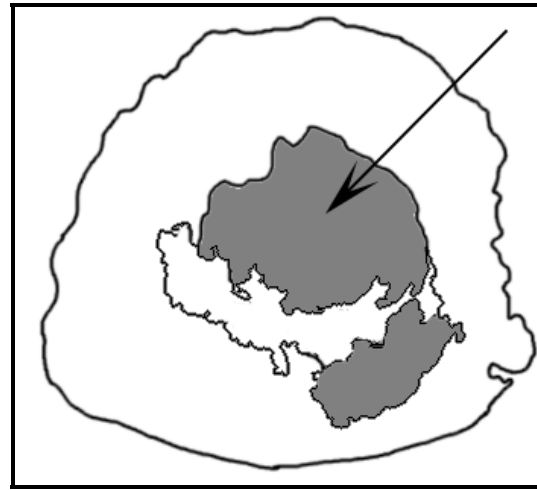


Abb.47: Phantombild: Pfeil: Biopsie 12°

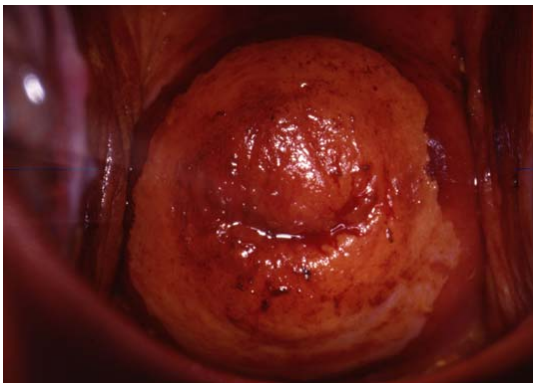


Abb.48: Kolpofotogramm – nach Jodprobe

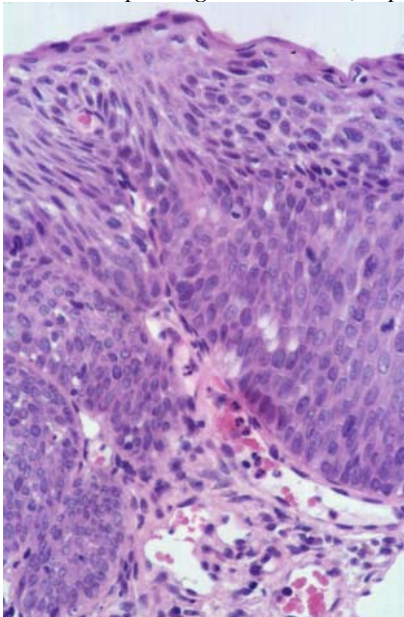


Abb.49: Knipsbiopsie 12°, CIN III

inner border

5. DISKUSSION

5.1 DIE KOLPOSKOPIE ALS SCREENINGMETHODE ZUR ERKENNUNG VON ZERVIKALEN DYSPLASIEN

HINSELMANN begann 1925 die Kolposkopie als eine Screeningmethode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms anzuwenden. Anfangs konnte sich die Kolposkopie nur sehr langsam als Untersuchungsmethode durchsetzen. Als nachteilig erwies sich das mühsame Erlernen der verschiedenen kolposkopischer Bilder und deren zum Teil unterschiedliche Bedeutung. Daraus ergab sich die schwierige Bewertung eines kolposkopischen Gesamtbildes (CECCINI et al., 1994). Insbesondere die Differenzierung von physiologischen Phänomenen wie der Metaplasie und prämaligen Neoplasien ist nicht einfach zu diagnostizieren (BARRASSO et al., 1987). Hier liegen oft ähnliche kolposkopische Bilder vor. Zur Unterstützung wurde nach kolposkopischen Zeichen gesucht, die die Unterscheidung der Metaplasie versus Neoplasie ermöglichen (KOLSTADT & STAFL, 1977; BURGHARDT, 1983; WESPI, 1986). Diese Zeichen konnten nicht mit hoher Spezifität etabliert werden, da sie sich nicht sicher in der Routine reproduzieren ließen. Somit hat sich bis heute die erweiterte Kolposkopie mit Anwendung der Essigsäure- und Jodprobe nicht als Screeningmethode durchsetzen können.

Zudem zeigten neuere Studien, daß die alleinig eingesetzte Kolposkopie aufgrund der niedrigen Spezifität keinen Vorteil im Erkennen von zervikalen Dysplasien bringt (SCHNEIDER et al., 1999), was ebenso für die Zervikografie, eine Modifikation der Kolposkopie gilt (AUTIER et al., 1999; FERRIS, 1994).

In der Krebsvorsorge wird daher die zytologische Untersuchung der vom Muttermund abgestrichenen Zellen derzeit immer noch als Screeningmethode gegenüber der Kolposkopie bevorzugt (KOSS, 1990). Die Abnahme des zytologischen Abstrichs als routinemäßige jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung

hat sich aufgrund des effektiven Einsatz mit niedrigen Kosten- und Zeitaufwand bewährt (REID et al., 1991). Nachdem durch Papanicolaou vor über 50 Jahren die Grundlage für die zytologische Erfassung von Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms gelegt wurde, ließ sich bis in die siebziger Jahren durch Massenuntersuchungen die Mortalität des Zervixkarzinoms um bis zu 70% senken. Jedoch hat sich den letzten 15 Jahren dieser Rückgang nicht weiter fortgesetzt. Es kam in letzter Zeit eher zu einem Anstieg der Inzidenz von Zervixkarzinomen bei jungen Frauen. Ein Anstieg von bis zu 50% falsch negativer Befunde (MCKINNON et al., 1993) der zytologischen Abstriche zeichnet sich aufgrund unzureichender Qualitätssicherung und Veränderungen im Krankheitsspektrum ab (FRICKER; 1998). HILDESHEIM und Mitarbeiter (1999) zeigten, daß 57% von Frauen mit einem invasiven Zervixkarzinom in einem Zeitraum von weniger als fünf Jahre vor der Diagnosestellung noch einen unauffälligen Abstrich aufwiesen. Die Sensitivität von Pap-Abstrichen zur Erkennung von zervikalen Dysplasien beträgt ca. 40% (KIERKEGAARD et al., 1994).

Zur Verbesserung der Krebsvorsorge wird daher in Zukunft der HPV Nachweis zusätzlich zur Zytologie eingesetzt werden (CUZICK et al., 1999). Im Routinescreening werden dann ca. vier bis fünf Prozent aller Frauen einen positiven HPV-Nachweis und/oder abnormale Abstriche aufweisen.

Die erweiterte Kolposkopie ist dann die Methode der Wahl, um die zugrunde liegende Läsion abzuklären (MAYEAUX et al., 1995), vorausgesetzt, die Läsion befindet sich auf der Ektozervix (BALDAUF et al., 1995). Hier kann kolposkopisch ein Grading der Veränderung erfolgen. Dazu können verschiedene Scoresysteme verwendet werden. Diese Bewertungssysteme sind komplex aus mehreren Teilen aufgebaut und dadurch aufwendig in der Anwendung während der kolposkopischen Untersuchung.

Einzelne empirisch gefundene spezifische Zeichen wie der hier beschriebene „inner border“ erleichtern das schnelle Erkennen von schwergradigen

dysplastischen Veränderungen (CIN II/III-Läsionen). „Ridge sign“ und „rag sign“ sind ebenfalls kolposkopische Zeichen, welche hochspezifisch für eine CIN II/III Läsion sind (unveröffentlichte eigene Daten). Beim „ridge sign“ handelt es sich um eine am Zervikalkanal gelegene, stark opake, berggrückenartige Läsion, ähnlich einer weißen Nase („white nose“). Das „rag sign“ ist ein ebenfalls Zervikalkanal nah lokalisiertes Ablederungsareal, das nach Betupfen der Läsion entsteht und wahrscheinlich durch eine fehlende Verankerung des neoplastischen Epithels mit dem darunterliegenden Stroma zustande kommt.

5.2 KOLPOSKOPISCHE SCORESYSTEME UND ASSOZIATIONEN VON KOLPOSKOPISCHEN MERKMALEN MIT HISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN

Das kolposkopische Zeichen „inner border“ wird bei verschiedenen anderen Autoren als „internal demarcation“ , „internal border“ oder als „unterschiedliche Epithelmuster“ und als eine „unterschiedlich intensive essigweiße Reaktion“ beschrieben (COPPLESON et al., 1993; REID et al., 1985; KIERKEGAARD et al., 1995). Das Erkennen einer „inneren Grenzbildung“ oder „inneren Demarkierungslinie“ wurde als ein zuverlässiges kolposkopisches Zeichen für eine höhergradige Läsion beschrieben. „Internal borders“ werden als eine spezifische Variation in der Weißfärbung der atypischen Transformationszone interpretiert, welche mit einer CIN II/III Läsion assoziiert sind (COPPLESON et al., 1993).

Reid, Coppleson und Kierkegaard entwickelten Scoresysteme zur Systematisierung und Objektivierung von kolposkopischen Befunden.

Der von REID entwickelte kolposkopische Index (REID et al., 1985) ist eine systematische und objektive Methode zur kolposkopischen Einteilung der Schweregrade von Krebsvorstufen der Zervix (FERRIS & GREENBERG, 1994).

Dieser Index beinhaltet die Beurteilung von Läsionsgrenzen sowie die Art der Weißfärbung durch die Essigreaktion; desweiteren das Auftreten von atypischen Gefäßen und der Aufnahmeverteilung von Jod. Je nach Grad der Schwere der Veränderung werden Punkte von „0“ bis „2“ vergeben. Die Summation aller Punkte ergibt einen Gesamtindex, der mit dem Grad der histologischen Veränderung der Läsion korreliert. Somit kann eine CIN II/III Läsion von einer geringgradigen dysplastischen Läsion kolposkopisch differenziert werden.

In diesem Bewertungssystem kolposkopischer Befunde erhält das Vorkommen einer „inneren Grenze“ in der essigweißen Läsion einen Punktrang von „2“. Nur im Zusammenhang mit den anderen Kriterien kann dann der Schweregrad der Läsion eingeschätzt werden. Eine genaue Aussage über Sensitivität und Spezifität des Merkmals der „inneren Grenze“ für sich allein wird jedoch nicht gegeben.

COPPLESON beschreibt in seinem Rankingsystem verschiedene kolposkopische Zeichen wie das essigweiße Epithel als Grundlage aller Veränderungen, weiterhin Punktierung, Mosaik, atypische Gefäße und Veränderungen der Oberflächenbeschaffenheit und fehlende Jodreaktion und die Leukoplakie (COPPLESON et al., 1993). Zur Bewertung dieser einzelnen Merkmale zieht er eine Graduierung heran. Grad I wird für „unbedeutende“ Läsionen mit zartem und durchscheinendem essigweißen Epithel, unscharfen Grenzen und keinen atypischen Gefäßen vergeben. Diese kolposkopisch diagnostizierten Läsionen entsprechen dann maximal einer CIN I Läsion. Grad II dagegen wird den „bedeutenden“ Läsionen gegeben. Hier muß ein dichtes essigweißes, grau opakes Epithel mit scharfen Grenzen und atypischen geschlängelten Gefäßen zu sehen sein. Diese Veränderungen sprechen dann für eine CIN II/III Läsion.

KIERKEGAARD und Mitarbeiter haben 1995 acht verschiedene kolposkopische Merkmale und den Zusammenhang mit dem Grad der histologischen Läsion

untersucht. Die Größe der Transformationszone, die Größe der Läsion, die Farbintensität, Grenzen, Gefäße, Satellitenläsionen, Ausziehungen und Mikropapillen wurden untersucht. Nach der Essigprobe werden unter anderem „internal borders“ im essigweißen Epithel mit einer dichten perlmuttartigen opaken Fläche beschrieben (KIERKEGAARD et al., 1995). Dieses Zeichen zeigte in der Studie eine Odds Ratio für eine CIN II/III Läsion von 16,0 (95% CI, 10,0; 26,0). In der vorliegenden Studie lag die Odds Ratio bei 7,7 (95% CI, 4,2; 14,3).

5.3 PRAKTISCHE BEDEUTUNG DES „INNER BORDER“ IN DER ROUTINEKOLPOSKOPIE

BARRASSO (1992) sieht die Kolposkopie nicht als diagnostische Methode, da seiner Meinung nach die kolposkopisch erhobenen Befunde nicht ausreichend spezifisch sind, insbesondere bei der Unterscheidung von Dysplasien und Metaplasien. Im Gegensatz zu den vorher genannten kolposkopischen Scoresystemen zum Grading einer Läsion bezeichnet er die Kolposkopie eher als eine einfache Untersuchungstechnik, welche hilft, die Größe einer Läsion festzustellen und die Grenzen zwischen Platten- und Zylinderepithel zu lokalisieren. Aufgrund der Subjektivität der Methode treten immer wieder Schwierigkeiten in der Reproduzierbarkeit der beschriebenen und beobachteten kolposkopischen Phänome auf (BARRASSO, 1992).

Dieser Konflikt in der Kolposkopie zwischen der Anwendung als Gradingmethode zervikaler Läsionen und der rein subjektiv bewertenden Methode kann durch die Kenntnis und Anwendung von spezifischen kolposkopischen Zeichen wie dem beschriebenen „inner border“ oder auch dem „ridge sign“ gelöst werden.

Wir fanden bei 20 % aller histologisch diagnostizierten CIN II/III das Zeichen „inner border“ und 80% aller Patientinnen mit „inner border“ wiesen eine CIN II/III Läsion auf. Falls kolposkopisch kein „inner border“ diagnostiziert wird,

kann davon ausgegangen werden, daß in 97 von 100 Fällen dann auch keine hochgradige Dysplasie nachweisbar ist. Umgekehrt besitzen 17 von 100 Frauen eine hochgradige Dysplasie auch ohne dem Zeichen eines „inner border“. Diese Werte gelten für das diagnostische Zeichen „inner border“ in der atypischen Transformationszone.

Daraus kann festgestellt werden, daß der „inner border“ ein signifikantes und hoch spezifisches Zeichen für eine CIN II/III Läsion der Portio ist. Im Gegensatz dazu besitzt dieses Zeichen aber nur eine geringe Sensitivität. Wenn im kolposkopischen Bild in der essigweißen Läsion ein „inner border“ erkennbar ist, dann kann der Kolposkopiker sicher sein, daß sich exakt an dieser Stelle eine schwergradige histologische Veränderung (CIN II oder CIN III) befindet. Daher muß genau an dieser Stelle die gezielte Knipsbiopsie erfolgen. Das ist von entscheidender Bedeutung, da immer am Ort der schwergradigsten Veränderung bioptiert werden sollte (CAMPION, 1987; REID, 1993). Auf diese Weise kann exakt die Dignität der im kolposkopischen Bild beobachteten Veränderung durch die histologische Diagnose bestimmt werden und nicht notwendige Konisationen können somit vermieden werden.

Das „ridge sign“ kommt doppelt so häufig wie der „inner border“ vor: 10,1% zu 5,6%. Eine Sensitivität von 26% und eine Spezifität von 95,6% für den Nachweis einer CIN II/III Läsion in einer atypischen Transformationszone wurde für das „ridge sign“ errechnet; verglichen mit einer Sensitivität von 20% und einer Spezifität von 97% des Zeichen „inner border“ für eine CIN II/III Läsion. Beide Zeichen sind damit vergleichbar akkurat für den Nachweis von CIN II oder CIN III, wobei dem „ridge sign“ auf Grund der höheren Prävalenz eine größere Bedeutung zukommt.

5.4 ZUSAMMENHANG DES „INNER BORDER“ MIT HPV 16

Genitale humane Papillomvirustypen gelten als der zentrale ätiologische Faktor bei der Entstehung des Zervixkarzinoms (IARC Monograph 1995). 1983 konnte DÜRST et al. das Genom von HPV 16 in zervikalen Karzinombiopsien charakterisieren und kurz darauf wurden ebenfalls die Genomstrukturen von HPV 18 (BOSHART et al., 1984), HPV 31 (LÖRINCZ et al., 1986) und HPV 33 (BEAUDENON et al., 1986) identifiziert.

Zur Zeit sind etwa 75 verschiedene humane Papillomvirustypen bekannt, von denen ca. 30 Typen den Genitaltrakt infizieren. Von wesentlicher Bedeutung für den anogenitalen Bereich sind die Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33. HPV 16 ist mit 50% in Europa der am häufigsten in CIN II/III Läsionen oder Zervixkarzinomen nachzuweisende Typ. HPV 18 ist circa in 15%, HPV 31 in 6% und HPV 33 in 3% von CIN II/III Läsionen und Zervixkarzinomen nachweisbar (LÖRINCZ et al., 1992).

Besonders der Nachweis von HPV 16 DNA im Zervixepithel korreliert hoch mit dem relativen Risiko der schnellen Entwicklung eines „high-grade“ CIN (BRISSON et al., 1994; DOWNEY et al., 1994). Persistierende HPV Infektionen über einen Zeitraum von zirca sechs Jahren führen bei CIN II/III Läsionen zu einer Progredienz der Erkrankung (NOBBENHUIS et al., 1999). Der Nachweis einer Infektion mit high risk HPV Typen mittels PCR oder Hybrid Capture Assay ist daher ein wichtiger prognostischer Marker (CUZICK et al., 1999).

Bisher sind für die low risk Typen 6 und 11 spezifische kolposkopisch erkennbare Veränderungen beschrieben (PIXLEY & COPPLESON, 1993; MEISELS et al., 1977; CAMPION, 1987).

Die als schneeweiße Flächen des Portioepithels mit einer glatten Oberfläche, schmalen interkapillären Abstand und unregelmäßigen Läsionsgrenzen empirisch beschriebene subklinische HPV Infektionen, konnten bisher noch nicht zum Beispiel mittels in situ Hybridisierung bewiesen werden (BARRASSO

et al., 1987; REID et al., 1984; REID & SCALZI 1985; SCHNEIDER & KOUTSKY 1992).

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten des für die CIN II/III Läsion hochspezifischen kolposkopischen Phänomens „inner border“ und den Nachweis von HPV 16 gefunden werden ($p = 0.2$). Die geringe Fallzahl von 53 Patientinnen mit „inner border“ und davon 20 Frauen mit einer HPV 16 Infektion läßt sicherlich auch keine abschließende Beurteilung über die kolposkopische Assoziation von „inner border“ mit einem bestimmten HPV Typen zu.

Im Gegensatz dazu konnte für das „ridge sign“ ein signifikanter Zusammenhang mit HPV 16 gefunden werden ($p < 0.001$).

5.5 ZUSAMMENHANG DES „INNER BORDER“ MIT DEM ALTER DER PATIENTIN

Pro Jahr entwickeln ungefähr 500 000 Frauen weltweit ein Zervixkarzinom (BOSCH et al., 1995). Die Prävalenz des Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei circa 15 pro 100 000 Frauen pro Jahr (MUNOZ & BOSCH, 1993). Die Altersverteilung des invasiven Karzinoms zeigt zwei Gipfel, einmal zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr und einen weiteren zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr (SHEPHERD & FRIED, 1995).

Als deutlicher Trend ist in den letzten Jahren der Anstieg der Inzidenz der präinvasiven Stadien bei sehr jungen Frauen zu beobachten (COPPLESON, 1991). Dies betrifft die Frauen im reproduktiven Alter zwischen 25 und 40 Jahren (HILLEMANN, 1998). So wird in einer Langzeitstudie, durchgeführt in Schottland seit 1982, ein kontinuierlicher Anstieg der Anzahl der jüngeren Patientinnen mit einer intraepithelialen zervikalen Neoplasie Grad III beobachtet (MACGREGOR et al., 1994).

Als bewiesen kann gelten, daß die junge Frau öfters mit high risk HPV Typen infiziert ist (ZUR HAUSEN & DE VILLIERS, 1994; COX, 1995). Die unter 25 Jahren alten Frauen waren am häufigsten positiv für high risk HPV (SCHNEIDER & DÜRST, 1999). Aufgrund des ätiologischen Zusammenhangs konnte ein Anstieg der Inzidenz von CIN II/III Läsionen bei jungen Frauen unter 25 Jahren beobachtet werden (FISHER, 1994).

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem kolposkopischen Zeichen des „inner border“ und einem jungen Alter der Patientin ermitteln. Ein „inner border“ konnte in drei von vier Fällen bei Frauen unter 35 Jahren beobachtet werden, bei denen gleichzeitig eine schwere Dysplasie histologisch feststellbar war. Nur jede vierte Frau mit „inner border“ war älter als 35.

ZAHM beschrieb einen altersabhängigen Zusammenhang für bestimmte kolposkopische Muster (ZAHM et al., 1998). CIN II/III Läsionen erscheinen bei Frauen jünger als 35 Jahre kolposkopisch deutlich opaker mit einer dickeren Oberfläche und schärferen Grenzen als bei Frauen über 35 Jahre. Ursache für die unterschiedliche Ausprägung der kolposkopischen Phänomene ist die Dicke des Epithels, die bei älteren Frauen vermindert ist. Daher ist ein „inner border“ bei älteren Frauen schlechter zu erkennen, da dort das Epithel dünner und die Zelldichte der Läsion geringer ist. Abrupte Übergänge zwischen einer CIN I und einer CIN III Läsion sind bei älteren Frauen schlechter sichtbar.

5.6 HISTOMORPHOLOGISCHE GRUNDLAGE DES KOLPOSKOPISCHEN ZEICHEN „INNER BORDER“

Zur Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie II. oder III. Grades existieren zwei verschiedene Theorien. RICHART beschreibt eine kontinuierliche Veränderung über alle Vorläuferstufen bis zur vollständigen

CIN III Läsion (1973). Eine „Feldertheorie“ wurde von BURGHARDT (1978) aufgestellt. Seiner Meinung nach entwickeln sich CIN II/III Läsionen lokal innerhalb scharf umschriebener Grenzen de novo aus sich selbst.

Subzylindrische Zellen der Plattenepithelmetaplasie sind dafür der Ausgangspunkt. Die Herkunft dieser Zellen ist unbekannt. Sie kommen in einem einzelligen Verband vor, der dreidimensional gesehen als ein Feld imponiert. Das metaplastische Epithel kann sich unter Einfluß von verschiedenen Co-Faktoren zu einem atypischen dysplastischen Epithel entwickeln (BENDA, 1994). Entscheidend ist die Infektion mit high risk HPV 16 (SCHNEIDER et al., 1999; MUNOZ et al., 1994).

Die Evaluierung des histologischen Materials der Patientinnen mit „inner border“ konnte keinen Aufschluß über die Entstehung der CIN II/III Läsion geben. Nachgewiesen werden konnte, daß sich unter dem kolposkopisch zu erkennenden Zeichen „inner border“ histologisch eine CIN II/III Läsion verbirgt. In der Falldarstellung 5.3 (Abbildungen 8 bis 11) ist gut zu erkennen, welche CIN III Läsion sich als „inner border“ zeigt. Abbildung 11 stellt ein hochgradig dysplastisches Epithel mit koilozytotischen Atypien und polymorphen Zellkernen und einer aufgehobenen Zellschichtung dar (KURMAN & NORRIS & WILKINSON, 1992).

Physikalische Grundlage der erhöhten Opazität des „inner border“ ist die verstärkte Lichtreflektion an der Oberfläche des zellreicheren dysplastischen Epithels. Schmale Epithelformationen lassen die rötliche Eigenfarbe des gefäßführenden Stromas durchscheinen, zellreiche dysplastische Läsionen dagegen nicht (Burkhardt, 1978). Aufgrund der scharfen Grenze des hohen und dichten dysplastischen Epithels zum benachbarten zellärmeren Gewebe kommt es kolposkopisch zum Eindruck des „inner border“.

Schwierigkeiten in der Evaluation ergaben sich aus der geringen Größe der Biopsien von ca. drei mm Durchmesser. Biopsiert wurde immer zentral im Bereich des „inner border“. Eine Grenze zu benachbarten Gewebe wurde dabei

selten mit bioptiert. Durch die Schlingenkonisation und anschließender routinemäßiger Anfertigung der histologischen Schnitte war eine exakte Zuordnung zum kolposkopischen Bild nicht in jedem Fall möglich.

Die morphologische Entstehung eines „inner border“ als Zeichen für eine CIN II/III Läsion spricht eher für die „Feldertheorie“, da sich hier nur umschrieben innerhalb von Grenzen Veränderungen abspielen. Aber nur 20% aller CIN II/III Läsionen im untersuchten Kollektiv wiesen einen „inner border“ auf. Daher kann ebenfalls die Möglichkeit bestehen, dass zervikale Neoplasien sich über den Weg der allmählichen Progression von Vorläuferstadien entwickeln können, ohne Abgrenzung zueinander.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävalenz des kolposkopischen Phänomens „inner border“ beträgt 5,6% (53/947) bei Frauen, die zur Abklärung eines suspekten Befundes der Zervix uteri untersucht werden. Der „inner border“ ist definiert als eine scharfe Grenze zwischen einem sehr opaken, matten und essigweißen Epithel und peripher lokalisiertem helleren, durchscheinenden Epithel.

Das kolposkopische Zeichen „inner border“ ist hoch spezifisch für das Vorkommen einer schwergradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN II/III) mit einer Spezifität von 98% und einer Sensitivität von 20%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 70% und der negative Vorhersagewert bei 77%.

Bei Diagnose des kolposkopischen Zeichen „inner border“ besteht ein 7.7fach erhöhtes Risiko für das Vorhandensein einer CIN II/III Läsion.

Es konnte keine signifikante Assoziation des Zeichen „inner border“ mit einem speziellen high risk HPV Typen nachgewiesen werden.

„Inner border“ tritt signifikant häufiger bei Frauen, welche jünger als 35 Jahre sind, auf.

Bei Vorliegen eines „inner border“ sollte die gezielte Knipsbiopsie exakt in diesem Gebiet erfolgen, um die schwergradigsten Veränderung der Portio uteri mit hoher Sicherheit zu bestimmen.

7. Literatur

Autier, P., Coibion, M., De Sutter, P., Wayemberg.: Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical and cervicography for cervical cancer screening: a randomized study. European Society for Oncological Research. *Obstet Gynecol.* 1999; 93 (3): 353 - 8.

Baldauf, JJ., Dreyfus, M., Lehmann, M., Ritter, J.: Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 1995; 58: 33-39.

Barrasso, R., Coupez, F., Ionesco, M., De Brux, J.: Human papillomaviruses and cervical intraepithelial Neoplasia: the Role of colposcopy. *Gynecol Oncol.* 1987; 27; 197 - 207.

Barrasso, R.: Colposcopic diagnosis of HPV cervical lesions. *IARC Sci Publ.* 1992; 67-74.

Beaudenon, S., Kremsdorf, D., Croissant, O.: A novel type of human papillomavirus associated with genital neoplasias. *Nature* 321. 1986: 246-249.

Benda, JA.: Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Seminars in Oncology.* 1994: 3 -11.

Bosch, FX., Manos, M., Munoz, N.: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Journal of the National Cancer Institute.* 1995: Vol. 87, No.11: 1196-1102.

Boshart, M., Gissmann, L., Ikenberg, H.: A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *Embo J* 3. 1984: 1151-1157.

Brisson, J., Morin, C., Fortier, M., Roy, M.: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol*. 1994: Oct 15; 140 (8): 700-10.

Burghardt ,E., Coupez, F., Dexeus, S., Seidl, S.: An european proposal for a classification of colposcopic findings. *The cervix and l.f.g.t.* 1989; 7:251-54.

Burghardt, E., Ostor, AG.: Site and origin and growth pattern of squamous cervical cancer: a histomorphologic study. *Obstet Gynecol*. 1983: 69; 117 - 126.

Burghardt, E.: *Kolposkopie und spezielle Zervixpathologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. 1978; 10-56, 60-110.

Campion, MJ.: Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1987: 14. 363.

Cecchini, S., Grazzini, G., Ciatto, S.: Teaching colposcopy. Results of training program in florence. *The cervix and the lower female genital tract*. 1994; 12: 25-28.

Coppleson, M., Dalrymple, J.C., Atkinson, K.H.: Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1993; Vol. 20, No. 1:83-110.

Coppleson, M.: Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the femal lower genital tract. *Dermatologic Clinics*. 1991; Vol.9 No2: 251-266.

Cox, J.T.: Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynecol*. 1995; 9 (1): 1-37.

Crum, C.P.: Papillomavirus-related changes and premalignant and malignant squamous lesions of the uterine cervix. In Clement, P.B and Young, R.H. eds. *Tumors and tumorlike lesions of the uterine corpus and cervix*. 1993: Churchill Livingstone, New York: 51 - 83.

Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., Adams, J., Normand, C., Frater, A., van Ballegooijen, M., van den Akker, E.: A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technology Assessment*. 1999: Vol. 3 No.14.

de Roda Husman, A.M., Waalboomers J.M.M., van den Brule A.J.C., Meijer C.J.L.M.: The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol*. 1995; 76: 1057 - 62.

Downey, GP., Bavin, PJ., Deery, AR., Crow, J.: Relation between human papillomavirus type 16 and potential for progression of minor-grade cervical disease. *Lancet*. 1994: Aug 13; 344 (8920): 432-5.

Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H.: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80: 3812-3815.

Ferris, DG.: Cervicography - an adjunct to papanicolaou screening. *American Family Physician*. 1994: Vol: 50. 363 - 70.

Ferris, DG., Greenberg, MD.: Reid's colposcopic index. *J Fam Pract*. 1994; 39 (1): 65-70.

Ferris, DG., Wright, TC., Litaker, MS., Richart, RM., Lorincz, AT.: Triage of women with ASCUS and LSIL on pap smear reports: management by repeat pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy?. *J Fam Practice*. 1998; 46 (2): 125 - 34.

Fisher, SG.: Epidemiology: a tool for the study of human papillomavirus related carcinogenesis. *Intervirology*. 1994; 37 (3-4): 215 - 25.

Fricker, J: Cervical-cancer screening comes of age - or does it ? *Lancet*. 1998; 350. 365-7.

Hall, S., Lorincz, A., Shah, F., Sherman, ME., Abbas, F., Paull, G., Kurman, RJ., Shah, KV.: Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlation with cytologic and histologic diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1996; 62; 353 - 359.

Hennekens, CH., Buring, JE., ed. Mayrent, SL.: *Epidemiology in medicine.* Little, Brown and Company, Boston, Toronto. 1987; 77-81, 249-52.

Hildesheim, A., Hadjimichael, O., Schwartz, PE.: Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol:* 1999; 180: 571 - 577.

Hillemanns, P., Thaler, C., Kimmig, R.: Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie - Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch.* 1998; 37 (4): 179-190.

Hinselmann, H.: Die Essigsäureprobe als Bestandteil der erweiterten Kolposkopie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1938; 2: 40-2.

Hinselmann, H.: Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 1925; 77: 1733.

IARC Monograph. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human Papillomaviruses, volume 64. IARC Lyon France 1995.

Jacobs, MV., De Roda Husman, AM., van den Brule, AJC., Snijders, PJF., Meijer, CJLM., Waalboomers, JMM.: Group specific differentiation between high risk human papillomavirus genotypes by general primer mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 901 - 905.

Jacobs, MV., Snijders, PJF., van den Brule, AJC., Helmerhorst, TJ., Meijer, CJLM., Waalboomers, JMM.: A general primer GP 5+ /GP6+ mediated PCR - enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high risk and 6 low risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J clin Microbiol.* 1997; 35, 791 - 795.

Ji, HX., Yliskoski, M., Väyrynen, M., Hippeläinen, M.: Colposcopic analysis of genital human papillomavirus infections during an 8-year follow-up. *Int J Gynecol Obstet.* 1991; 36: 291-300.

Johnson, BA.: The colposcopic examination. *American Family Physician.* 1996; 53(8): 2473 - 82.

Kierkegaard, O., Byrjalsen, C., Hansen, KC.: Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: significance of the size of the lesion. *Gynec Onc.* 1995; 57: 66-71.

Kierkegaard, O., Carsten, B., Frandsen, KH., Hansn, KC.: Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 73: 648.

Kolstad, P., Stafl, A.: *Atlas of colposcopy*, ed. 2, Baltimore: 1977. University Park Press.

Koss, LG.: The papanicolaou test for cervical cancer detection; a triumph and a tragedy. *Acta Cytol.* 1990; 34, 5: 607.

Kurman, RJ., Norris, HJ., Wilkinson, E.: *Atlas of Tumor pathology, third series, vol 4. Tumors of the cervix, vagina and vulva.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 1992: 0 - 112.

Lörincz, A., Lancaster, W., Temple, G.: Cloning and characterization of the DNA of a human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix. *J virol.* 1986: 58: 225-229.

Lörincz, A., Reid, R., Jenson, AB.: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol.* 1992: 79: 328-337.

Lörincz, A.: Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Pap Report.* 1996: 7: 1-5.

MacGregor, JE., Campbell, MK., Mann, EM.: Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ.* 1994; 308:1383-1384.

Mayeaux, EJ., Harper, MB., Abreo, F., Pope, JB.: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract.* 1995: Jan; 40(1): 57 - 62.

McKinnon, KJ., Ford, RM., Hunter, JC.: Comparison of cytology and cervicography in screening in a high risk Australian population for cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 1993; May; 33 (2): 176 - 9.

Meisels, A., Fortin, R., Roy, M.: Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol.* 1977; 21: 379-390.

Munoz N., Bosch FX., de Sanjosé, S., Vergara, A.: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III / carcinoma in situ in Spain and Columbia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993; Sep - Oct; 2 (5): 423 - 31.

Munoz, N., Bosch, FX., de Sanjosé, S., Shah, KV.: The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat Res.* 1994; 305; 293 - 301.

Nindl, I., Greinke, C., Zahm, DM., Schneider, A.: Human papillomavirus distribution in cervical tissues of different morphology as determined by hybrid capture assay and PCR. *Int J Gynecol Pathol.* 1997; 16; 197 - 204.

Nindl, I., Lörincz, A., Mielzynska, I., Petry, U., Baur, S.: Human papillomavirus detection in cervical intraepithelial neoplasia by the second-generation hybrid capture microplate test, comparing two different cervical specimen collection methods. *Clinical and Diagnostic Virology.* 1998; 10; 49 - 56.

Nindl, I., Lotz, B., Kühne-Heid, R., Schneider, A.: Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non-radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay. *J Clin Pathol.* 1999: 52; 0 - 5.

Nobbenhuis, MA., Walboomers, JM., Helmerhorst, TL., Rozendaal, L.: Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999: 354: 20 - 25.

Paavonen, J.: Colposcopic findings associated with human papillomavirus infection of the vagina and the cervix. *Obstet Gynecol survey eds: Williams and Wilkins.* 1988; Vol. 40(4): 185-189.

Pixley, E., Coppleson, M.: Human papillomavirusinfection and genital cancer. *Bailliers Clin Obstet Gynecol.* 1993: 7: 183-217.

Reid, R., Lavery, CR., Coppleson, M., Isarangkul, W., Hills, E.: Noncondylomatous cervical wart virus infection: *Obstet Gynecol.* 1980; Vol 55. No.4: 476-482.

Reid, R., Stanhope, R., Herschman, BR., Crum, CP., Argonow, SJ.: Genital warts and cervical cancer IV. a colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1984: Vol 149 No. 8: 815 - 823.

Reid, R., Scalzi, P.: Genital warts and cervical cancer VII. an improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 15: 611-18.

Reid, R., Greenberg, MD., Lörincz, A.: Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection ? *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1461 - 1469.

Reid, R.: Biology and colposcopic features of human papillomavirus-associated cervical disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1993; 20-1, pp 123-151.

Richart, RM.: Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 1966: March; 395 - 405.

Richart, RM.: Cervical intraepithelial neoplasia. In Sommers, SC. eds. *Pathol Annu NY.* 1973: 8; 301 - 328.

Richart, RM., Fu, YS., Winkler, B.: Pathology of cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1992: 557 - 570.

Schiller, W.: Jodbepinselung und Abschabung des Portioepithels. *Zbl. Gynäk.* 1929; 53:1056.

Schneider, A., Kaufmann, A., Nindl, I., Dürst, M.: Molekulare Diagnostik und Therapie der HPV-assoziierten genitalen Erkrankungen. *Gynäkologe*. 1998; 31; 1057 - 1066.

Schneider, A.: Hybridisierungsverfahren zum Nachweis genitaler Papillomavirus-Infektionen. *Gynäkologie*. 1989; 2; 183-190.

Schneider, A.: Stellenwert morphologischer Verfahren für die HPV-Diagnostik. *Gynäkologe*. 1990; 23; 341 - 348.

Schneider, A., Koutsky, LA.: Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. In: Munoz N., Bosch FX., Shah KV., et al. eds. *Epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. IARC Sci Publ No.119 Lyon: IARC. 1992: 25 - 52.

Schneider, A.: Natural History of genital papillomavirus infections. *Intervirology*. 1994. 37: 201 - 214.

Schneider, A., Zahm, DM., Kirchmayer, R.: Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Validity of cytologic study, cervikography and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; Vol 174 - 5: 1534 - 41.

Schneider, A., Zahm, DM.: New adjunctive methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996: Vol: 23. No. 3; 657 - 73.

Schneider, A., Zahm, DM., Greinke, C., Nindl, I.: Different detectability of high risk HPV in smears from incident and prevalent high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1997: 65; 399 - 404.

Schneider, A., Dürst, M., Jochmus, I., Gissmann, L.: Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe*. 1998; 4: 110 - 123.

Schneider, A.: Zervixkarzinom - Neue Perspektiven in der Krebstherapie. *Frauenheilkunde plus*. 1999; 7; 307.

Schneider, A., Dürst, M.: Die Bedeutung des HPV-Nachweises. *Frauenheilkunde plus*. 1999; 7; 312 - 314.

Schneider, DL., Herrero R., Bratti, C., Greenberg MD., Hildesheim, A.: Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 170: 290 - 298.

Seidl, S.: Die Portio im Bild. *Tristep Praxis Service*, Hamburg. 1990.

Shepherd, JC., Fried, RA.: Preventing cervical cancer: the role of the bethesda system. *Am Fam Physician*. 1995; Jun; 51 (2): 434 - 40.

Shier, MR.: The colposcopic unit. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1993; 20 (1): 47 - 67.

Stafl, A., Wilbanks, G.: An international terminology of colposcopy: report of nomenclature committee of the international federation of cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol*. 1991; Vol.77 No.2: 313 - 14.

Stafl, A.: Cervicography. *Clin Obstet Gynecol*. 1983; 26 (4): 1007 - 1016.

Stafl, A.: Cervicography: a new method for cervical cancer detection. Am J Obstet Gynecol. 1981; Vol. 139, No. 7: 815 - 25.

Van den Brule, AJC., Meijer CJLM., Bakels, V., Kenemans, P.: Rapid detection of human papillomavirus in cervical scrabs by combined general primer mediated and type specific polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1990; 28: 2739 - 43.

Van Le, L., Broekhuizen, FF., Janzer Steele, R.: Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. Obstet-Gynecol. 1993; 81(2): 293-5.

Wespi, HJ.: Colposcopic - histologic correlations in the benign acanthotic nonglycogenated squamous epithelium of the uterine cervix. Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery. 1986; Vol.2 No. 3: 147 - 158.

Wright, VC.: Understanding the colposcope. Obstet Gynecol Clin North Am. 1993; Vol: 20; No. 1; 31 - 46.

Zahm, DM., Nindl, I., Greinke, C., Hoyer, H., Schneider, A.: Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. Am J Obstet Gynecol. 1998: 179; 1298 - 304.

zur Hausen, H., de Villiers, EH.: Human Papillomaviruses. Ann Rev Microbiol. 1994: 48: 427 - 47.

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.

8. TABELLEN - ALLE PATIENTINNEN ALLER KOHORTEN MIT „INNER BORDER“

8.1 KOHORTE I

Nummer	Befund Histologie	HPV- Befund	Alter der Patientin
1	CIN III	16	23
2	CIN III	HR-negativ	29
3	CIN III	16	22
4	CIN III	16	26
5	CIN III	HR-negativ	34
6	CIN III	16	27
7	CIN III	HR-negativ	28
8	CIN I	11	25

Tabelle 9: Patientinnen der Kohorte I mit „inner border“ :
Histologischer Befund, HPV-Status und Alter der Patientin

8.2 KOHORTE II

Nummer	Befund Histologie	HPV- Befund	Alter der Patientin
1	CIN III	16	31
2	CIN III	16	25
3	Entzündung	16	28
4	CIN I	39	20
5	CIN I	HR-negativ	23
6	CIN I	16	26
7	CIN I	HR-negativ	20
8	CIN III	31	35
9	CIN III	16	22
10	CIN III	16	38
11	CIN III	16	17
12	CIN I	HR-negativ	36
13	CIN III	31, 6	25
14	CIN III	33	35
15	CIN II	31, 35	32
16	CIN II	58	25
17	CIN III	16	31
18	CIN II	31	40
19	CIN II	HR-negativ	34
20	CIN I	HR-negativ	21
21	CIN III	56	18
22	CIN III	16	28
23	Metaplasie	HR-negativ	20
24	CIN III	33, 45, 58	21
25	CIN I	45	24
26	CIN III	16	35
27	Metaplasie	HR-negativ	21
28	CIN III	16	38
29	CIN III	16	28

Tabelle 10: Patientinnen der Kohorte II mit „inner border“ :
Histologischer Befund, HPV-Status und Alter der Patientin

8.3 KOHORTE III

Nummer	Befund Histologie	HPV-Befund	Alter der Patientin
1	CIN III	16	28
2	CIN II	16	21
3	CIN III	16	36
4	CIN III	16	25
5	CIN I	HR-negativ	25
6	CIN III	31	24
7	CIN III	16	36
8	CIN I	HR-negativ	30
9	CIN II	33, 51, 54	24
10	Metaplasie	HR-negativ	36
11	CIN II	16	28
12	CIN III	16	32
13	CIN III	HR-negativ	34
14	Metaplasie	HR-negativ	19
15	Metaplasie	HR-negativ	41
16	CIN III	16	28

Tabelle 11: Patientinnen der Kohorte III mit „inner border“ :
Histologischer Befund, HPV-Status und Alter der Patientin

Kohorte/ Nr.	Abb.	„inner border“	Biopsie und evaluierte Histologie	Konus	Histo- morphologisch sichtbare Grenzen
I/1	1	6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN III	∅	∅
2		12 ^{oo}	∅	CIN III	∅
3		12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III	∅	∅
4		6 ^{oo}	∅	CIN III	∅
5		11 ^{oo}	∅	CIN III	∅
6	3	12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III; 5 ^{oo} : CIN II	∅	∅
7		10 ^{oo}	∅	CIN III	∅
II/1	8	6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN III	CIN II	∅
2		1 ^{oo}	1 ^{oo} : CIN III; 3 ^{oo} : Metaplasie	∅	∅
8		6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN III	CIN II	∅
9		1 ^{oo}	1 ^{oo} : CIN III	CIN I	ja
10		8 ^{oo}	8 ^{oo} : CIN III	CIN III	∅
11	13	6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN III; 12 ^{oo} : CIN I	∅	∅
13		12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III; 7 ^{oo} : CIN I	CIN I	∅
14		6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN II	CIN III	ja
15		5 ^{oo}	∅	CIN III	∅
16		6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN II; CIN I	∅	∅
17	17	12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III; 6 ^{oo} : CIN III	∅	∅
18		2 ^{oo}	2 ^{oo} : CIN II; 3 ^{oo} : CIN II	∅	∅
19		5 ^{oo}	5 ^{oo} : CIN II; 12 ^{oo} : CIN II	∅	ja
21		8 ^{oo}	8 ^{oo} : CIN III; 12 ^{oo} : Entzündung	CIN I	∅
22	22	6 ^{oo} /11 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN III; 11 ^{oo} : CIN II	∅	ja
24	27	11 ^{oo}	11 ^{oo} : CIN III; 1 ^{oo} & 3 ^{oo} : CIN I	∅	∅
26		1 ^{oo}	∅	CIN III	ja
28		2 ^{oo}	2 ^{oo} : CIN III; 6 ^{oo} : Entzündung	CIN III	ja
29	30	12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III; 5 ^{oo} : Metaplasie	CIN I	ja
III/1		3 ^{oo}	3 ^{oo} & 6 ^{oo} & 9 ^{oo} : CIN III	CiS	∅
2		6 ^{oo}	6 ^{oo} : CIN II; 12 ^{oo} : CIN II	∅	∅
3	35	5 ^{oo}	∅	CIN III	ja
4	40	1 ^{oo}	1 ^{oo} : CIN III; 12 ^{oo} : CIN II	Metaplasie	ja
6	45	12 ^{oo}	12 ^{oo} : CIN III; 5 ^{oo} : Entzündung	Metaplasie	∅
7		12 ^{oo}	∅	CIN III	ja
9		5 ^{oo}	5 ^{oo} : CIN II; 12 ^{oo} : CIN II		ja
11		8 ^{oo}	∅	CIN II	∅
12		12 ^{oo}	∅	CIN III	∅
13		8 ^{oo}	8 ^{oo} : CIN III; 3 ^{oo} : CIN III	Metaplasie	∅
16		12 ^{oo}	∅	CIN III	∅

Tabelle12: Histomorphologische Befunde der Patientinnen mit „inner border“ und CIN II/III Läsion

DANKSAGUNG

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider M.P.H. für die freundliche Überlassung des Themas dieser Promotion und für die ständige Unterstützung. Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Beatrix Lotz und Herrn Dr. med. Dirk-Michael Zahm für die Bereitstellung der Kolposkopien; ebenso für die Zusammenarbeit und Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit. Mein weiterer Dank gilt vor allem Herrn Dr. Bernhard Müller für die HPV Testungen, weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Matthias Dürst für die Überlassung der Ergebnisse der HPV Testungen. Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. med. Rosemarie Kühne-Heid für die vielen Hinweise und ständige Unterstützung bei der Auswertung der Histomorphologien. Weiterhin danke ich Herrn Frank Schubert aus der Abteilung Audio- und Videotechnik in der KIM für die Hilfe bei der Anfertigung der kolposkopischen CD's. Weiterhin dem Document Center Jena für die sehr gute Qualität der Fotoausdrucke. Meiner Familie und meinen Freunden gilt ebenso mein Dank für die Unterstützung zu jeder Zeit.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Schneider M.P.H., Dr. med. B. Lotz, Dr. med. D.-M. Zahm, PD Dr. med. R. Kühne-Heid, Prof. Dr. med. M. Dürst, Dr.med. B. Müller,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 18. August 2000

Katja Schmack

LEBENS LAUF

Katja Schmack

geb. am 13.12.1973 in Jena

1980 - 1990	Gesamtschule Cottbus
1990 - 1992	Gymnasium Cottbus
1992	Abitur
1992 - 1999	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
1999	3. Staatsexamen
1999 - 2000	Ärztin im Praktikum - Klinik für Gynäkologie Klinikum Erfurt
2000	Ärztin im Praktikum - Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie FSU Jena
18. August 2000	Katja Schmack