

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Kiesel -

**Vergleich von
konventioneller Zervixzytologie und
Dünnschichtzytologie
in einem Risikokollektiv von Prostituierten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Terlinden, Petra Ingeborg geb. Schneider
aus Daaden

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. pol. W. Köpcke

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Kiesel
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Köpcke

ZUSAMMENFASSUNG

Vergleich von konventioneller Zervixzytologie und Dünnschichtzytologie in einem Risikokollektiv von Prostituierten

Terlinden, Petra

Frauen, die in der Prostitution arbeiten, haben durch vermehrt erworbene sexuell übertragbare Infektionen ein erhöhtes Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN). In den letzten Jahren hat sich im Rahmen der Gebärmutterhalskrebsvorsorge zunehmend die Dünnschichtzytologie etabliert.

Thema der vorliegenden Arbeit war der Vergleich des konventionellen Abstriches mit dem ThinPrep®-Test der Firma Cytoc bei 852 Prostituierten aus den Sprechstunden dreier Gesundheitsämter. Primärer Untersuchungsgegenstand war die Frage, ob die Dünnschichtzytologie bei der Erkennung zervikaler Dysplasien der konventionellen Technik überlegen ist. Alle Abstriche wurden nach der Split-sample Methode entnommen und nach der Münchener Nomenklatur II befundet.

Der Vergleich der diagnostischen Aussagefähigkeit beider Verfahren ergab einen Weighted Kappa von 0,78, was einer sehr guten Übereinstimmung entspricht. Der Anteil der Präparate mit Dysplasieverdacht lag bei 8,92%.

Insgesamt zeigte sich ein recht hoher Anteil fehlender endozervikaler Zellen (10,9% konv. versus 17,5% ThinPrep®) mit einer erheblichen Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Gesundheitsämtern.

Eine verbesserte Schulung der Untersucher zur Optimierung der Technik wäre daher wünschenswert. Trotz Split-sample Methode kam es nicht zu einem signifikanten Verlust von endozervikalen Zellen für die ThinPrep®-Abstriche, so dass möglicherweise die Kritik an diesem Verfahren überbewertet scheint.

Die geringe Anzahl befriedigender Präparate (46% konv. versus 62% ThinPrep®) kann mit der großen Menge an Entzündungszellen, verursacht durch bakterielle Vaginosen, begründet werden. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Präparatequalität zwischen den beiden Methoden.

Zukünftige Forschungsprojekte sollten sich darauf konzentrieren, die neue Technologie auch Frauen mit riskantem Sexualverhalten zugänglich zu machen, da sich hier ein weitreichendes Potential zusätzlicher Verwendungsmöglichkeiten ergibt wie die Identifikation zahlreicher sexuell übertragbarer Erreger. Damit würde die sexuelle Gesundheit der Prostituierten, ihrer Kunden und deren privaten Partnerinnen gefördert.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2007

Für Franziska und Reiner

1. Einleitung	1
1.1. Das Zervixkarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Risikofaktoren für das Zervixkarzinom	3
1.1.3. Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms	4
1.1.4. Prostitution und Zervixkarzinom	6
1.2. Der Zervixabstrich	8
1.2.1. Grundlagen/Nomenklatur/Historie	8
1.2.2. Der konventionelle Pap-Abstrich	9
1.2.3. Die Dünnschichtzytologie/Der ThinPrep®-Test	10
1.3. Fragestellung und Inhalt der Arbeit	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Studienbeschreibung	13
2.2. Patientenauswahl	15
2.3. Methoden	16
2.3.1. Die Abstrichentnahme	16
2.3.2. Anfertigung eines ThinPrep®-Präparates	17
2.3.3. Befundung der Abstrichpräparate	19
2.4. Datenerfassung und Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Beschreibung des Patientinnenkollektivs	21
3.1.1. Altersstruktur der Klientinnen der einzelnen Gesundheitsämter	22
3.2. Mikrobiologie der Abstriche	26
3.2.1. Allgemeine Mikrobiologie der Abstriche	26
3.2.2. Mikrobiologie der Präparate in Bezug zu den Pap-Klassen	28
3.3. Präparatequalität	32
3.3.1. Ursachen einer eingeschränkten Präparatequalität	32
3.3.2. Endozervikale Zellen als zelluläre Komponenten	34
3.3.3. Das Qualitätskriterium “Satisfactory“	37
3.3.4. Das Qualitätskriterium “Satisfactory but limited by” (SBLB)	39
3.4. Dysplasieverdächtige Befunde im Bereich Pap IIID und IVa	41

3.5. Übereinstimmungen/Unterschiede in den zytologischen Befunden	42
3.5.1. Übereinstimmungen/Unterschiede bei der Gesamtzahl der Befunde	42
3.5.2. Direkter Vergleich der Abstrichpaare	45
4. Diskussion	48
4.1. Allgemeine Aspekte des vorliegenden Studiendesigns	48
4.2. Betrachtung des untersuchten Patientinnenkollektivs und besondere Problematik	50
4.3. Einfluss der intravaginalen mikrobiologischen Flora auf zervikale Dysplasien	52
4.3.1. Allgemeine Aspekte	52
4.3.2. Veränderung der physiologischen Scheidenflora und Dysplasierisiko	54
4.4. Vergleichende Darstellung der Präparatequalität von konventionellem und Dünnschichtverfahren	58
4.4.1. Allgemeine Gesichtspunkte	58
4.4.2. Die Präsenz endozervikaler Zellen im Vergleich	59
4.4.3. Vergleich des Qualitätsmerkmals “Satisfactory“	62
4.4.4. Vergleich des Qualitätsmerkmals “Satisfactory but limited by“ (SBLB)	63
4.4.5. Zusammenfassende Beurteilung aller Teilaspekte der Präparatequalität	64
4.5. Dysplasieverdächtige Befunde in den höheren Pap-Klassen	65
4.6. Die diagnostische Aussagefähigkeit von konventionellem und ThinPrep® Pap-Test im direkten Vergleich	67
4.6.1. Klinische Relevanz einzelner Beispiele	71
4.7. Der Kosten-Nutzen-Aspekt	72
4.8. Zusammenfassung und Ausblick	75
5. Literaturverzeichnis	79
6. Danksagung	96
7. Lebenslauf	98
8. Anhang	I
8.1. Münchener Nomenklatur II	I
8.2. Bethesda Klassifikation	II

1. Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist mit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr bei Frauen der zweithäufigste bösartige Tumor in der Welt, wobei erhebliche Unterschiede zwischen den so genannten "more developed countries" und den "less developed countries" bestehen (44).

In Deutschland steht das Zervixkarzinom mittlerweile an achter Stelle der Inzidenzen. Es weist hier, wie auch europaweit, von Anfang der 70er Jahre bis Mitte der 80er Jahre einen deutlich rückläufigen Trend auf und ist seitdem annähernd konstant (44).

Dies liegt in Deutschland sicherlich auch an der Tatsache, dass es seit 1971 eine gesetzliche Früherkennungsuntersuchung gibt, die bei krankenversicherten Frauen von den Kassen finanziert und von niedergelassenen Gynäkologen durchgeführt wird. Eine weitere Ursache des Rückganges liegt sicherlich auch in den verbesserten Therapieverfahren.

Das Zervixkarzinom macht bei uns heute insgesamt 4% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen aus. Jährlich erkranken ca. 7000 Frauen an der invasiven Form des Gebärmutterhalskrebses, mindestens die Hälfte aller Erkrankungsfälle treten vor dem Erreichen des 60. Lebensjahres auf, was zeigt, dass es sich um einen malignen Tumor handelt, von dem häufig jüngere Frauen betroffen sind (40). Das mittlere Lebensalter bei Diagnose liegt für Dysplasien, Carcinoma in situ und invasivem Zervixkarzinom in Deutschland bei 34, 32 und 48 Jahren (103, 136).

Es gibt in Deutschland allerdings kein einheitliches Krebsregister, daher liegt eine einheitliche Inzidenzrate nicht vor und kann nur geschätzt werden. Raten zur Zervixkarzinominzidenz in der Bundesrepublik werden aus drei verschiedenen Quellen bezogen: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und den Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), Krebsregister Saarland und IARC/WHO (International Agency for Research on Cancer/Weltgesundheitsorganisation), Lyon (Globocan Software) (40).

Es lässt sich allerdings feststellen, dass die Mortalitätsrate in Deutschland im internationalen Vergleich noch immer sehr hoch ist und mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 4,4 pro 100.000 im Jahre 1993 an der Spitze der Länder Westeuropas lag (45, 122).

Die Hauptursache für die Stagnation der Mortalitätsraten ist die große Anzahl von Frauen, die nicht an der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung teilnehmen, deren Anteil 1997 zwischen 36 und 51 Prozent lag (67, 69). Es handelte sich insbesondere um ältere Frauen und Frauen aus niedrigen sozialen Schichten, deren Erkrankungsrisiko somit besonders hoch ist. Nicht erfasst werden dabei zudem nicht krankenversicherte Frauen und Frauen mit illegalem Aufenthaltsstatus in Deutschland, die ihren Lebensunterhalt und den ihrer Familien nicht selten durch Prostitution verdienen und damit ebenfalls ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen.

1.1.2. Risikofaktoren für das Zervixkarzinom

Zahlreiche epidemiologische und molekularbiologische Studien der letzten 10 Jahre haben bewiesen, dass die persistente Infektion mit HPV einen notwendigen Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms darstellt. Die HPV-Typen 16 und 18 wurden bereits 1995 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als kanzerogen für den Menschen klassifiziert. Zahlreiche weitere HPV-Hochrisiko-Typen wurden mittlerweile klassifiziert (90), die in ihrer Gesamtheit in 99,7% aller Zervixkarzinome und in > 95% aller Adenokarzinome nachgewiesen werden können (60).

HPV ist das weltweit am häufigsten sexuell übertragene Virus, wobei die HPV-Prävalenz international in verschiedenen Bevölkerungsgruppen abhängig vor allem von Alter, sozialer Schicht und Kulturkreis zwischen 3% und 50% variiert. In Europa finden sich, ebenfalls in Abhängigkeit von Alter und sozialer Schicht, niedrigere HPV-Prävalenzen in der Bevölkerung. In Deutschland etwa wurden in verschiedenen Studien Prävalenzen von HPV-Hochrisiko-Typen von 6,4% bis 7,9% angegeben (Frauen ab 29 bzw. 18 Jahren) (104, 118).

Die Infektion der Zervix mit HPV kann zu lokalen Zellproliferationen führen, welche in der Mehrzahl latent bleiben, sich jedoch auch in Form von Dysplasien (zervikale intraepitheliale Neoplasien) ausprägen können. Bei immunkompetenten Frauen bildet sich die Mehrheit dieser Veränderungen spontan zurück. Bei genetischer Prädisposition und/oder Immundefekten ist das Risiko für eine persistente HPV-Infektion und damit das Krebsrisiko stark erhöht (130).

Weitere als Korisikofaktoren bezeichnete Gegebenheiten spielen ebenfalls eine Rolle in der Entstehung des Zervixkarzinoms: Frühe Kohabitarche, hohe Anzahl von Sexualpartnern (und damit natürlich auch das erhöhte Risiko der HPV-Übertragung), viele Schwangerschaften, niedriger sozioökonomischer Status, Zigarettenrauchen, orale Kontrazeptiva, Ernährungsfaktoren, Immunsuppression, sowie möglicherweise andere genitale Infektionen wie Herpes genitalis oder Chlamydien (1, 23, 71, 72, 105).

1.1.3. Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms

Auf der Oberfläche der Portio (Ektozervix) findet sich histologisch unverhorntes Plattenepithel, während das Innere des Zervikalkanals (Endozervix) von drüsenbildendem Zylinderepithel ausgekleidet ist. Die sogenannte Übergangszone zwischen diesen beiden Zellformen verschiebt sich in Abhängigkeit von der Wirkung der Sexualhormone und zeigt nur selten eine scharfe Grenze. Bei jungen Mädchen und in der Postmenopause, also in den hypoöstrogenen Phasen, findet sich diese Übergangszone hoch im Zervikalkanal, während man diese Grenze bei geschlechtsreifen Frauen auf der Ektozervix findet. Innerhalb dieser Übergangszone findet sich ein metaplastisches Epithel, welches von pluripotenten Basalzellen gebildet wird. Unter dem ursprünglichen Drüsenepithel entsteht durch mitotische Vermehrung der Reservezellen ein Zellverband, der zu typischem Plattenepithel ausreift. Dieser Bereich wird Transformationszone genannt. Durch die hier vorliegende verstärkte Mitoseaktivität, Zellreifungs- und Differenzierungsvorgänge ist die Transformationszone vermehrt vulnerabel und empfänglich für Infektionen und andere exogene Noxen und stellt somit den Prädilektionsort für die zervikale Karzinogenese dar. Durch die, wie oben beschrieben, altersabhängig veränderte Lokalisation der Transformationszone entstehen maligne Veränderungen bei geschlechtsreifen Frauen eher auf der Zervixoberfläche, während sie bei postmenopausalen Frauen eher im Zervikalkanal zu erwarten sind.

Der eigentliche Prozess der Kanzerogenese ist bis heute weder morphologisch noch biologisch eindeutig geklärt.

Die invasiven Zervixkarzinome entwickeln sich aus präinvasiven Vorstufen, die als epitheliale Dysplasien oder zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) bezeichnet werden. 1973 entwickelte Richart eine Gliederung, nach der drei Schweregrade der zervikalen intraepithelialen Neoplasie, leichtgradig (CIN 1), mittelgradig (CIN 2) und schwergradig (CIN 3) unterschieden werden (110). Im Vergleich zu der vorhergehenden Einteilung nach Empfehlung der WHO, werden in der Gruppe CIN 3 die schwere Dysplasie und das Carcinoma in situ (CIS) zusammengefasst, da ihre prämaligene Potenz gleich eingeschätzt wird. 1990 modifizierte Richart diese Klassifikation und unterschied

nur noch zwei Gruppen, low-risk und high-risk Läsionen (111). In ähnlicher Weise werden diese Läsionen auch in der Bethesda-Klassifikation zytologischer Diagnosen als LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) und HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) beschrieben. Es ist jedoch auch noch weit verbreitet üblich, zytologische Befunde von Zervikalabstrichen nach der modifizierten Münchener Nomenklatur II von 1991 einzuteilen.

Tabelle 1 zeigt die jeweiligen Zuordnungen der bisher gebräuchlichen Klassifizierungen von Zervixabstrichen.

WHO / ISGYP	kondylomatöse Läsion	leichte Dysplasie	mäßige Dysplasie	schwere Dysplasie	Carcinoma in situ
Richart 1973		CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Richart 1990	Lo-CIN (low grade)		Hi-CIN (high grade)		
München II	Pap II + HPV	IIID		IVa	
Bethesda-Nomenklatur	L-SIL (low grade squamous intraepithelial lesion)		H-SIL (high grade squamous intraepithelial lesion)		

Tab. 1: Klassifizierungen von Zervixabstrichen

Nicht jede Epitheldysplasie ist eine obligate Präkanzerose, also der Beginn eines invasiven Prozesses, sondern es handelt sich um Läsionen mit unterschiedlicher Abheilungs- und Entartungswahrscheinlichkeit. Der Verlauf der Dysplasie kann progredient von der leichtgradigen Veränderung bis zum invasiven Karzinom, teilweise über Jahrzehnte, sein. Eine schwergradige Läsion wird aber auch spontan, ohne vorhergehenden Nachweis leichtgradiger Veränderungen, diagnostiziert. Andererseits ist zu beobachten, dass ein Drittel bis zu 70 Prozent aller leichten bis mittelschweren Dysplasien auch ohne weitere Therapie wieder verschwinden, was u.a. auch vom HPV-Status abhängig ist (121, 126).

1.1.4. Prostitution und Zervixkarzinom

Wie bereits unter 1.1.2. ausgeführt, ist eines der Hauptrisiken für die Entstehung höhergradiger Dysplasien und des invasiven Zervixkarzinoms die persistente bzw. immer wiederkehrende Infektion mit den Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomavirus. Die Übertragung kann bereits mit dem ersten Sexualkontakt erfolgen, ist jedoch umso wahrscheinlicher, je häufiger die Sexualpartner wechseln und je häufiger ungeschützter Geschlechtsverkehr praktiziert wird, wie es leider in der Ausübung von kommerzieller Sexarbeit gängige Praxis ist. Auch ist nach spontaner Remission des Virus eine häufiger auftretende Reinfektion, entweder mit denselben Virustypen wie vorher, mit anderen Hochrisiko-Typen oder aber mit multiplen HPV-Typen nicht selten. Eine vollständige Ausheilung wird dadurch erschwert bis nahezu unmöglich gemacht (62, 66, 100). Bei Frauen, die in der Prostitution arbeiten, kommen weitere Risiken hinzu, denen in ihrer Summe als Kofaktoren für die Entstehung invasiver Zervixläsionen eine nicht unerhebliche Rolle zukommt.

In Deutschland arbeiten derzeit schätzungsweise 400.000 Frauen in der Prostitution, davon sind etwa 60 Prozent Migrantinnen aus 35 verschiedenen Ländern, die zum großen Teil aus Asien, Osteuropa sowie Mittel- und Südamerika kommen (119). Ein nicht unerheblicher Teil ist hier nicht krankenversichert, es besteht zudem auch oft ein illegaler Aufenthaltsstatus, so dass eine reguläre ärztliche Versorgung und Vorsorge für diese Frauen erschwert bis unmöglich ist. Hinzu kommen teils schwerwiegende Sprachbarrieren, die das Vortragen von körperlichen Beschwerden und das Erheben einer adäquaten ärztlichen Anamnese ebenfalls problematisieren. Auch von den deutschen Frauen ist ein nicht unwesentlicher Teil nicht krankenversichert, was den Zugang zu ärztlichen Versorgungssystemen ebenfalls behindert. Auch belegen Studien, dass Frauen, die der kommerziellen Sexarbeit nachgehen, Angebote des öffentlichen Gesundheitswesens, die in der Regel anonym und kostenlos sind, dennoch häufig nicht annehmen (64). Der niedrige sozioökonomische Status der Frauen und die unstete Lebensweise bedingen nicht selten eine Fehl- oder Mangelernährung, starker Zigarettenkonsum, Alkohol- oder Drogenabusus kommen häufig hinzu. Eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung frühe Kohabitarche ist ebenfalls zu beobachten (39, 97). Trotz der Einnahme oraler Kontrazeptiva zur Verhinderung ungewollter

Schwangerschaften bei ungeschützten Kundenkontakten, kommt es in einer Vielzahl von Fällen durch die Unregelmäßigkeit der Einnahme dennoch zu Graviditäten, die dann nicht selten bereits in fortgeschritteneren Stadien abgebrochen werden.

Ein weiteres Problem bei kommerziellen Sexarbeiterinnen stellt die intravaginale Scheidenspülung mit Seifen oder Intimlotionen dar. Viele Frauen führen nach jedem Kundenkontakt, also zum Teil einige Male täglich, eine Spülung oder intravaginale Waschung durch, wobei es nicht nur häufig zu Schleimhautverletzungen kommt, sondern die natürliche Döderlein-Flora sehr stark in Mitleidenschaft gezogen wird, so dass sich in vielen Fällen durch Überwucherung mit *Gardnerella vaginalis* eine bakterielle Vaginose entwickelt. Dies kann ebenfalls eine Eintrittspforte für andere Erreger sein, so dass Koinfektionen, z.B. Trichomoniasis, Gonorrhoe, Herpes genitalis oder Chlamydien nicht selten vorkommen, deren Auftreten sicherlich auch durch die Tatsache begünstigt wird, dass ungeschützter Verkehr eher die Regel als die Ausnahme ist. Die Infektion mit einem oder mehreren oben genannter Erreger begünstigt ebenfalls die Entwicklung präinvasiver Läsionen der Zervix (71, 72).

Zahlreiche Studien belegen, dass HPV-Hochrisiko-Typen sowie zervikale intraepitheliale Neoplasien signifikant häufiger bei Abstrichen von kommerziellen Sexarbeiterinnen als bei Kontrollgruppen gefunden werden (4, 78). Dies untermauert die These, dass es sich bei Frauen, die der Prostitution nachgehen, um ein Risikoklientel handelt, was das frühe und gehäufte Auftreten von Zervixkarzinomen angeht.

1.2. Der Zervixabstrich

1.2.1. Grundlagen/Nomenklatur/Historie

Die zytologische Diagnostik gilt als wichtigste Methode zur Erkennung bösartiger gynäkologischer Erkrankungen, insbesondere des Gebärmutterhalskrebses.

Man verwendete bereits Ende des 19. Jahrhunderts Zellabstriche zum Nachweis bösartiger Zellen des weiblichen Genitale; die Zytopathologie wurde jedoch erst Mitte des 20. Jahrhunderts zu einem festen Bestandteil der heutigen Medizin, nachdem Papanicolaou und Traut 1943 den Nachweis von Gebärmutterhalskrebs über einen Zellabstrich veröffentlichten. Papanicolaou verbreitete die Entwicklung und Befundsystematisierung der Zytologie weltweit (91).

Heutzutage ist das Befundschema von Papanicolaou, welches er in den fünfziger und sechziger Jahren als Interpretationsvorlage zytologischer Befunde mitentwickelte und was bis dahin als alleinige diagnostische Befundungshilfe galt, mehrfach überarbeitet und als alleinige Methode überholt. Dies wurde 1973 von der WHO festgelegt. 1975 wurde deshalb in Deutschland die Münchener Nomenklatur als Befundschema und Qualitätskontrolle eingeführt und 1991 als Münchener Nomenklatur II nochmals ergänzt und gilt in Deutschland heute als Richtlinie zur Befundung zytologischer Abstriche (Anhang I).

In den USA hat man ein anderes Schema zur Klassifizierung zytologischer Befunde eingeführt. Dieses bezieht sich auf benigne, reaktive und epitheliale Veränderungen, die dann weiter in verschiedene Subgruppen eingeteilt werden. 1991 ging daraus die inzwischen in vielen Ländern übliche Bethesda-Klassifikation hervor (Anhang II).

1.2.2. Der konventionelle Pap-Abstrich

Trotz der Tatsache, dass nach Einführung der gesetzlichen Krebsvorsorgeuntersuchung 1971 die Mortalität des Zervixkarzinoms um bis zu 70% zurückgegangen ist (10), wird die Sensitivität der auch kurz als sog. Pap-Abstrich bezeichneten Methode in der Literatur als eher gering bemessen. Die Raten der als falschnegativ angegebenen Resultate werden bis über 50 Prozent angegeben (109). Verantwortlich als mögliche Fehlerquelle kann eine unsaubere Entnahme des Abstriches und die falsche Herstellung des Präparates sein. Des Weiteren können Differenzen in der Auswertung der Präparate durch unterschiedlich geschulte Untersucher zu erheblichen diagnostischen Diskrepanzen führen (29).

Die korrekte Entnahme und Verarbeitung eines Pap-Abstriches erfolgt folgendermaßen: Nach korrekter SpekulumEinstellung der Portio und deren Säuberung mittels Wattetupfer, werden die Zellen der Ektozervix zunächst mit einem Wattestäbchen - oder besser mit einem Plastikspatel - abgestrichen. In einem zweiten Schritt werden dann die Zellen der Endozervix mit einem Bürstchen aus dem Zervikalkanal entnommen.

Um eine hinlängliche Aussage über einen normalen bzw. präinvasiven oder bereits invasiven Befund der Zervix zu treffen, ist es wichtig, mit dem Abstrich die Transformationszone, also den Bereich der Zervix, der den Prädilektionsort für maligne Veränderungen darstellt, zu erfassen. Diese Transformationszone liegt, wie bereits erwähnt, in Abhängigkeit vom Alter und damit vom Hormonstatus einer Frau, mehr oder weniger tief im Zervikalkanal.

So werden alle für die Krebsdiagnostik relevanten Zelltypen erfasst. Beide Abstrichportionen werden anschließend auf einem oder zwei Objektträgern abgestrichen und direkt mit einer 97%igen Alkohollösung fixiert (49, 81). Nun wird der fixierte Abstrich in einem zytologischen Labor nach Papanicolaou gefärbt, und in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur II beurteilt.

1.2.3. Die Dünnschichtzytologie/Der ThinPrep®-Test

Die oben beschriebenen Fehlerquellen bei der Herstellung eines Abstrichpräparates der Zervix könnten durch ein automatisiertes Verfahren beseitigt bzw. minimiert werden. Obwohl man bereits in den vergangenen vierzig Jahren dieses Problem erfasste (113), konnten sich diese Verfahren zunächst nicht durchsetzen (5). Anfang der neunziger Jahre wurden erste klinische Studien mit einem neuen Verfahren der Zellaufbereitung, der sogenannten Dünnschichtzytologie, vorgestellt. Unterschiedliche Firmen entwickelten verschiedene Methoden, wie die AutoCyte®-Methode, die Cyto Rich®-Methode oder der ThinPrep®-Test (Cytoc Corporation, Boxborough, MA), um nur einige zu nennen.

Der Unterschied zu dem konventionellen Verfahren besteht darin, dass das Abstrichmaterial, nach gewohnter und oben beschriebener Entnahme, nicht auf einen Objektträger gestrichen, sondern in eine Lösung gegeben wird, aus der mit einem automatisierten Verfahren ein Dünnschichtpräparat (Monolayer) mit einer randomisierten Zellzahl hergestellt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde der ThinPrep®-Test der Firma Cytoc verwendet, die als Abstrichinstrument die Cervix-Brush® empfiehlt. Auch andere Abstrichinstrumente, mit Ausnahme eines Watteträgers, kommen für eine korrekte und saubere Zellentnahme in Frage. Das in dieser Studie verwendete Produkt hatte jedoch in keiner Weise Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse oder auf die Erstellung des Manuskriptes.

Da die Frauenklinik des Universitätsklinikums Münster gute Erfahrungen mit einem Ayre-Spatel - kombiniert mit einem intrazervikalen Bürstenabstrich - gemacht hat, wurden diese Instrumente in der durchgeführten Studie ebenfalls verwendet.

So konnte Zellmaterial sowohl der Ekto- als auch der Endozervix gewonnen werden, um damit die sogenannte Transformationszone, d.h. die eventuell im Zervixkanal gelegene Übergangszone zum Drüsenepithel, mitzuerfassen. Die Kombination dieser beiden Abstrichinstrumente erwies sich bislang auch in anderen Studien als optimale Technik (81).

Ayre-Spatel und Bürstchen werden in einem Gefäß mit einer Fixierlösung, der sogenannten PreservCyt®-Lösung, ausgespült. Bereits hier werden Erythrozyten und Schleimbestandteile teilweise aufgelöst. Die Zellen können in diesem Gefäß transportiert und aufbewahrt werden, von der Firma Cytoc wird eine maximale Aufbewahrungszeit von drei Monaten angegeben. Einige Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass zwei Jahre alte Zellpräparate noch verwertbare Ergebnisse erbracht haben.

Die Verarbeitung des Zellmaterials erfolgt dann im ThinPrep® 2000 Prozessor. Auf den näheren Ablauf zur Technik bei der Herstellung eines ThinPrep®-Präparates wird im Abschnitt ‚Material und Methoden‘ eingegangen.

Es lassen sich mehrere Präparate aus einer Lösung herstellen - je nach Menge des Zellmaterials - außerdem können bei Bedarf Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden. Erwähnt sei hier die Erfassung von HPV-DNS (16, 138).

1.3. Fragestellung und Inhalt der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde der konventionelle Zervixabstrich nach Papanicolaou mit dem ThinPrep® Pap-Test verglichen. Beide Verfahren kamen in den STD-Sprechstunden (STD = sexual transmitted diseases) der Gesundheitsämter Duisburg, Gütersloh und Marl zur Anwendung, in denen Frauen untersucht werden, die als Sexarbeiterinnen tätig sind und somit, wie unter 1.1.4. beschrieben, einem erheblichen Risiko ausgesetzt sind, sich bereits in jungen Lebensjahren mit dem HP-Virus zu infizieren und damit - zusammen mit anderen Kofaktoren - höhergradige Dysplasien der Zervix zu erwerben.

Beide Abstrichmethoden wurden auf ihre diagnostische Aussagefähigkeit hin untersucht, der Befundung lag die Münchener Nomenklatur II zugrunde. Des Weiteren wurden die beiden Verfahren hinsichtlich der Präparatequalität und der Aussage zu mikrobiologischen Auffälligkeiten bei höhergradigen Dysplasien geprüft.

Es sollte die Frage geklärt werden, ob bei dem vorliegenden Risikoklientel die Dünnschichtzytologie, in dieser Studie also das ThinPrep®-Verfahren, bei der Erkennung zervikaler Dysplasien der konventionellen Technik überlegen ist.

2. Material und Methoden

2.1. Studienbeschreibung

Die in dieser Dissertation analysierten Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie der Beratungsstelle zu Aids und sexuell übertragbaren Erkrankungen des Gesundheitsamtes Duisburg in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Münster erhoben.

Zu den eigenen Daten wurden zur Auswertung die Daten der Beratungsstellen zu Aids und sexuell übertragbaren Erkrankungen der Gesundheitsämter Gütersloh und Marl hinzugezogen, die ebenfalls in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Münster erhoben wurden. Die weiter unten beschriebene Abstrichentnahme und Aufbereitung der Präparate war jeweils gleich, die Ergebnisse wurden gemeinsam ausgewertet, um ein ausreichend großes Patientinnenkollektiv zu erhalten.

Die Beratungsstelle des Gesundheitsamtes Duisburg ist so strukturiert, dass außer der Ärztin und der Arzthelferin, die für den medizinischen Bereich zuständig sind - die Abstriche entnehmen, für den Versand fixieren und vorbereiten - auch noch eine Diplomsozialarbeiterin und eine Diplompädagogin tätig sind. Diese sind u.a. für die aufsuchende Arbeit bei dem Patientinnenklientel vor Ort und der Verbreitung und Bewerbung des anonymen und kostenlosen medizinischen Angebotes und für die Präventionsarbeit verantwortlich.

Die beiden anderen Gesundheitsämter bieten ebenfalls eine kostenlose und anonyme Beratung, Untersuchung und ggf. Behandlung auf sexuell übertragbare Krankheiten an, die Personalstruktur ist jedoch auf Grund individueller infrastruktureller Rahmenbedingungen dahingehend verändert, dass in Gütersloh keine Sozialarbeiterin zur Verfügung steht - die aufsuchende Arbeit wird vom Arzt selbst geleistet - und in Marl für die Präventionsarbeit keine Diplompädagogenstelle vorgesehen ist.

Außer der Krebsvorsorge für Gebärmutterhalskrebs bieten alle drei Gesundheitsämter unter anderem zusätzlich noch Beratung, Untersuchung und - in Einzelfällen - Therapie zu Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien, HIV, Hepatitis A, B und C sowie zu Infektionen der Vulva, insbesondere der bakteriellen Vaginose, an. Ein Impfangebot besteht kostenpflichtig für Hepatitis A/B.

Der Zeitraum der Erfassung erstreckte sich von Februar 2003 bis einschließlich Juli 2005. In diesem Zeitraum wurden Zytologien von insgesamt 852 Patientinnen im Alter von 14-55 Jahren entnommen und vom zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik Münster beurteilt.

Wie in den Kapiteln 1.1.4. und 1.3. beschrieben, handelt es sich bei diesem Patientinnenkollektiv nicht um eine Population wie in einer regulären gynäkologischen Praxis, sondern vielmehr um ein Risikokollektiv, da alle Frauen der gewerblichen Sexarbeit nachgehen.

Aus dem Kollektiv von 852 Patientinnen wurden von jeder Patientin die Zytologien jeweils eines konventionellen und eines ThinPrep®-Abstriches in der Dissertation ausgewertet.

2.2. Patientenauswahl

Um die Effizienz zytologischer Abstrichmethoden der Cervix uteri miteinander vergleichen zu können, ist das Vorhandensein einer Portio uteri bzw. eines Zervikalkanals natürlich unabdingbare Voraussetzung. Da es sich bei den Klientinnen einer Beratungsstelle zu Aids und sexuell übertragbaren Erkrankungen, bei uns also kommerzielle Sexarbeiterinnen, in aller Regel um recht junge Frauen handelt, die auch meistens keine regelmäßigen Arzt-, insbesondere Frauenarztkontakte haben, gibt es unter den Frauen kaum welche, die gynäkologisch bereits voroperiert, vor allem hysterektomiert, sind. Die vereinzelt Frauen ohne vorhandene Cervix uteri oder mit unzureichend mittels Spekulum einstellbarer Portio und damit nicht einsehbarem Zervikalkanal wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für jede an der Studie teilnehmende Frau wurde ein Untersuchungsbogen angelegt, jedes Gesundheitsamt erhielt eine Ziffer (Duisburg = 1, Gütersloh = 2, Marl = 3).

In dem Untersuchungsbogen wurden Datum des Abstriches, Geburtsjahr der Frau, zytologische Befundnummer, Qualität des Abstriches, Beurteilung der mikrobiologischen Flora, eventuelle reaktive Veränderungen und schließlich der Pap-Befund notiert.

Da der überwiegende Teil der Klientinnen Frauen mit Migrationshintergrund, mit zum Teil schlechten bis gar keinen Deutschkenntnissen, sind, musste auf eine detaillierte Anamnese verzichtet werden. Die Angaben, die bezüglich Zyklusanamnese, früherer kontrollbedürftiger Pap-Abstriche, Schwangerschaftsabbrüchen oder Geburten gemacht werden konnten, wurden auf einer Karteikarte notiert, konnten aber auf Grund ihrer Unvollständigkeit nicht in der Studie berücksichtigt werden.

2.3. Methoden

2.3.1. Die Abstrichentnahme

Nach korrekter Einstellung der Portio mit einem Spekulum, wurde diese zunächst gründlich von Verunreinigungen mittels einem Wattetupfer befreit. Anschließend wurde zunächst vom Portioanteil ein kreisrunder Abstrich mit einem Ayre-Spatel entnommen, um den Ektozervixanteil zu erhalten. Danach erhielt man durch Drehen einer Zervixbürste im Zervikalkanal den Endozervixanteil. Das so erhaltene Abstrichmaterial wurde nach dem „Split-sampling“-Verfahren verarbeitet, das bedeutet, der Ayre-Spatel und das Zervixbürstchen wurden zunächst für den konventionellen Pap-Test auf zwei getrennten Objektträgern ausgestrichen und danach, die an den Abstrichträgern verlebenden Zellen, in der PreservCyt®-Lösung zur Herstellung eines ThinPrep®-Präparates ausgewaschen.



Abbildung 1:
Ausspülen der Zervixzellen
in der PreservCyt®-
Lösung

Die Objektträger wurden mit alkoholischem Fixierspray fixiert und zusammen mit den Präparaten in der PreservCyt®-Lösung zur weiteren Bearbeitung, Färbung und Beurteilung in das zytologische Labor der Universitätsfrauenklinik Münster geschickt. Dort wurden, außer der Bearbeitung der konventionellen Präparate, Dünnschichtpräparate aus der PreservCyt®-Lösung mit Hilfe des ThinPrep® 2000 Prozessors hergestellt.

2.3.2. Anfertigung eines ThinPrep®-Präparates

Die Verarbeitung der Präparate erfolgt im so genannten ThinPrep® Prozessor. Darunter versteht man eine automatisierte computergesteuerte Einheit zur Herstellung standardisierter Dünnschichtpräparate.



Abbildung 2:
ThinPrep® 2000 Prozessor

Mit unterschiedlich modifizierter Software kann man den Prozessor auch zur Herstellung von nicht- gynäkologischen Präparaten, wie z.B. bei der Diagnostik von Karzinomen der Atemwege, der Galle und des Gastrointestinaltraktes sowie für die Auswertung von Feinnadelbiopsien, verwenden.

Beim ThinPrep® 2000 kommt ein automatisierter computergesteuerter Prozess sowie eine durch Neutronenbeschuss hergestellte patentierte Filtermembran zur Anwendung, so dass Dispersion, Sammlung und Transfer der diagnostisch bedeutsamen Zellen von der Probe bis zum Objektträger kontrolliert und standardisiert ablaufen.

Zunächst wird nach Start des Programms das Entnahmegefäß angehoben und in einen rotierenden Zylinder getaucht.



Abbildung 3:
Der Filter des ThinPrep® 2000
Prozessors
1. in der Übersicht
2. vergrößert

Dadurch wird das Zellpräparat durchmischt, Blut, Schleim und größere Zellkonglomerate werden aufgebrochen. Durch ein im Zylinder erzeugtes Vakuum, wird die Zellflüssigkeit angesaugt, wodurch einige Zellen am Zylinder haften bleiben und einen Teil der Poren verschließen. Das Nachlassen des Vakuums wird vom Prozessor gemessen und der vorangegangene Vorgang - Ansaugen von Zellmaterial und Relaxation - wird kontinuierlich wiederholt; bis eine ausreichende Zellmenge am Filter haftet. Danach wird der Vorgang automatisch abgebrochen. Kleinere Bestandteile wie Zelldetritus, Erythrozyten oder Leukozyten werden durch die Filterporen abgesaugt und gelangen nicht auf den Objektträger.

Nach Drehung des Zylinders um 180 Grad und Absaugen der noch im Zylinder befindlichen Fixierlösung, wird der Filter mit seinem runden Durchmesser auf einen Objektträger aufgebracht, so dass ein kreisrundes Zellpräparat erzeugt wird. Dieser wird in ein Fixierbad verbracht und kann anschließend im Färbeautomaten nach Papanicolaou gefärbt werden. Die konventionellen Abstriche wurden ebenfalls nach Papanicolaou gefärbt.

2.3.3. Befundung der Abstrichpräparate

Die in den oben beschriebenen Routinesprechstunden der Gesundheitsämter Duisburg, Gütersloh und Marl entnommenen Zervixabstriche wurden im zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik Münster nach oben beschriebener Aufbereitung von einer zytologisch-technischen Assistentin nach der Münchener Nomenklatur II beurteilt; die auffälligen Abstrichpaare zudem in die Bethesda-Klassifikation eingeteilt und jeweils noch mal von ärztlicher Seite begutachtet.

Alle 852 in der Studie ausgewerteten Abstrichpaare wurden von den zytologisch-technischen Assistentinnen dann ein zweites Mal befundet, und zwar ohne jeweilige Kenntnis des Vorbefundes. Konventioneller und ThinPrep®-Abstrich wurden von unterschiedlichen Personen angesehen und beurteilt, alle positiven Abstriche (ab Pap IIID) wurden nochmals von einem Zytologen (Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé) begutachtet.

Es wurden also insgesamt 1704 Abstriche ein zweites Mal geblindet durchgesehen und nach der Münchener Nomenklatur II beurteilt. Auffällige Abstriche wurden zudem in leichte, mäßige und schwere Dysplasien nach dem Schema der zervikalen intraepithelialen Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes (CIN 1 = leichte Dysplasie, CIN 2 = mittelgradige Dysplasie, CIN 3 = schwere Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS); WHO 1994) unterteilt, die Ergebnisse wurden auf einem Studienbogen notiert.

Die Qualität des Abstriches, die mikrobiologische Flora und reaktive Epithelveränderungen wurden ebenfalls auf dem Studienbogen dokumentiert.

2.4. Datenerfassung und Statistik

Die Erfassung der Daten wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft durchgeführt.

Danach erfolgte die weitere Auswertung der Daten, die Berechnung statistischer Maßzahlen, Signifikanzen und Konfidenzintervallen mittels des SAS-Programms, Version 8.02 (Statistical Analysis Software).

Es kamen folgende statistische Tests zur Auswertung:

Zur Erfassung und Darstellung der Korrelation zwischen mikrobiologischer Flora und Pap-Klasse (Kap. 3.2.2.) sowie zur Darstellung des fehlenden endozervikalen Zellanteils der einzelnen Gesundheitsämter (Kap. 3.3.2) wurden die exakten 95% Konfidenzintervalle für binomiale Proportionen errechnet, ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ vorausgesetzt.

Um Übereinstimmungen bzw. Abweichungen von Testergebnissen zwischen konventionellem und ThinPrep®-Verfahren zu errechnen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt (Kap. 3.3.2., 3.3.3. und 3.3.4.).

Für die Beurteilung der Übereinstimmung zwischen konventionellem und ThinPrep®-Verfahren (Kap. 3.5.2.) wurde die ungewichtete (Simple Kappa) und die quadratisch gewichtete (Weighted Kappa) Kappa-Statistik verwendet.

Graphiken und Textlayouts wurden mit Hilfe folgender Programme erstellt:

Microsoft Excel für Windows XP

Microsoft Word für Windows XP

Microsoft PowerPoint für Windows XP

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientinnenkollektivs

Im Zeitraum zwischen Februar 2003 bis einschließlich Juli 2005, also innerhalb von etwa zweieinhalb Jahren, wurden im Rahmen der Aids- und STD-Sprechstunden der Gesundheitsämter Duisburg, Gütersloh und Marl Zervikalabstriche bei insgesamt 852 Patientinnen (N = 852) entnommen. Es handelte sich hierbei um ein Risikoklientel, da alle untersuchten Frauen der kommerziellen Sexarbeit nachgehen.

Die Altersverteilung des gesamten Patientinnenkollektivs sowie die Aufschlüsselung der Patientinnen der einzelnen Gesundheitsämter ist in den Abbildungen 4 bis 7 dargestellt.

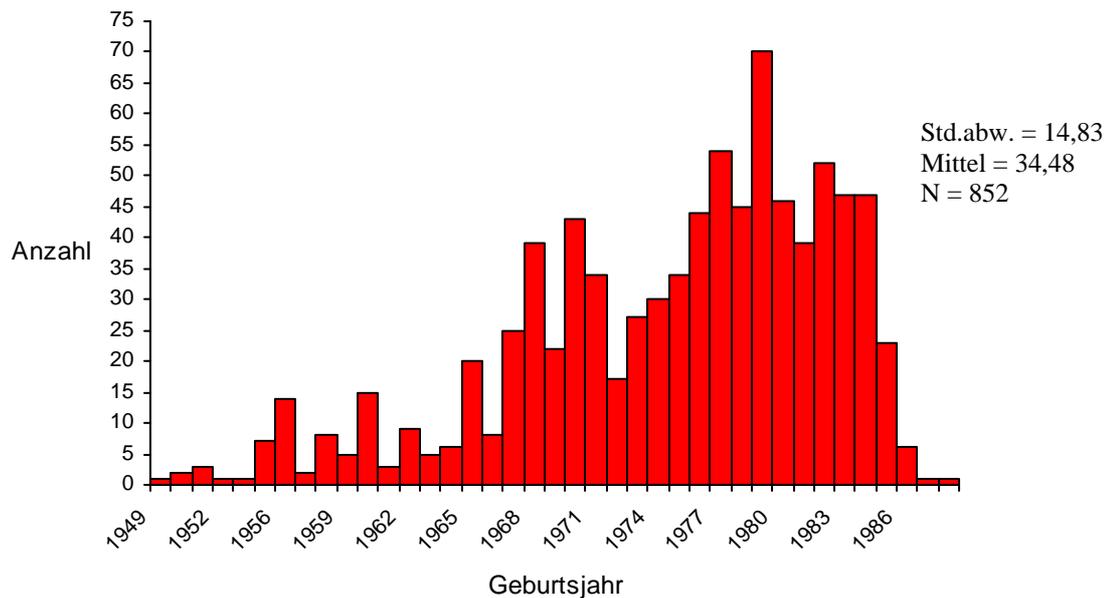


Abb. 4: Altersdiagramm des gesamten Patientinnenkollektivs

Der Altersdurchschnitt aller Patientinnen betrug 34,48 Jahre bei einer Standardabweichung von 14,83 Jahren. Die Altersspanne reichte von 14 bis 55 Jahre, keine der Frauen befand sich bereits in der Menopause. Die noch nicht volljährigen Frauen wurden von Solwodi (Solidarity with women in distress) zur Untersuchung vorgestellt, einer überparteilichen und überkonfessionellen Institution, die eine Anlaufstelle für ausländische Frauen bietet, die durch Sextourismus, Menschenhandel oder Heiratsvermittlung nach Deutschland gekommen und häufig der Zwangsprostitution unterworfen sind. Von Solwodi werden die Frauen dann wieder ihren Heimatländern und ihren Familien zugeführt.

3.1.1. Altersstruktur der Klientinnen der einzelnen Gesundheitsämter

Im Folgenden zeigt sich, dass die Altersstruktur der Patientinnen der einzelnen Gesundheitsämter deutliche Unterschiede aufweist, wobei aber jeweilige Mittelwerte und Standardabweichungen nicht sonderlich differieren. Man muss von einem zufälligen Verteilungsmuster ausgehen, da die städtischen Strukturen der jeweils öffentlichen Gesundheitsdienste erhebliche Unterschiede aufweisen, die Anbieter sexueller Dienstleistungen in den einzelnen Regionen ist deutlich different. Während in Duisburg als Großstadt mit ca. 500.000 Einwohnern mehrere offizielle Bordelle und ein Straßenstrich existieren und daneben natürlich noch zahlreiche Clubs und ähnliches, handelt es sich bei Gütersloh und Marl um Kleinstädte mit unter 100.000 Einwohnern, offizielle Anbieter kommerzieller sexueller Dienstleistung gibt es nicht, die Frauen kommen aus sogenannten Clubs, Bars, Privatapartments usw., hier arbeiten eher jüngere Frauen. Außerdem besteht in diesem Bereich eine hohe Fluktuation, d.h. viele Prostituierte wechseln in einer raschen Abfolge ihr Tätigkeitsumfeld, vor allem in eher ländlichen oder kleinstädtischen Gebieten.

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 207 Duisburger Patientinnen betrug 27,83 Jahre bei einer Standardabweichung von 17,46 Jahren.

Es finden sich im Diagramm zwei erkennbare Altersspitzen, bei den 33-jährigen und bei den 21-jährigen Frauen, zwei Mädchen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 14 bzw. 15 Jahre alt (Solwodi, s.o.).

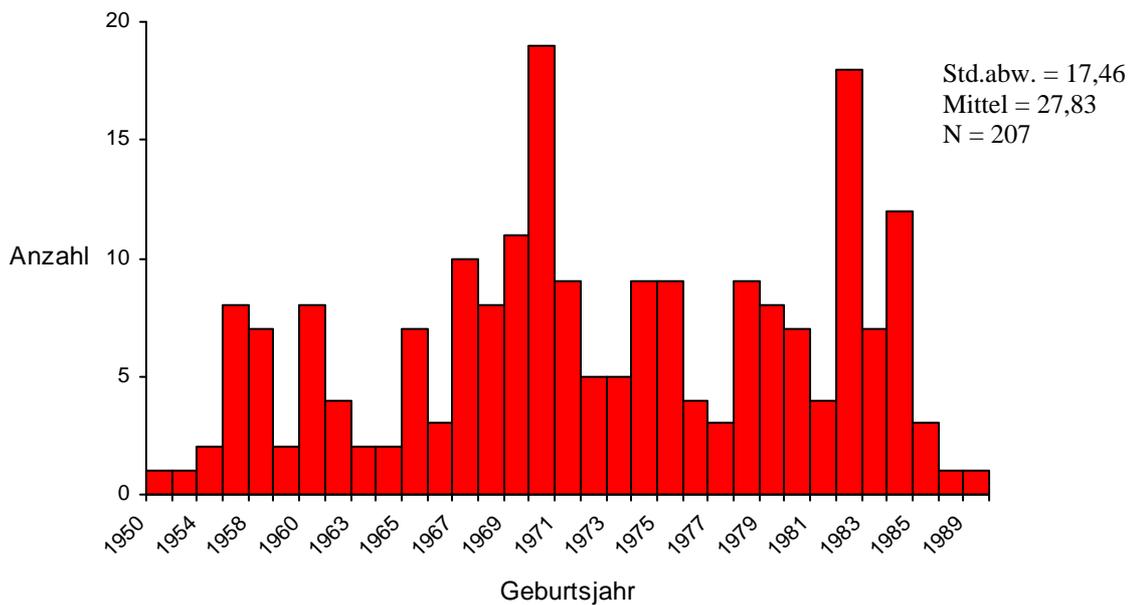


Abb. 5: Altersverteilung Gesundheitsamt Duisburg

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 479 Patientinnen aus Gütersloh betrug 28,76 Jahre bei einer Standardabweichung von 17,85 Jahren.

Hier zeigt sich in der Graphik eine deutliche Verlagerung zu den jüngeren Jahrgängen, d.h. eine Spitze bei den 35-jährigen Frauen, danach ein kontinuierlicher Anstieg bis zur Spitzengruppe der 24-jährigen, danach hält sich das Level zwischen den 23-jährigen bis zu den 19-jährigen etwa gleich.

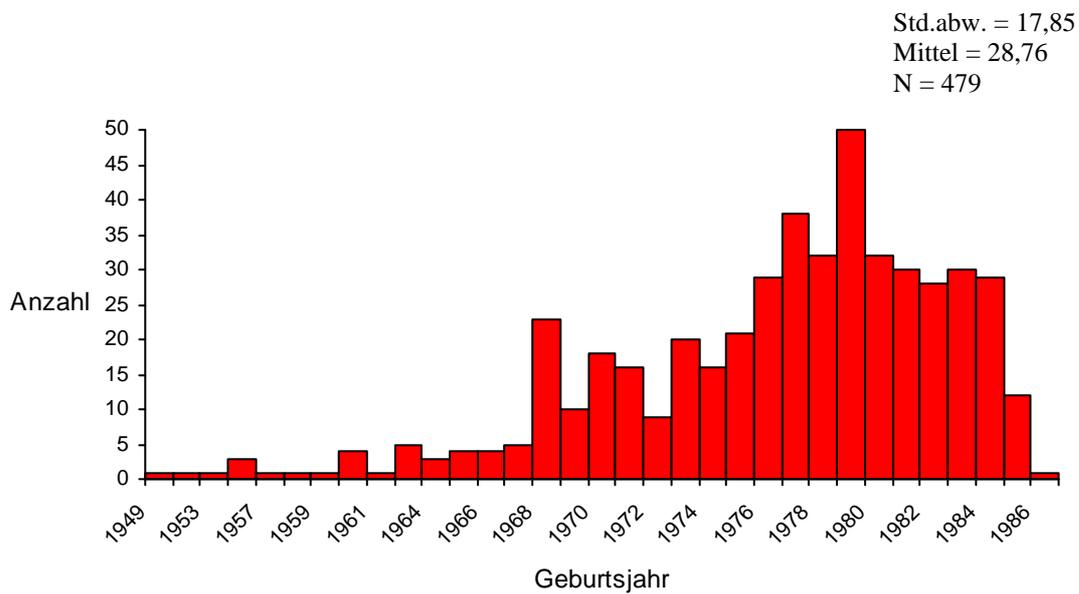


Abb. 6: Altersverteilung Gesundheitsamt Gütersloh

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 166 Patientinnen aus Marl betrug 26,19 Jahre bei einer Standardabweichung von 17,90 Jahren.

Es ergibt sich eine eher durchmischte Verteilung ohne erkennbare Verlagerung zu jüngeren oder älteren Jahrgängen, die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 Jahre alt.

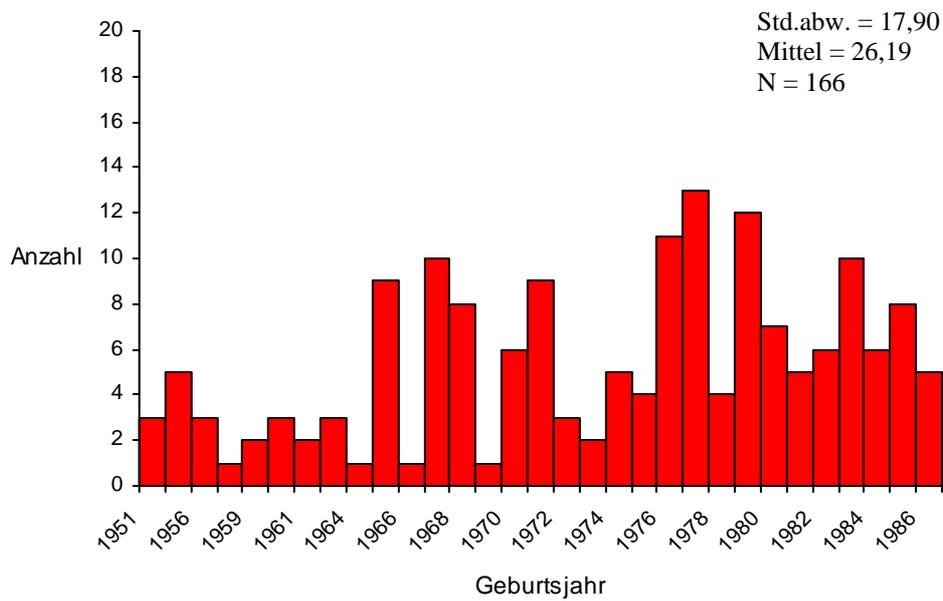


Abb. 7: Altersverteilung Gesundheitsamt Marl

3.2. Mikrobiologie der Abstriche

3.2.1. Allgemeine Mikrobiologie der Abstriche

Alle Präparate wurden von den zytologisch-technischen Assistentinnen auch auf die mikrobiologische Flora hin untersucht. Unter 1.1.4. wurde bereits auf das Verhalten der Zielgruppe bezüglich der Vaginalhygiene und der daraus folgenden Veränderung der natürlichen Vaginalflora hingewiesen.

Es fanden sich bei den insgesamt 1704 Präparaten (N = 1704) in 586 Fällen eine reguläre Döderlein-Vaginalflora, bei 582 Präparaten wurde eine bakterielle Mischflora (BM) festgestellt, in 192 Fällen konnte *Gardnerella vaginalis* als vorherrschender Keim nachgewiesen werden, bei 279 Präparaten ergaben sich unspezifische sonstige Kokken und in 65 Fällen zeigte sich eine Mykose.

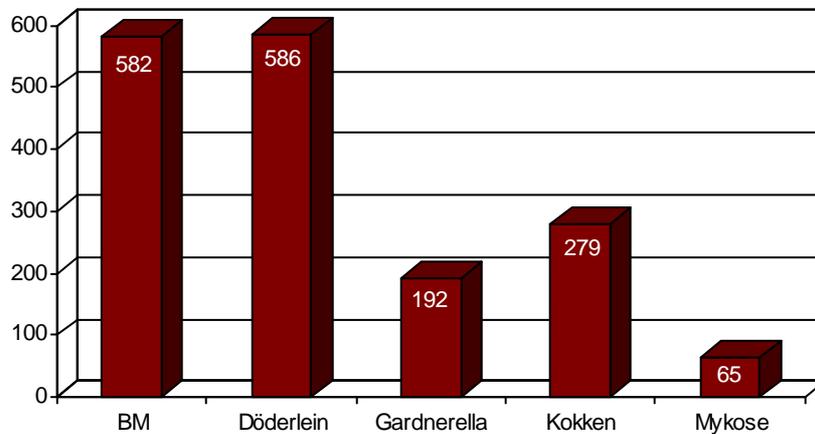


Abb. 8: Mikrobiologie der Abstriche

Dies ergibt die folgende prozentuale Verteilung der in den Präparaten vorherrschenden Flora: 35% Döderlein-Bakterien, 34% bakterielle Mischflora, 11% Gardnerella vaginalis, 16% sonstige Kokken, 4% Mykose.

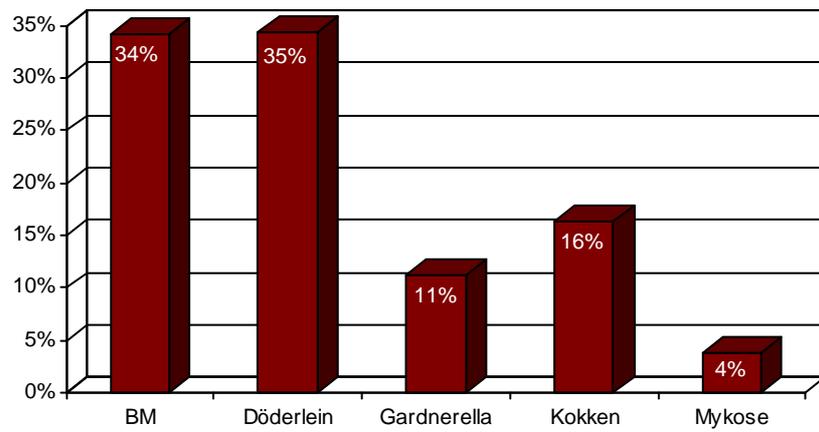


Abb. 9: Mikrobiologie prozentual

3.2.2. Mikrobiologie der Präparate in Bezug zu den Pap-Klassen

Im Hinblick auf das Verhalten zur Scheidenhygiene der untersuchten Klientinnen und der daraus resultierenden Veränderung der natürlichen vaginalen Flora wurden die unter 3.2.1. dargestellten Ergebnisse nochmals in Bezug zu den jeweiligen Pap-Klassen gestellt.

Wenn man davon ausgeht, dass in der natürlichen Vaginalflora der vorherrschende Keim der *Lactobacillus acidophilus* (Döderlein-Stäbchen) sein sollte - um ein leicht saures Milieu aufrecht zu erhalten und die Vaginalschleimhaut so u.a. vor dem Eindringen von Krankheitserregern (auch HPV) zu bewahren - dann muss man das vorrangige Auftreten aller anderen Mikroorganismen als pathologisch betrachten; auch eine bakterielle Mischflora stellt kein reguläres Keimspektrum dar.

In der folgenden Auswertung findet sich eine Aufteilung der diagnostizierten Mikrobiologie in ein regelrechtes Keimspektrum - hierzu zählt die nachgewiesene Döderleinflora - und in ein pathologisches Spektrum - hierzu zählen alle anderen nachgewiesenen Keime (Bakterielle Mischflora, *Gardnerella vaginalis*, unspezifische Kokken und Mykosen).

Insgesamt zeigt sich - auch mit Verweis auf die Abbildungen 8 und 9 - bei allen durchgeführten Abstrichen ein deutlich pathologisches Keimspektrum, 1118 Abstriche (65%) wiesen keine natürliche Scheidenflora auf, nur 586 Präparate (35%) hatten die physiologische Döderleinflora. Die Mikrobiologie wurde dann jeweils in Korrelation zu den einzelnen Pap-Klassen gebracht.

Lediglich in der Diagnoseklasse Pap I gab es sowohl im konventionellen wie auch im ThinPrep®-Bereich ein Überwiegen der physiologischen Flora mit einem Anteil von 69,72 bzw. 67,38%. Die Pap-Klasse III zeigte zwar mit jeweils 100% normaler Flora einen hohen Anteil, ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Präparate (2 bzw. 1) sicherlich nicht als repräsentativ anzusehen. In allen anderen Diagnoseklassen ergab sich eine deutliche Unterrepräsentation der Abstriche mit physiologischer Flora.

In der Pap-Klasse II ergab sich ein Anteil von 27,47% im konventionellen Bereich und 23,81% bei den ThinPrep®-Abstrichen, bei Pap IIk war das Verhältnis 12,82% zu 28,95%. In den Pap-Klassen, die einen Dysplasieverdacht aufzeigten, ergab sich das folgende Verteilungsmuster der Präparate mit normaler Scheidenflora: Pap IIID konventionell 36,76% versus ThinPrep® 29,87%. Bei den Präparaten mit hochgradigen Zellveränderungen, also Pap IVa, wies kein einziges Präparat bei beiden Techniken eine normale Mikrobiologie auf; auch diese Fälle sind aber wegen ihrer geringen Anzahl (4 bzw. 3 Präparate) wohl eher nicht als repräsentativ anzusehen.

In Tabelle 2 sind die Anteile der Präparate mit physiologischer und pathologischer Vaginalflora in Bezug zu den jeweiligen Pap-Klassen bei den beiden Verfahren in jeweils absoluten und relativen Verhältnissen dargestellt.

Papanicolaou	konventionell (n=852)			ThinPrep (n=852)		
	n (%)	n* (%)	Total	n (%)	n* (%)	Total
I	99 (69,72)	43 (30,28)	142	126 (67,38)	61 (32,62)	187
II	164 (27,47)	433 (72,53)	597	130 (23,81)	416 (76,19)	546
IIk	5 (12,82)	34 (87,18)	39	11 (28,95)	27 (71,05)	38
III	2 (100,00)	0 (0,00)	2	1 (100,00)	0 (0,00)	1
IIID	25 (36,76)	43 (63,24)	68	23 (29,87)	54 (70,13)	77
IVa	0 (0,00)	4 (100,00)	4	0 (0,00)	3 (100,00)	3
Gesamt	295 (34,62)	557 (65,38)	852	291 (34,15)	561 (65,85)	852

n = Anzahl der Präparate, die eine reguläre Mikrobiologie enthielten

n* = Anzahl der Präparate, die eine pathologische Mikrobiologie enthielten

Tab. 2: Mikrobiologie in Korrelation zu den einzelnen Pap-Klassen

Um die Verteilung der physiologischen Vaginalflora bezogen auf die einzelnen Pap-Klassen zu erfassen und den deutlichen Trend darzustellen, der zwischen Pap-Klasse I und allen anderen Klassen besteht, wurden die **exakten Konfidenzintervalle für binomiale Proportionen** errechnet; ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ vorausgesetzt; dargestellt in Tabelle 2a.

Papanicolaou	konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)	
	%	95% KI	%	95% KI
I	69,72	61,45-77,14	67,38	60,16-74,04
II	27,47	23,93-31,24	23,81	20,30-27,61
IIk	12,82	4,30-27,43	28,95	15,42-45,90
III	100,00	15,81-100,00	100,00	2,50-100,00
IIID	36,76	25,39-49,33	29,87	19,97-41,38
IVa	0,00	0,00-60,24	0,00	0,00-70,76

Tab. 2a: Prozentueller Anteil an physiologischer Flora pro Pap-Klasse und 95% Konfidenzintervalle

Man erkennt, dass **kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren besteht, da sich die Konfidenzintervalle in der Pap-Klasse I überlappen** (61,45%-77,14% vs. 60,16%-74,04%).

Eine weitere Überlappung der 95% Konfidenzintervalle findet sich in den Pap-Klassen II (23,93%-31,24% vs. 20,30%-27,61%) und IIID (25,39%-49,33% vs. 19,97%-41,38%). Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Abstrichverfahren. Bei den anderen Klassen (Pap IIk, III und IVa) ist die Anzahl der Präparate mit physiologischer Flora zu gering, um einen aussagekräftigen Stichprobenumfang zu erhalten, so dass die 95% Konfidenzintervalle eine breite Streuung aufweisen.

Klar zu ersehen aus Tabelle 2a ist hingegen der **eindeutige Trend bei dem Anteil der natürlichen Scheidenflora in Pap-Klasse I zu den anderen Pap-Klassen, am ehesten veranschaulicht zwischen Pap I und II**, da sich Pap I deutlich von Pap II abhebt. **Die 95% Konfidenzintervalle zeigen hier keinerlei Überlappung und unterscheiden sich damit signifikant voneinander** (61,45%-77,14% und 60,16%-74,04% versus 23,93%-31,24% und 20,30%-27,61%). Ähnliche Tendenzen gibt es zu allen anderen Pap-Klassen, erwähnt werden soll noch die Klasse IIID, auch hier unterscheiden sich die Konfidenzintervalle signifikant von Pap I (25,39%-49,33% und 19,97%-41,38%). In den Klassen IIk, III und IVa zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu Pap I.

Die Proportion zwischen gesunder und pathologischer Flora ist allerdings in Pap IIk im konventionellen Abstrich sehr stark zugunsten der pathologischen Flora verschoben (12,28% phys. kontra 87,17% path.) und in den Klassen III und IVa ist die Gesamtzahl der Präparate zu gering (2/1 und 4/3), so dass diese Ergebnisse eher nicht mit in weitere Überlegungen einbezogen werden können.

3.3. Präparatequalität

Eine Fragestellung der Arbeit lag bei der Beurteilung der Qualität des konventionellen gegenüber dem ThinPrep®-Verfahren. Um eine Aussage treffen zu können, mussten der Qualitätskontrolle bestimmte Kriterien zugrunde gelegt werden.

Als Marker dienten drei Kategorien:

1. Das Vorhandensein endozervikaler Zellen,
2. Das Qualitätskriterium "Satisfactory for evaluation", im folgenden "Satisfactory" genannt, umfasst Präparate von guter Qualität,
3. Das Qualitätskriterium "Satisfactory but limited by"(SBLB) umfasst Präparate mit eingeschränkter Beurteilbarkeit. Die Gründe hierfür waren unterschiedlich und werden im folgenden noch näher erläutert.

3.3.1. Ursachen einer eingeschränkten Präparatequalität

Verschiedene Gründe können zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit eines Präparates führen. Häufig findet sich diese als Folge einer unsauberen Entnahme eines Präparates, aber auch andere Argumente spielen eine Rolle. In dieser Studie kommen folgende Gründe als Qualitätsmangel vor:

- Fehlende endozervikale Zellen
- Verunreinigung durch Erythrozyten
- Verunreinigung durch Leukozyten
- Verunreinigung durch beide Zellarten (Erythrozyten und Leukozyten)
- Zytolyse
- Durch ein entzündliches Zellbild verunreinigter Abstrich

In Tabelle 3 ist angegeben, welche Gründe mit welcher Häufigkeit bei beiden Präparatetechniken zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit geführt haben.

Zu ersehen ist, dass viele Präparate, vor allem im konventionellen Bereich, durch Erythrozyten, Leukozyten oder beide Zellarten verunreinigt waren (12,56%, 13,38% und 13,85%). Bei den ThinPrep®-Präparaten waren es - bis auf die Verunreinigung durch Leukozyten - deutlich weniger (5,75%, 12,09% und 3,29%). Fehlende endozervikale Zellen gab es bei 10,92% der konventionellen und 17,49% der ThinPrep®-Präparate, eine Zytolyse hatte bei 4,93% bzw. 3,64% stattgefunden und ein entzündliches Zellbild fand sich in 4,11% bzw. 1,64% der Präparate.

Insgesamt fanden sich in 59,74% der konventionellen Präparate Gründe für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit und in 43,90% der ThinPrep®-Präparate.

		konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)	
		n	%	n	%
1.	Fehlende endozervikale Zellen	93	10,92	149	17,49
2.	Durch Erythrozyten verunreinigt	107	12,56	49	5,75
3.	Durch Leukozyten verunreinigt	114	13,38	103	12,09
4.	Durch Erythrozyten/ Leukozyten verunreinigt	118	13,85	28	3,29
5.	Zytolyse	42	4,93	31	3,64
6.	Entzündliches Zellbild	35	4,11	14	1,64
7.	Gesamt	509	59,74	374	43,90

Tab. 3: Gründe für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit

3.3.2. Endozervikale Zellen als zelluläre Komponenten

Auf die Rolle der endozervikalen Zellen in den Präparaten soll als Qualitätsmerkmal gesondert eingegangen werden, da ihr Vorhandensein eine Aussage über die ausreichende Eindringtiefe in den Zervikalkanal bei der Abstrichentnahme trifft.

In dieser Studie wurden für den Abstrich der Ektozervix ausschließlich der Ayre-Spatel und für den Abstrich der Endozervix ausschließlich die Zervixbürste benutzt.

Wie aus Abbildung 10 zu ersehen ist, finden sich in 759 (89,08%) aller konventionellen Präparate endozervikale Zellen, aber nur in 703 (82,51%) aller ThinPrep®-Präparate sind sie nachweisbar von jeweils insgesamt 852 Präparaten.

Im Umkehrschluss bedeutet dies ein Fehlen endozervikalen Zellmaterials bei insgesamt 10,92% der konventionellen und 17,49% der ThinPrep®-Abstriche.

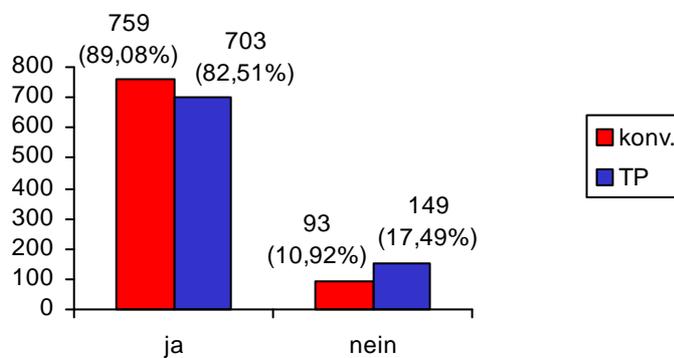


Abb. 10: Endozervikale Zellen im Vergleich konventionell und ThinPrep®

Um eine Differenz zwischen den einzelnen Gesundheitsämtern ermitteln zu können, wurde anschließend das Fehlen der endozervikalen Zellkomponente gesondert untersucht. Hier ergab sich ein Fehlen endozervikaler Zellen im Gesundheitsamt Duisburg bei 17,87% der konventionellen Abstrichen und bei 25,12% der ThinPrep®-Präparate, in Gütersloh waren es 2,71% versus 6,68% und in Marl 25,9% versus 39,16%. Bei der Festlegung der 95% Konfidenzintervalle ergibt sich **sowohl im konventionellen als auch im ThinPrep®-Bereich eine Überlappung zwischen Duisburg und Marl** (Duisburg konv. 12,91%-23,79% und Marl konv. 19,42%-33,26%, Duisburg ThinPrep® 19,37%-31,60% und Marl ThinPrep® 31,69%-47,02%), so dass hier **keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gesundheitsämtern aufgezeigt werden konnten. In Gütersloh zeigt sich bei beiden Abstrichtechniken keinerlei Überlappung in den 95% Konfidenzintervallen mit den beiden vorgenannten Untersuchungseinrichtungen** (konv. 1,45%-4,60% und ThinPrep® 4,61%-9,30%), **so dass der Unterschied statistisch signifikant ist.**

	konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)		N (Abstrichpaare)
	%	95% KI	%	95% KI	
Duisburg	17,87	12,91-23,79	25,12	19,37-31,60	207
Gütersloh	2,71	1,45-4,60	6,68	4,61-9,30	479
Marl	25,90	19,42-33,26	39,16	31,69-47,02	166
Gesamt	10,9		17,5		852

Tab. 4: Fehlende endozervikale Zellen

Da dieser Zellart, wie bereits erwähnt, eine große Bedeutung bei der Beurteilung zervikaler Abstrichpräparate zukommt, wurde untersucht, inwieweit sich die beiden Abstrichtechniken bezüglich des Auftretens endozervikaler Zellen insgesamt voneinander unterscheiden.

Sieht man sich nun das Vorhandensein endozervikaler Zellen bei den beiden Präparatetechniken bezogen auf die jeweiligen Pap-Klassen an, so ist festzustellen, dass es auf den ersten Blick ein deutliches Verteilungsmuster zugunsten der konventionellen

Methode gibt. Die Gruppe der unklaren Abstriche (III) ist auf Grund der geringen Fallzahl (2 bzw. 1) zu vernachlässigen, ebenso ist die Gruppe der Pap IVa-Abstriche mit 4 bzw. 3 Fällen statistisch nicht relevant. Bei den meist repräsentierten Klassen I und II war das Verteilungsmuster der endozervikalen Zellen jeweils 85,92% bzw. 88,44% zugunsten des konventionellen Abstriches und 81,28% bzw. 82,05% zugunsten der ThinPrep®-Methode. Bei der Klasse IIk, also den entzündlich veränderten Abstrichen, wurden bei 94,87% der konventionellen Präparate endozervikale Zellen nachgewiesen, aber nur bei 81,58% der Dünnschichtpräparate. Bei der ebenfalls recht großen Gruppe der Klasse IIID zeigten sich in 97,06% der konventionellen und in 88,31% der ThinPrep®-Abstriche endozervikale Zellen.

Um zu erfassen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen und der ThinPrep®-Methode bezüglich des Vorhandenseins endozervikaler Zellen bestand, wurde der **Chi-Quadrat-Test** angewendet.

In diesem Fall ergab $X^2 = 8,74$, df (degrees of freedom) = 5 und $p = 0,12$. Dies bedeutet, dass sich **beide Methoden im Hinblick auf das Vorhandensein endozervikaler Zellen und bezogen auf die einzelnen Pap-Klassen statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden.**

Papanicolaou	konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)	
	n* (%)	Total	n* (%)	Total
I	122 (85,92)	142	152 (81,28)	187
II	528 (88,44)	597	448 (82,05)	546
IIk	37 (94,87)	39	31 (81,58)	38
III	2 (100,00)	2	1 (100,00)	1
IIID	66 (97,06)	68	68 (88,31)	77
IVa	4 (100,00)	4	3 (100,00)	3
Gesamt	759 (89,08)	852	703 (82,51)	852

*n = Anzahl der Präparate, die endozervikale Zellen enthielten

Tab. 5: Endozervikale Zellen in Korrelation zu den einzelnen Pap-Klassen

3.3.3. Das Qualitätskriterium “Satisfactory“

Das Qualitätskriterium “Satisfactory“ beschreibt einen Abstrich, der zum einen endozervikale Zellen als Marker für eine saubere Abstrichentnahme enthält, so dass eine ausreichende Eindringtiefe in den Zervikalkanal gewährleistet ist; zum anderen keine Verunreinigungen durch Blut oder Entzündungszellen vorhanden und schließlich keine sonstigen Präparatschäden wie Artefakte durch Trocknung, Fixierung oder Färbung nachweisbar sind, die z.B. zu einer Zytolyse führen können.

In Tabelle 5 wurde die absolute und relative Verteilung der Präparate mit dem Merkmal “Satisfactory“, aufgeteilt nach der jeweiligen Pap-Klasse, für konventionelle und ThinPrep®-Technik getrennt miteinander verglichen.

Insgesamt waren 392 (46,01%) nach der konventionellen Methode und 529 (62,09%) von 852 Präparaten nach dem ThinPrep®-Verfahren als befriedigend zu beurteilen. Einen genaueren Vergleich lässt die Aufschlüsselung nach den einzelnen Pap-Klassen zu.

In der Pap-Klasse I erhielten 64,08% der konventionellen und 72,73% der ThinPrep®-Präparate das Gütekriterium “Satisfactory“. In Klasse II waren es 38,53% versus 55,86%. Diese Diagnoseklasse stellte mit 230 bzw. 305 Präparaten den größten Anteil dar. Bei Pap IIk waren 71,79% der konventionellen und 76,32% der ThinPrep®-Präparate als ausreichend zu beurteilen, in der Kategorie Pap III gab es keine befriedigenden Präparate bei beiden Verfahren, bei Pap IID waren es 58,82% versus 74,03% und bei Pap IVa 75% versus 66,67%.

Um zu überprüfen, ob sich das konventionelle und das ThinPrep®-Verfahren hinsichtlich des Qualitätsmerkmals „Satisfactory“ voneinander unterscheiden, wurde ebenfalls der **Chi-Quadrat-Test** angewendet. Hier ergab $X^2 = 2,30$, $df = 4$ und $p = 0,68$.

Das bedeutet, dass sich **die beiden Methoden hinsichtlich des Gütekriteriums „Satisfactory“, bezogen auf die einzelnen Pap-Klassen, statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden.**

Papanicolaou	konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)	
	n* (%)	Total	n* (%)	Total
I	91 (64,08)	142	136 (72,73)	187
II	230 (38,53)	597	305 (55,86)	546
IIIk	28 (71,79)	39	29 (76,32)	38
III	0 (0,00)	2	0 (0,00)	1
IIID	40 (58,82)	68	57 (74,03)	77
IVa	3 (75,00)	4	2 (66,67)	3
Gesamt	392 (46,01)	852	529 (62,09)	852

*n = Anzahl der Präparate, die als ‚Satisfactory‘ bezeichnet wurden

Tab. 6: Qualitätskriterium „Satisfactory“

3.3.4. Das Qualitätskriterium “Satisfactory but limited by“ (SBLB)

Das Merkmal SBLB beschreibt Präparate, die bestimmte Mängel aufweisen und deshalb nur eingeschränkt beurteilbar sind. Als Kriterien für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit kommt die Schnittmenge der unter 3.3.1. aufgeführten Merkmale zum Tragen. In Tabelle 7 wurde jeweils für das konventionelle und das ThinPrep®-Verfahren verglichen wie oft das Merkmal SBLB in den einzelnen Pap-Klassen verteilt wurde. Insgesamt zeigten sich bei der konventionellen Methode 54% eingeschränkt beurteilbar, beim ThinPrep®-Verfahren waren es 37,91%.

Der Unterschied zu den unter 3.3.1. aufgeführten Kriterien ergibt sich dadurch, dass unter SBLB alle Präparate subsumiert werden, die fehlende endozervikale Zellen aufweisen und zusätzlich eines der anderen Kriterien beinhalten. Im Kapitel 3.3.1. sind unter den Rubriken 2. bis 6. demnach sehr wohl Präparate vorhanden, die endozervikale Zellen aufzeigen.

Bei Pap I waren es 35,92% versus 27,27%. In der größten Diagnoseklasse Pap II mit 367 bzw. 241 Präparaten konnten 61,47% der konventionellen und 44,14% der ThinPrep®-Abstriche nur eingeschränkt beurteilt werden. Bei Pap IIk gab es mit 28,21% zu 23,68% keine großen Differenzen. In Pap III, also den unklaren Abstrichen, kamen insgesamt nur 3 Präparate vor, diese waren jedoch bei beiden Methoden zu 100% als SBLB eingestuft. Pap IIID zeigte noch mal erhebliche Differenzen mit 41,18% versus 25,97% und bei Pap IVa wurden 25% bzw. 33,33% in diese Kategorie eingestuft.

Um zu überprüfen, ob sich die konventionelle Abstrichtechnik von der ThinPrep®-Methode hinsichtlich des Qualitätsmerkmals „Satisfactory but limited by“ (SBLB) unterscheidet, kam ebenfalls der **Chi-Quadrat-Test** zur Anwendung. Hier ergab $X^2 = 4,13$, $df = 5$ und $p = 0,53$.

Das bedeutet, dass sich **die beiden Abstrichmethoden hinsichtlich des Gütekriteriums „Satisfactory but limited by“ (SBLB) bezogen auf die einzelnen Pap-Klassen statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden.**

Papanicolaou	konventionell (n=852)		ThinPrep (n=852)	
	n* (%)	Total	n* (%)	Total
I	51 (35,92)	142	51 (27,27)	187
II	367 (61,47)	597	241 (44,14)	546
IIIk	11 (28,21)	39	9 (23,68)	38
III	2 (100,00)	2	1 (100,00)	1
IIID	28 (41,18)	68	20 (25,97)	77
IVa	1 (25,00)	4	1 (33,33)	3
Gesamt	460 (54,00)	852	323 (37,91)	852

*n = Anzahl der Präparate, die als ‚Satisfactory but limited by (SBLB)‘ bezeichnet wurden

Tab. 7: Qualitätskriterium „Satisfactory but limited by“

3.4. Dysplasieverdächtige Befunde im Bereich Pap IIID und IVa

Wie bereits unter 1.1.3. erwähnt und in Tabelle 1 dargestellt, wurden im Laufe der Jahre verschiedene Klassifizierungen zytologischer Abstriche eingeführt. Im deutschsprachigen Raum ist immer noch die modifizierte Münchener Nomenklatur II am gebräuchlichsten, sie wurde auch in dieser Studie verwendet. Um einen Überblick über die Aufteilung in leichte, mäßige und schwere Veränderungen in den höhergradigen Pap-Klassen zu erhalten, erfolgt in diesem Kapitel eine Zuordnung der dysplasieverdächtigen Abstriche in den Pap-Kategorien IIID und IVa. Die Gruppe der Pap IIID-Befunde wurde dann nochmals entsprechend der Bethesda-Klassifikation in LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) und HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) unterteilt. Insgesamt gab es 152 als dysplasieverdächtig eingestufte Befunde, dies entspricht einem Gesamtanteil von 8,92% unter allen 1704 Präparaten.

Unter den insgesamt 145 als Pap IIID eingestuften Befunden (8,51% aller Präparate) wiesen 129 den Verdacht einer leichten Dysplasie auf (7,57% aller Präparate), 15 zeigten einen mäßigen Dysplasieverdacht (0,88% aller Präparate) und 1 Präparat wurde keiner Dysplasie zugeordnet (0,06% aller Präparate). Alle 7 Präparate der Stufe IVa zeigten definitionsgemäß schwere atypische Zellveränderungen (0,41% aller Präparate).

Prozentual ergaben sich damit in den Pap-Gruppen IIID und IVa 84,87% leichte, 9,87% mittelgradige und 4,61% hochgradige Zeichen einer Dysplasie.

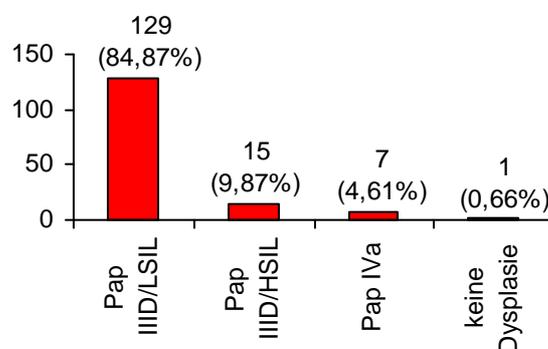


Abb. 11: Dysplasieverdächtige Befunde im Bereich Pap IIID und IVa

3.5. Übereinstimmungen und Unterschiede in den zytologischen Befunden

Ein wichtiges Ziel dieser Studie war es, beide Abstrichmethoden bezüglich ihrer diagnostischen Aussagefähigkeit miteinander zu vergleichen.

Zunächst einmal wurde die Gesamtzahl der Befunde in den einzelnen Pap-Kategorien den jeweiligen Abstrichtechniken zugeordnet und in absoluten und relativen Verhältnissen dargestellt (Abb. 12 und 13). Da diese Methode keinen direkten Vergleich zwischen den beiden Verfahren erbringt, wurde anschließend eine Kreuztabelle angelegt (Tab. 8 und 9). Sie lässt Rückschlüsse auf die Bedeutung unterschiedlicher Befundung bei den beiden Verfahren für die Patientinnen hinsichtlich der Kontrollbedürftigkeit des Ergebnisses, bevorstehender Therapie und Prognose des Befundes zu, da die Abstrichpaare hier direkt miteinander verglichen werden.

3.5.1. Übereinstimmungen/Unterschiede bei der Gesamtzahl der Befunde

In dieser Studie wurden insgesamt 1704 Abstriche "geblindet" vom zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik Münster untersucht, d.h. ohne Vorkenntnis des jeweiligen im Rahmen der Routineuntersuchungen der Gesundheitsämter Duisburg, Gütersloh und Marl erhobenen Befundes und ohne Kenntnis des Befundes der jeweiligen anderen Methode. Es handelte sich hierbei um je einen konventionellen und einen ThinPrep®-Abstrich von ein und derselben Patientin eines Gesamtkollektivs von 852 Frauen.

In diesem Kapitel werden die erhobenen Befunde in ihrer Gesamtzahl miteinander verglichen, um einen Überblick über generelle Gemeinsamkeiten oder Diskrepanzen bei den verschiedenen Techniken zu erhalten.

In der Diagnoseklasse I gab es 142 konventionelle und 187 ThinPrep®-Befunde, in Pap II konnten 597 versus 546 Befunde erhoben werden. Das bedeutet zusammengefasst, dass zu den unauffälligen Normalbefunden insgesamt 739 der konventionellen und 733 der ThinPrep®-Technik zugeordnet werden konnten, also eine nahezu gleiche Verteilung zu erkennen ist. Hier ergab sich auch die weitaus häufigste Diagnoseklasse. In der Klassifikation IIk, also bei den stark entzündlich veränderten und kontrollbedürftigen Befunden, zeigte sich ebenfalls eine gleichmäßige Verteilung mit 39 versus 38 Befunden. Bei den unklaren Abstrichen der Gruppe III wurden nur 2 konventionelle und 1 ThinPrep®-Befund erhoben, in der Gruppe der Präparate mit leichtem bis mäßigem Dysplasieverdacht, also der Gruppe IIID, zeigten sich 68 versus 77 Präparate und in der Gruppe der Abstriche mit schwerem Dysplasieverdacht IVa gab es 4 konventionelle und 3 ThinPrep®-Präparate.

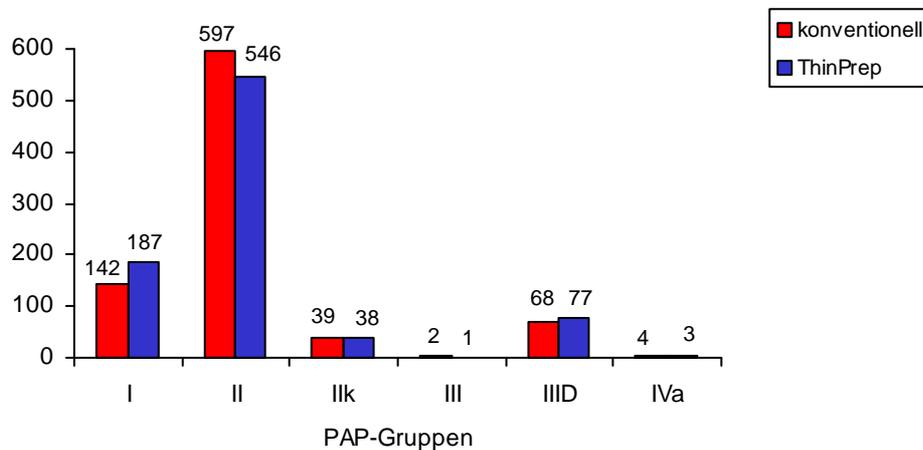


Abb. 12: Unterschiede konventionell/ThinPrep® in Bezug auf die Pap-Gruppen absolut

Sieht man sich nun die relative Verteilung der jeweiligen Befunde in Bezug auf die Pap-Gruppen an, so ergibt sich folgendes Muster analog zu den absoluten Zahlen.

Bei den Normalbefunden bzw. den Befunden, in denen kein Dysplasieverdacht bestand, ergaben sich 86,8% zugunsten des konventionellen Verfahrens (16,7% Pap I und 70,1% Pap II) und 86,1% zugunsten des ThinPrep®-Verfahrens (22,0% Pap I und 64,1% Pap II).

Bei der weiteren Verteilung sah es folgendermaßen aus: Pap IIk 4,6% versus 4,5%, Pap III 0,2% versus 0,1%, Pap IIID 8,0% gegenüber 9,0% und bei der Gruppe IVa 0,5% bei den konventionellen und 0,4% bei den ThinPrep®-Abstrichen.

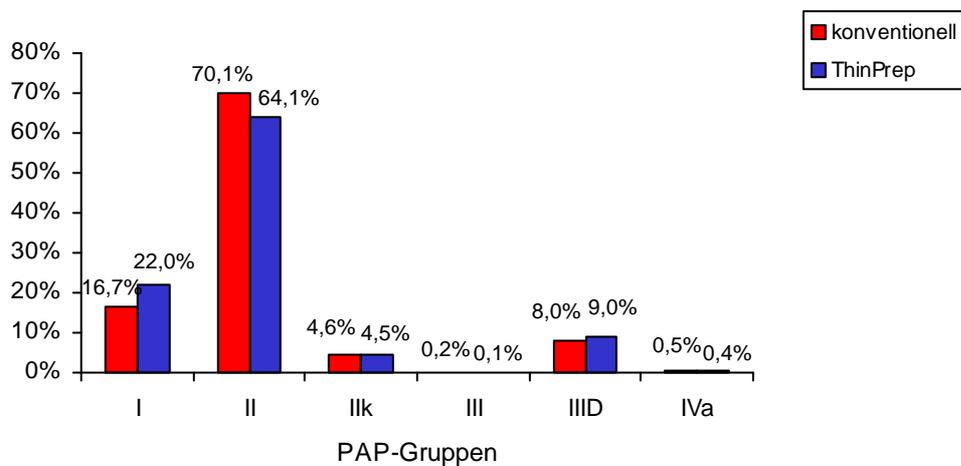


Abb. 13: Unterschiede konventionell/ThinPrep® in Bezug auf die Pap-Gruppen in %

3.5.2. Direkter Vergleich der Abstrichpaare

Wie unter 3.5.1. bereits erwähnt, ist ein direkter Vergleich zwischen den Abstrichen ein und derselben Patientin mit der Gesamterfassung der jeweiligen Ergebnisse nicht möglich, hier lässt sich lediglich ein Überblick über die allgemeinen Differenzen der beiden Verfahren gewinnen.

Um eine Aussage über die Unterschiede oder Gemeinsamkeiten des konventionellen bzw. ThinPrep®-Verfahrens bei ein und derselben Patientin zu gewinnen, müssen die jeweiligen Abstrichpaare direkt miteinander verglichen werden. Die daraus gewonnenen Ergebnisse lassen dann auch einen Rückschluss auf die Bedeutung unterschiedlicher Befunde für jede einzelne Patientin zu, sofern sie sich relevant voneinander unterscheiden. Dies war dann der Fall, wenn mit der einen Technik ein höherer Pap-Befund erhoben wurde als mit der anderen.

Um die Abstrichpaare direkt miteinander vergleichen zu können, wurden zwei Kreuztabellen angelegt mit jeweils absoluter und relativer Übereinstimmung der Befunde.

		ThinPrep-Technik						
		Papanicolaou	I	II	IIk	III	IIID	IVa
Konventionelle Abstrichtechnik	I	126	14	2	0	0	0	142
	II	61	511	16	0	9	0	597
	IIk	0	18	16	0	5	0	39
	III	0	0	1	1	0	0	2
	IIID	0	3	3	0	62	0	68
	IVa	0	0	0	0	1	3	4
	Gesamt	187	546	38	1	77	3	852

Tab. 8: Kreuztabelle der Befunde konventionell versus ThinPrep®-Technik absolut

		ThinPrep-Technik							
		Papanicolaou	I	II	IIk	III	IIID	IVa	Gesamt
Konventionelle Abstrichtechnik	I	14,79%	1,64%	0,23%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	16,67%
	II	7,16%	59,98%	1,88%	0,00%	1,06%	0,00%	0,00%	70,07%
	IIk	0,00%	2,11%	1,88%	0,00%	0,59%	0,00%	0,00%	4,58%
	III	0,00%	0,00%	0,12%	0,12%	0,00%	0,00%	0,00%	0,23%
	IIID	0,00%	0,35%	0,35%	0,00%	7,28%	0,00%	0,00%	7,98%
	IVa	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,12%	0,35%	0,00%	0,47%
	Gesamt	21,95%	64,08%	4,46%	0,12%	9,04%	0,35%	0,00%	100,00%

Tab. 9: Kreuztabelle der Befunde konventionell versus ThinPrep®-Technik relativ

Die umrandeten Felder markieren die Befunde, die in der jeweils anderen Technik einen höhergradigen, kontroll- oder behandlungsbedürftigen Befund aufwiesen. Bei den nicht umrandeten Feldern war die jeweilige Befundung in beiden Verfahren gleich oder hatte keine klinische Bedeutung, da es sich um Normalbefunde bzw. Befunde ohne höhergradige Entzündungszeichen oder Dysplasieverdacht handelte.

Auf die umrandeten Felder soll wegen ihrer bereits dargelegten klinischen Relevanz gesondert eingegangen werden. Bei der Einzelaufstellung der Fälle sind die Prozentangaben jeweils hinter den absoluten Zahlen in Klammern aufgeführt.

Insgesamt ergaben sich bei den 852 Patientinnen 30 Fälle, bei denen die Befunde in der ThinPrep®-Technik als höhergradig eingestuft wurden. In 16 Fällen (1,9%) zeigte der konventionelle Abstrich einen Befund Pap II, der ThinPrep®-Test erbrachte einen Pap IIk. Bei 9 Befunden (1,1%) wurde der konventionelle Abstrich als Pap II eingestuft und der ThinPrep®-Abstrich als Pap IIID, 5 mal (0,6%) ergab sich die Konstellation konventionell IIk und ThinPrep® IIID.

Umgekehrte Verhältnisse zeigten sich in insgesamt 25 Fällen, d.h. der konventionelle Abstrich wurde höhergradiger eingestuft als das ThinPrep®-Verfahren. Bei 18 Patientinnen (2,1%) zeigte sich im konventionellen Test ein Pap IIk, während der Befund im ThinPrep®-Test nur als Pap II angegeben wurde. In jeweils 3 Präparaten (0,4%) war die Befundkonstellation IIID/II bzw. IIID/IIk. In einem Fall hatte das konventionelle Verfahren einen Pap IVa erbracht, während es im ThinPrep®-Test lediglich als Pap IIID klassifiziert worden war. Bei einem Gesamtkollektiv von 852 Fällen entspricht diese Diskrepanz jedoch mit 0,1% lediglich einem sehr geringen Ausmaß.

Für die Beurteilung der Übereinstimmung zwischen konventionellem und ThinPrep®-Verfahren wurde die **ungewichtete (Simple Kappa) und die quadratisch gewichtete (Weighted Kappa) Kappa-Statistik** verwendet.

Kappa ist ein Maß für die Übereinstimmung kategorialer Daten bei gleicher Anzahl und Ausprägung von Kategorien und wird häufig zur Einschätzung der Übereinstimmung verschiedener Verfahren bei Anwendung der gleichen Diagnoseskala benutzt. Ein Wert von 0 bedeutet nur zufällige, ein Wert von 1 optimale Übereinstimmung. Das ungewichtete Kappa berücksichtigt dabei nur das Ausmaß der genauen Übereinstimmungen, während die gewichtete Kappa-Statistik letztere über eine quadratische Gewichtung mit einbezieht.

In diesem Falle entspricht der **Simple Kappa** einem Wert von **0,69** - was einer guten Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden entspricht - der entscheidende **Weighted Kappa** ergibt einen Wert von **0,78 (0,74-0,82)**. Dieses zeigt eine exzellente statistische Übereinstimmung zwischen konventioneller und ThinPrep®-Technik in dieser Studie.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Aspekte des vorliegenden Studiendesigns

In dieser Studie wurde eine vergleichende Untersuchung zwischen dem konventionellen Abstrichverfahren im Rahmen der Zervixzytologie und dem sich seit einigen Jahren zunehmend etablierenden Verfahren, der Dünnschichtzytologie, durchgeführt.

Zur Anwendung kam der mit einem großen Anteil auf dem internationalen Markt vertretene ThinPrep® Pap-Test der Firma Cytoc (Cytoc Corporation, Boxborough, MA). Untersucht wurden ausschließlich Frauen, die der gewerblichen Sexarbeit nachgehen und somit einem Risikokollektiv entsprechen, was das Auftreten sexuell übertragbarer Infektionen angeht.

Alle Frauen hatten sich in den Routinesprechstunden der drei Gesundheitsämter Duisburg, Gütersloh und Marl vorgestellt, die jeweils ein kostenloses und anonymes Angebot für Untersuchungen auf STD (sexual transmitted diseases) einschließlich der Gebärmutterhalskrebsvorsorge anbieten.

Es erfolgte eine Querschnittsstudie von insgesamt 852 Frauen im Zeitraum von Februar 2003 bis einschließlich Juli 2005, bei denen nach dem Split-sampling-Verfahren jeweils ein konventioneller und ein ThinPrep® Pap-Abstrich der Cervix uteri entnommen wurde. Die Präparate wurden dann vom zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik Münster ein zweites Mal ohne Kenntnis des jeweiligen Vorbefundes geblindet untersucht und nach der Münchener Nomenklatur II beurteilt.

Ein Nachteil dieser Studienform liegt naturgemäß darin, dass man keine Aussage darüber treffen kann, in welchem zeitlichen Zusammenhang Infektion und Dysplasie stehen bzw. ob eine Spontanremission eingetroffen wäre.

Da es sich größtenteils jedoch um Patientinnen mit einer sehr geringen Compliance und einer gleichzeitig hohen Aufenthalts- und Wohnortsfluktuation handelt, ist jede andere Studienform sicherlich illusorisch und wäre damit auch entsprechend nicht repräsentativ. Ein weiterer problematischer Punkt ist das mangelnde Wissen über die medizinische und soziale Vorgeschichte der Frauen, hier kommen teilweise schwerwiegende Sprachbarrieren zum Tragen. Es gibt keine Angaben über die

tatsächliche Anzahl an Geschlechtspartnern pro Tag oder den Zeitpunkt der Kohabitarche, zwei der bekannten Dysplasierisiken. Außerdem konnten in dieser Studie keine weiteren Angaben über Risikofaktoren wie Rauchen, mangelnde Ernährung oder Anzahl der Aborte erhoben werden.

Einen Vorteil des hier vorliegenden Querschnittsdesigns stellt die große Anzahl der untersuchten Frauen dar. Bei einem Stichprobenumfang von 852 Fällen und entsprechend 1704 untersuchten Präparaten ist anzunehmen, dass die Verteilung dem üblichen Klientel entspricht, welches die STD-Sprechstunden der Gesundheitsämter aufsucht. Ein sicherlich großer Vorteil ist der gesicherte Befund durch den gleichen Standard in der Split-sample Technik, die von den Ärzten der drei Gesundheitsämter angewendet wurde.

Des Weiteren wurden die Präparate in einem geblindeten Verfahren von den qualifizierten und spezialisierten zytologisch-technischen Assistentinnen des Zytologielabors der Universitätsfrauenklinik Münster untersucht, die in der Beurteilung von Dysplasie-Befunden besonders große Erfahrung besitzen, da sie regelmäßig Zellabstriche aus der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik befunden. Alle positiven Befunde wurden nochmals von ärztlicher Seite von einem Zytologen begutachtet. Diese Sprechstunde wird von Frauen aufgesucht, die bereits eine auswärtig vordiagnostizierte präinvasive Läsion der Cervix uteri aufweisen und damit ebenfalls ein Risikoklientel darstellen. Die geblindete Zweituntersuchung stellt eine objektive Betrachtung und Beurteilung der Befunde sicher und gewährleistet, dass konventionelles und ThinPrep®-Abstrichmaterial unabhängig voneinander den jeweiligen Pap-Klassen zugeordnet werden können.

Nicht außer Acht zu lassen ist bei der vorliegenden Studie wohl auch die interessante Tatsache, dass die Untersuchung einer so großen Anzahl von Prostituierten, von denen die meisten keinen regulären Zugang zu ärztlichen Versorgungssystemen finden, eine seltene Möglichkeit darstellt, nicht nur eine Testung auf Dysplasien der Zervix und mikrobiologischen Auffälligkeiten bei einem durchschnittlich sehr jungen

Risikoklientel vorzunehmen, sondern gleichzeitig ein etabliertes mit einem relativ neuen, aber auch deutlich kostenintensiveren Krebsabstrichverfahren zu vergleichen.

4.2. Betrachtung des untersuchten Patientinnenkollektivs und besondere Problematik

Im o.g. Zeitraum wurden Frauen mit einem mittleren Altersdurchschnitt von 34 Jahren bei einer Altersspanne von 14 bis 55 Jahren untersucht. Bei dem recht jungen Patientenkollektiv handelte es sich um Prostituierte, die sowohl in Bordellen und Clubs oder Bars als auch in Privatapartments und auf dem Straßenstrich tätig sind. Wie es gesamtdeutschen Schätzungen entspricht (119), arbeiten in den Regionen Duisburg, Gütersloh und Marl überwiegend Migrantinnen (bis zu 75 Prozent) aus über 35 verschiedenen Ländern, bis zu zwei Drittel sind nicht krankenversichert und nur sehr wenige sind der deutschen oder englischen Sprache mächtig, so dass eine Verständigung mitunter sehr schwierig bis unmöglich ist.

Diese Umstände allein bringen bereits häufig erhebliche Schwierigkeiten mit sich. So können Anamnesen oft gar nicht oder nur unvollständig erhoben werden, die Ergebnisse der Untersuchungen, die ja erst mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Tagen vorliegen, werden oft von den Frauen nicht mehr erfragt, durch mangelnde Compliance werden erforderliche Therapien oder Nachuntersuchungen nicht oder nur unvollständig durchgeführt. Ein zusätzlicher Grund hierfür ist die hohe räumliche Fluktuationstendenz vieler Frauen im kommerziellen Sexgewerbe, die durch die neuen Medien wie Internet und Handy angetrieben wird, so dass Frauen jederzeit und überall verfügbar sein können und sollen (132, 133).

Da einige der Frauen keinen legalen Aufenthaltsstatus besitzen, wird das kostenlose und anonyme Angebot des öffentlichen Gesundheitswesens häufig nicht oder nur einmal ohne erneute Vorstellung in Anspruch genommen aus Angst vor Repressalien; ein Phänomen, welches bereits in mehreren Studien beschrieben wurde. Vorstellungen bei niedergelassenen Kollegen sind oftmals insuffizient, da die Frauen aus Scham nichts über ihre wahre Tätigkeit preisgeben und somit keine gezielten Untersuchungen auf sexuell übertragbare Infektionen durchgeführt werden (64, 135).

Ein weiteres Problem stellt die generelle Unkenntnis um sexuell übertragbare Infektionen einschließlich des Risikos der HPV-Infektion und der daraus entstehenden erhöhten Anfälligkeit für bösartige Veränderungen der Zervix und deren Vorstufen dar (62, 63). Aus dieser Unwissenheit heraus und aus der Tatsache, dass Freier für ungeschützten Verkehr häufig mehr Geld bezahlen, um eine größere sexuelle Befriedigung zu erlangen, resultiert die oft sehr inkonsequente Anwendung von Kondomen (58).

Außerdem bedeutet eine zunehmende Nähe zum Freier, wie es oft in Clubs oder Privatapartments, aber auch in Bordellen vorkommt (sog. "Stammfreier"), für die Prostituierte einen Zugewinn an vermeintlicher Sicherheit durch die Kenntnis der Person, so dass auf das Kondom verzichtet wird (9).

Ein ebenfalls nicht unbedeutendes Infektionsrisiko stellen die privaten sexuellen Kontakte der Frauen dar, die auch oft zahlreich und ungeschützt sind (131). Gewalt im häuslichen- und Arbeitsumfeld der Frauen lässt sich vermuten. Diese Vermutung wird durch Studien (28) gestützt, nach denen Frauen, die der Prostitution nachgehen, weltweit mit körperlicher und psychischer Gewalt konfrontiert sind.

Ein zusätzliches Phänomen, welches wir bei den Frauen beobachten, ist die auffällige Anzahl von Aborten. Einer neuen Studie von Lau et al. zufolge stellt der Abort vor allem für ältere Prostituierte ein probates Mittel der Schwangerschaftsverhütung dar und wird trotz oder anstatt der Einnahme oraler Antikontrazeptiva regelmäßig durchgeführt (76), zum Teil mit mehrfacher Wiederholung (125), ein Trend, der von Delvaux et al. bestätigt wird (37). Die in jüngerer Vergangenheit angegebene Einzelabortrate bei ungewollter Schwangerschaft wird einer Studie von Elmore-Meegan et al. zufolge mit bis zu 86% angegeben (43). Hierin liegt ein weiteres Risiko für die Entstehung präinvasiver Läsionen der Zervix.

Zum Schluss soll noch erwähnt werden, dass bei vielen Frauen, die in dieser Studie eingeschlossen waren, eine frühe Kohabitarche vorliegt, eine Fehl- oder Mangelernährung angenommen werden kann, starker Zigaretten- und Alkoholkonsum sowie vermuteter Drogenabusus eine Rolle spielen. Zahlreiche Klientinnen hatten bereits eine oder mehrere sexuell übertragbare Infektionen in ihrer Vorgeschichte, falls dies eruiert werden konnte. Auch diese Gegebenheit wird durch neuere Studien bestätigt (79).

Alle diese Faktoren stellen Risiken für das Auftreten zervikaler intraepithelialer Dysplasien dar (96, 97) und stellen den öffentlichen Gesundheitsdienst damit vor besondere Schwierigkeiten, da eine möglichst effiziente Prävention und Behandlung bei dieser Zielgruppe erschwert ist, die Risiken aber deutlich über denen der durchschnittlichen Bevölkerung liegen.

4.3. Einfluss der intravaginalen mikrobiologischen Flora auf zervikale Dysplasien

Eine besonders zu erwähnende Problematik bei dem untersuchten Patientinnenkollektiv liegt in der sehr oft erheblich destruierten vaginalen mikrobiologischen Flora durch rezidivierende Scheidenspülungen mit Seifenlösungen oder Intimlotionen. In diesem Kapitel soll der Einfluss der Anwesenheit eines pathologischen Keimspektrums auf den Anteil zervikaler Dysplasien und ihrer Vorstufen untersucht werden.

4.3.1. Allgemeine Aspekte

Die natürliche Vaginalflora des weiblichen Genitaltraktes besteht aus Milchsäurebakterien. Im wesentlichen sind dies der *Lactobacillus acidophilus* sowie einige weitere *Lactobacillus*-Arten wie der *L. gasseri*, der *L. helveticus* und der *L. reuteri*, um nur einige zu nennen. Der protektive Effekt der Milchsäurebakterien beruht in der Aufrechterhaltung eines sauren Vaginalmilieus, wobei der pH-Wert innerhalb der Vagina unter 3,5 liegt; es wurden auch schon pH-Werte zwischen 1,0 und 2,15 gemessen.

Dieser Effekt beruht auf der Produktion von Milchsäure und Wasserstoffperoxid durch die o.g. Bakterienstämme, es ergibt sich dadurch eine antimikrobielle Wirkung gegen verschiedene potentiell pathogene Kokkensubklassen wie zum Beispiel *Staph. aureus*, *E.coli* und *Pseudomonas aeruginosa* (2). Zum Beispiel hatten Frauen, die eine hohe Konzentration von *L. plantarum* aufwiesen, eine signifikant verminderte Anzahl von Streptokokken der Gruppe B, die schwere vaginale Infektionen auslösen können (114). Auch kann der im wesentlichen für die bakterielle Vaginose verantwortliche *Gardnerella vaginalis* sehr effektiv durch Laktobakterien unterdrückt werden, wie von Atassi et al. nachgewiesen werden konnte (3).

Die Anwesenheit von verschiedenen *Lactobacillus*-Spezies wirkt zudem protektiv gegen andere Krankheitserreger wie HIV, Gonorrhoe und Trichomoniasis (82). In vielen Kulturen ist es bei Frauen gängige Praxis, aus Hygienegründen intravaginale Spülungen oder Waschungen mit Intimlotionen oder pH-neutralen Seifenessenzen durchzuführen, wie zum Beispiel in Amerika oder in vielen asiatischen Ländern (65, 94).

Bei Frauen, die in der Prostitution arbeiten, ist eine Vaginaldusche, unabhängig von der kulturellen Herkunft, nach jedem Kundenkontakt üblich, also oft mehrmals täglich.

Die natürliche Milchsäurebakterienflora wird so sukzessive zerstört und es findet eine Überwucherung mit *Gardnerella vaginalis* und anderen Anaerobiern statt. Daraus resultiert eine Anhebung des pH-Wertes über 4,5 bis hin zum neutralen Bereich von 6,0 und es entsteht durch die Bildung von Aminen ein fischartiger Geruch. Georgijevic et al. konnten zudem nachweisen, dass sich die genannten Symptome nach dem Geschlechtsverkehr verstärken (48), eine Tatsache, welche die Frauen zu weiteren Spülungen animiert.

Durch verschiedene Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Eingriff und die Zerstörung des vaginalen Ökosystems, was bei vielen kommerziellen Sexarbeiterinnen durch postkoitale intravaginale Spülungen erfolgt, aber auch durchaus in verschiedenen Kulturen bei Frauen durch Vaginalduschen im Rahmen der täglichen Körperpflege üblich ist, weitreichende Folgen in Hinblick auf die Anfälligkeit für zahlreiche Infektionen und Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes hat.

So sahen McClelland et al. die Vaginaldusche als wichtigen Faktor für die Verbreitung des HI-Virus bei kenianischen Frauen an (85), Uma et al. fanden eine direkte Verbindung zwischen der bakteriellen Vaginose und der HSV-Infektion, dem Nachweis von *Treponema Pallidum* und der HIV-Infektion (128), Sanchez et al. erkannten einen Zusammenhang zwischen der bakteriellen Vaginose und einer erhöhten Prävalenz für Gonorrhoe, Chlamydien- und Trichomonadeninfektionen (115).

Außer den bereits genannten Infektionen postulierte Cotrell eine Verbindung zwischen gehäuft auftretenden perinatalen Komplikationen bei Vaginose durch die in Amerika übliche Praxis der vaginalen Spülung und einer erhöhten Prävalenz für das Zervixkarzinom (32).

4.3.2. Veränderung der physiologischen Scheidenflora und Dysplasierisiko

Alle 1704 Präparate wurden vom zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik Münster auch auf ihr jeweiliges Keimspektrum hin untersucht. Betrachtet man die Ergebnisse, so ist festzustellen, dass nahezu eine 2/3-Mehrheit der Abstriche eine pathologische Flora aufweist (65%), hierin eingeschlossen sind Mykosen, die zwar nicht direkt zu bakteriellen Vaginosen dazugerechnet werden, mit 4% aber auch nur einen geringen Teil ausmachen. Viele der Frauen behandeln Unterleibsbeschwerden in Eigenregie mit ungezielten Antibiosen und erwerben sich dadurch eine Vaginalmykose. Die Gründe für das pathologische Keimspektrum liegen in dem bereits diskutierten Verhalten des Patientinnenkollektivs zur Vaginalhygiene.

Es stellte sich nun die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der bakteriellen Vaginose und einer möglichen erhöhten Bereitschaft für das Auftreten dysplasieverdächtiger Veränderungen der Cervix uteri besteht.

Um Tendenzen zu beurteilen, wurde die Verteilung der physiologischen Döderleinflora in Bezug zu den einzelnen Pap-Klassen gestellt und die exakten 95% Konfidenzintervalle errechnet.

Um die Ergebnisse zusammenfassend zu beurteilen, lassen sich zwei Punkte feststellen:

1. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem konventionellen und dem ThinPrep®-Verfahren in der mikrobiologischen Flora, da sich die 95% Konfidenzintervalle in den am häufigsten vertretenen und damit am aussagekräftigsten zu beurteilenden Pap-Klassen I, II und IIID zwischen konventionell und ThinPrep® jeweils überlappen. Die anderen Pap-Klassen sind mit dem Anteil an physiologischer Flora zu gering vertreten, besonders deutlich zeigt sich dies bei IIk (prozentualer Anteil 12,28 bzw. 28,95%), einer Klasse, die ja sowieso durch erhebliche entzündliche Veränderungen definiert ist. Entsprechend breit gestreut sind die 95% Konfidenzintervalle.

Einige Autoren sehen in der ThinPrep®-Pap-Technik eine deutliche Verbesserung auch in der Aufdeckung mikrobiologischer Auffälligkeiten. So sahen Inhorn et al. 2001 eine Möglichkeit der Identifikation von Chlamydia trachomatis aus Dünnschichtpräparaten (61). Weitere Möglichkeiten z.B. der Isolation von Trichomonaden oder Gonokokken folgten später (74, 75). Die entsprechende Aufarbeitung der Präparate erfolgte allerdings aus der PreservCyt®-Lösung mittels DFA (Direct fluorescence assay), Kultur und LCR (Ligase chain reaction).

Eine Identifizierung der mikrobiellen Bestandteile erfolgte in dieser Studie mikroskopisch aus dem jeweiligen nach Papanicolaou gefärbten Präparat. Spezielle Fragestellungen allerdings, z.B. nach Gonokokken oder Chlamydien, werden bei unserem Patientenkollektiv gesondert mittels PCR (Polymerase chain reaction) untersucht.

2. Bei der Beurteilung des Anteils normaler Scheidenflora in den jeweiligen Pap-Klassen zeigt sich bereits bei der prozentualen Verteilung ausschließlich in Pap-Klasse I ein Überwiegen der physiologischen Bakterien mit 69,72% konventionell und 67,38% ThinPrep®, obwohl auch hier lediglich etwa 2/3 aller Fälle eine gesunde Flora aufweisen.

Die jedoch trotzdem bestehende erhebliche Differenz und der eindeutige Trend zu den anderen Klassen lassen sich aber sehr gut im Verhältnis zu den Pap-Klassen II und IIIA verdeutlichen, da die 95% Konfidenzintervalle keinerlei Überlappung mehr zeigen und sich damit signifikant voneinander unterscheiden (s.o.).

Interessant ist nun die Betrachtung der Pap-Klasse IIIA, in der sich der Anteil der Präparate mit dem Verdacht auf leichte und mittelgradige Dysplasien befindet. Geht man - wie dargestellt - von einem deutlichen Überwiegen einer pathologischen Flora aus, so muss konstatiert werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Vaginose und dem vermehrten Auftreten zervikaler intraepithelialer Dysplasien besteht. Pap-Klasse II wird formal zwar noch den Normalbefunden zugerechnet, zeigt jedoch bereits Entzündungszeichen, Pap IIIA weist schwere entzündliche Veränderungen auf und stellt somit auf jeden Fall einen kontrollbedürftigen Befund dar, so dass man die These aufstellen kann, dass sich hieraus Dysplasien entwickeln könnten.

Einige Autoren unterstützen die Meinung, dass der bakteriellen Vaginose eine Rolle in der Entwicklung präinvasiver Läsionen der Cervix uteri zukommt. So betrachteten etwa Misra et al. die Karzinogenese der Zervix als ein multifaktorielles Geschehen, bei dem die bakterielle Fehlbesiedelung der Vagina eine Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Dysplasie verursachen könnte (86).

Auch Castle et al. sahen die bakterielle Vaginose als einen Kofaktor für das Auftreten höhergradiger Läsionen der Zervix an (25). Barcelos et al. erkannten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der bakteriellen Vaginose, der HPV-Infektion und einer erhöhten Frequenz von abnormalen Abstrichen (8).

Einigen Studien zufolge besteht jedoch auch keine direkte Verbindung zwischen einer pathologischen Scheidenflora und dem vermehrten Auftreten von CIN. Boyle et al. konnten in ihrer Studie die These widerlegen, dass die vermehrte Produktion von Nitrosaminen durch die Anaerobier die Kanzerogenese begünstigt (20), auch Neuer und Menton fanden keinen eindeutigen Beweis bei Patientinnen mit CIN I-III-Läsionen für den begünstigenden Zusammenhang mit einer pathologischen bakteriellen Flora (95). Schließlich fordert Sweet ein vermehrtes Augenmerk auf das Problem der bakteriellen Vaginose zu legen, da es immer noch von zu vielen Klinikern ignoriert wird und doch mit zahlreichen gynäkologischen Problemen einschließlich des möglich gehäuftem Auftretens zervikaler intraepithelialer Läsionen einhergeht (123).

Eine Forderung, die auch aus den Ergebnissen dieser Studie geschlossen werden kann, ist sicherlich das Anliegen, bei dem vorliegenden Risikoklientel mit den zum Teil desaströsen Veränderungen der vaginalen Flora immer wieder über die Bedeutung der natürlichen Bakterienverhältnisse der Scheide aufzuklären, die katastrophalen Folgen vaginaler Spülungen zu verdeutlichen und stattdessen intravaginale Behandlungen mit Lactobacillen-Suppositorien oder Einlage von Joghurttampons zu empfehlen, da diese ja auch Milchsäurebakterienstämme beinhalten und von den Klientinnen einfacher anzuwenden sind und eher akzeptiert werden.

Weitere Untersuchungen sollten dann klären, ob durch eine Verbesserung der Vaginalflora eine Absenkung der Dysplasierate erzielt werden kann und ob bereits bestehende CIN durch eine konsequente Scheidenpflege eine spontane Remission erfahren.

4.4. Vergleichende Darstellung der Präparatequalität von konventionellem und Dünnschichtverfahren

Seit Einführung der Dünnschichtzytologie in der Beurteilung von zervikalen Abstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennungsprogramme wird immer wieder diskutiert, ob und inwieweit sich konventionelles und Dünnschichtverfahren in der Präparatequalität und damit letztendlich auch in ihrer diagnostischen Aussagekraft voneinander unterscheiden. Ein wichtiger Teil der Fragestellung der vorliegenden Studie bestand deshalb darin, drei der wichtigsten Aspekte der Qualität der entnommenen Präparate aufzugreifen, miteinander zu vergleichen und zu beurteilen.

4.4.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Zahlreiche Studien haben sich in den letzten Jahren mit unterschiedlichen Qualitäten des konventionellen und des Dünnschichtverfahrens, in dieser Studie also das ThinPrep®-Verfahren der Firma Cytoc (Cytoc Corp., Boxborough, MA), befasst. Im folgenden werden 3 Kriterien der Präparatequalität im Vergleich genauer betrachtet, zunächst erfolgt aber ein genereller Blick auf die Nachteile und Vorteile der hier durchgeführten Entnahmetechnik und deren Einfluss auf die Abstriche und deren Beurteilung.

Um von allen 852 Studienteilnehmerinnen sowohl einen konventionellen als auch einen ThinPrep®-Abstrich zu gewinnen, wurde die so genannte Split-sampling-Methode angewandt, d.h. von ein und derselben Frau wurde zunächst das Zellmaterial auf zwei Objektträgern ausgestrichen (Material von Ekto- und Endozervix) und anschließend dieselben Abstrichträger in der PreservCyt®-Lösung ausgespült.

Bei diesem Verfahren wird der Nachteil darin gesehen, dass durch das zweimalige Ausstreichen von Zellmaterial ggf. im ThinPrep®-Präparat der Anteil an diagnostisch aussagekräftigen endozervikalen Zellen zu gering oder gar nicht mehr vorhanden ist und damit ein systematischer Fehler entstehen könnte (127).

Der Vorteil der Split-sampling-Methode besteht darin, zum selben Zeitpunkt den diagnostischen Status einer Patientin mit zwei verschiedenen Verfahren zu erfassen und diese somit optimal vergleichen zu können.

Die Abstrichentnahme in der Kombination von Ayre-Spatel (Ektozervix) und Zervixbürstchen (Endozervix) inklusive der vorangehenden Säuberung der Portio spielt bei der Präparatequalität eine entscheidende Rolle und wird als optimal angesehen, wie in diversen Studien nachgewiesen werden konnte (73, 81, 108). Henry und Wadehri stellten fest, dass epitheliale Auffälligkeiten allein auf Grund einer schlechten Abstrichqualität unentdeckt bleiben können (56).

Nachteilig auf die Qualität in dieser Studie wirkte sich trotz standardisierter Entnahmetechnik der hohe Anteil entzündlich veränderter Abstriche (s. Kap. 4.3.1 und 4.3.2.) aus, wie weiter unten zu sehen sein wird.

4.4.2. Die Präsenz endozervikaler Zellen im Vergleich

Der Nachweis der endozervikalen Zellkomponente stellte in dieser Studie ein Gütekriterium dar, da sie die ausreichende Eindringtiefe in den Zervikalkanal und damit das Erfassen der Transformationszone repräsentierte. Dies ist der Bereich, in dem präinvasive Läsionen der Zervix entstehen.

Es gibt in der Literatur unterschiedliche Auffassungen darüber, ob durch das Fehlen der endozervikalen Zellen die Abstrichqualität wesentlich negativ beeinflusst wird und ob zervikale intraepitheliale Dysplasien evtl. falsch negativ beurteilt werden könnten. Bereits 1983 waren Elias et al. der Auffassung, dass in Abstrichen mit dem Nachweis endozervikaler Zellen eine signifikant höhere Anzahl atypischer epithelialer Veränderungen aufgezeigt werden konnte (42). Einige Autoren vertraten in den folgenden Jahren bis heute ebenfalls diese Meinung und sahen die endozervikale Komponente als wesentliche und teilweise unabdingbare Voraussetzung für einen qualitativ hochwertigen Abstrich an (36, 38, 83), wobei der Zellenachweis im Laufe der Jahre durch verbesserte Entnahmetechniken gesteigert werden konnte (s. 4.2.1.). Andere Forscher hingegen bemerkten keinen deutlichen Zusammenhang zwischen der Rate der endozervikalen Zellen und der Entdeckung präinvasiver Läsionen der Zervix (19, 101, 120).

Da in dieser Studie die endozervikale Zellkomponente als Gütekriterium zugrunde gelegt wurde, sollte untersucht werden, inwieweit sich konventionelles und ThinPrep®-Verfahren voneinander unterscheiden. Insgesamt gab es einen Anteil von 89,1% positiver Resultate im konventionellen und 82,5% im ThinPrep®-Test.

Das bedeutet allerdings wiederum ein Fehlen endozervikaler Zellen bei 10,9% der konventionellen und bei 17,5% der Dünnschichtpräparate. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Studie von Cordes (2,3% versus 11,7%) (30), so liegt hier augenscheinlich eine erhebliche Differenz vor. Eine mögliche Erklärung liegt in der Besonderheit des untersuchten Patientinnenklientels. Es handelt sich ja um meistens recht junge Frauen, viele davon sind Nullipara. Betrachtet man ihre Tätigkeit im sexuellen Dienstleistungsgewerbe, so kann man davon ausgehen, dass viele mehrmals am Tag Geschlechtsverkehr mit unterschiedlichen Partnern haben und von diesen auch sicherlich nicht immer rücksichtsvoll behandelt werden. Unterziehen sich diese Frauen nun einer vaginalen Abstrichuntersuchung, so fällt auf, dass sie ein ausgesprochen sensibles Portioepithel aufweisen und eine hohe Schmerzempfindlichkeit besitzen, anders, als man es etwa vermuten könnte. Möglicherweise wird dadurch eine im Schnitt geringere Eindringtiefe in den Zervikalkanal verursacht und weniger endozervikales Zellmaterial geborgen.

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsämter untereinander und konzentriert sich auf den fehlenden endozervikalen Zellanteil bei den konventionellen Abstrichen, so sieht man, dass sich Duisburg und Marl signifikant (17,87% und 25,9%) von Gütersloh unterscheiden (2,71%), die Konfidenzintervalle überlappen sich nicht. Hier muss über eine nicht adäquate Abstrichentnahme und eine damit verbundene Einschränkung der Präparatequalität diskutiert werden. Als Erklärung bietet sich an, dass in den beiden erst genannten Gesundheitsämtern die Untersucher noch recht unerfahren in der Entnahme zervikaler Abstriche bei diesem speziellen Klientel waren, wohingegen der Untersucher aus Gütersloh über eine langjährige Erfahrung verfügt. Er führt außerdem - im Gegensatz zu den beiden anderen Gesundheitsämtern - die aufsuchende Arbeit bei den Frauen selbst durch, so dass sich im Laufe der Jahre bei einigen ein großes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patientin entwickelt haben dürfte. Es steht zu vermuten, dass dadurch Hemmschwellen bei den Frauen, die den öffentlichen Gesundheitsdienst aufsuchen, abgebaut wurden und so eine entspanntere und damit

auch effektivere Untersuchung möglich wurde. Außer Frage steht sicherlich die Tatsache, dass in Duisburg und Marl noch weiterer Schulungsbedarf besteht, um in Zukunft die Abstrichtechnik zu verbessern und zu optimieren, wie auch Marchand et al. in der Einführung von Standards bei Klinikern gefordert haben (80).

Sieht man sich die Verteilung der endozervikalen Zellen auf die jeweiligen Pap-Klassen an, so zeigt sich zunächst in allen Klassen im konventionellen Verfahren ein höherer endozervikaler Anteil als in der Dünnschichtzytologie. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Außerdem könnte dieser Unterschied auf einem systematischen Fehler beruhen, wie er aus der Split-sample-Technik beschrieben wird.

In dieser Studie ergibt sich allerdings kein negativer Einfluss der Split-sampling-Technik auf die Verteilung dieser bedeutsamen Zellkomponente und damit auch kein Nachteil für die Qualitätsbeurteilung des ThinPrep®-Verfahrens.

Möglicherweise scheint die Kritik am Split-sampling-Verfahren überbewertet. Ein Verlust endozervikaler Zellen durch die geteilte Abstrichmethode lässt sich zwar nachweisen, eine erheblich eingeschränkte Qualität ist dadurch für das ThinPrep®-Präparat jedoch nicht zu erwarten.

4.4.3. Vergleich des Qualitätsmerkmals “Satisfactory“

Dieses Qualitätsmerkmal beschreibt sozusagen einen perfekten Abstrich, also ein Präparat, welches zum einen endozervikale Zellen beinhaltet und zum anderen nicht durch entzündliche Zellkomponenten wie Erythrozyten oder Leukozyten verunreinigt ist und schließlich keine sonstigen, die Beurteilung störende, Faktoren wie Artefakte durch die Aufbereitung oder eine Zytolyse aufweist, also einem hohen Anspruch gerecht werden muss.

Insgesamt zeigten 46% der konventionellen und 62% der ThinPrep®-Präparate das Merkmal “Satisfactory“, im Vergleich zu anderen Studien schon deutlich weniger qualitativ hochwertige Abstriche bei beiden Verfahren. Zum Beispiel fanden Ferris et al. in einer großen Studie bei einem allerdings durchschnittlichen Patientinnenkollektiv einen Anteil von befriedigenden Präparaten in 60,5% der konventionellen und 84,0% der Dünnschichtabstriche (46). Eine Erklärung für den relativ geringen Anteil von “Satisfactory“-Präparaten liegt vermutlich in dem sehr hohen Anteil entzündlich veränderter Abstriche, was ein besonderes Problem des speziellen Patientinnenkollektivs darstellt. Dadurch erklärt sich der hohe Anteil an Untersuchungsmaterial, welcher Leukozyten, Erythrozyten oder beide Zellarten und andere Entzündungszeichen aufwies und somit nicht mehr der Güteklasse “Satisfactory“ zugeordnet werden konnte.

Bei der Betrachtung der einzelnen Pap-Klassen lässt sich ebenfalls auf den ersten Blick ein ganz klarer Trend zugunsten des ThinPrep®-Verfahrens in allen Diagnosekategorien feststellen.

Die Auflösung von Verunreinigungen wie Schleim, Blut, entzündlichen Zellbestandteilen u.a. ist ja auch Kernpunkt der Dünnschichtzytologie und dieser Unterschied der Präparatequalität ist ein wesentlicher Ansatz für die Befürworter der ThinPrep®-Methode.

Zwischen dem konventionellem und dem ThinPrep®-Verfahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Qualitätskriteriums “Satisfactory“.

Als Resümee lässt sich daher feststellen, dass trotz einer insgesamt eher unbefriedigenden Anzahl an “perfekten“ Präparaten insgesamt keine statistisch relevanten Differenzen zwischen den beiden Methoden vorliegen. Eine ähnliche Feststellung konnten auch Taylor et al. in einer südafrikanischen Hochrisikopopulation machen (124).

4.4.4. Vergleich des Qualitätsmerkmals “Satisfactory but limited by“ (SBLB)

Ein weiteres beschriebenes Gütekriterium im Vergleich der beiden Abstrichmethoden war das Merkmal “Satisfactory but limited by“, im folgenden SBLB genannt. Hierunter werden alle Präparate subsumiert, die zum einen fehlende endozervikale Zellen aufweisen und zum anderen durch Erythrozyten, Leukozyten oder beide Zellarten verunreinigt sind oder ein anderweitig entzündliches Zellbild (z.B. HPV-Zeichen) aufweisen oder einer Zytolyse unterliegen.

Analog zu der relativ geringen Anzahl der als “Satisfactory“ bewerteten Präparate in Kap. 4.4.3., die, wie erläutert, aus oben genannten Gründen wohl eher nicht dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechen, zeigt sich hier ein hoher Anteil eingeschränkt beurteilbarer Abstriche.

Insgesamt ergibt sich ein SBLB-Anteil von 54,0% bei den konventionellen und 37,91% bei den ThinPrep®-Präparaten. Auch in dieser Kategorie ist der Anteil an eingeschränkt beurteilbaren Präparaten in der ThinPrep®-Technik geringer. Dies entspricht verschiedenen Studien, bei denen zum Teil eine dramatische Qualitätsverbesserung durch die ThinPrep®-Methode erzielt werden konnte. Bolick und Hellman proklamierten eine Reduktion der SBLB-Rate bei den ThinPrep®-Abstrichen von 35% (17), Grace et al. konnten ebenfalls eine erhebliche Präparateverbesserung mit der Dünnschichtmethode feststellen (52).

Bei der Beurteilung, ob sich die Unterschiede auf die verschiedenen Pap-Klassen beziehen, konnte statistisch kein Unterschied festgestellt werden.

4.4.5. Zusammenfassende Beurteilung aller Teilaspekte der Präparatequalität

Nach der Einführung der Dünnschichtzytologie zur Beurteilung von Zellabstrichen der Cervix uteri wurde ein erhebliches Augenmerk auf die durch das neue Verfahren deutlich verbesserte Präparatequalität gerichtet. Auch in dieser Studie war die Untersuchung verschiedener Aspekte von Gütekriterien des standardisierten und nach neuesten Richtlinien entnommenen Materials ein Forschungsgegenstand.

Zugrunde gelegt wurde der Anteil an endozervikalen Zellen, die einwandfreien Präparate der Kategorie "Satisfactory" und die eingeschränkt beurteilbaren Präparate der Kategorie "Satisfactory but limited by". Insgesamt zeigte sich ein im Vergleich zu anderen Studien geringerer Anteil an endozervikalem Zellmaterial, was für eine nicht immer gewährleistete ausreichende Eindringtiefe bei der Abstrichentnahme in den Zervikalkanal spricht. Ursache ist möglicherweise die hohe Empfindlichkeit des Portioepithels des speziellen Patientinnenklientels und die nicht ausreichende Erfahrung der Untersucher, was eine Forderung nach fachlicher Schulung zur Konsequenz hat. Bei den beiden anderen Kategorien ergab sich ein überwiegend hoher Anteil eingeschränkt befriedigender Präparate entsprechend einem geringen Anteil optimaler Präparate. Der Grund hierfür liegt sicherlich in dem überdurchschnittlich großen Volumen an entzündlich verändertem Zellmaterial, was den in unserem Hochrisikoklientel vorherrschenden bakteriellen Vaginosen und den daraus resultierenden Zellveränderungen entspricht.

Bei der statistischen Untersuchung der Übereinstimmungen bzw. Abweichungen zwischen konventionellem und ThinPrep®-Verfahren mittels Chi-Quadrat-Test war bei allen drei Kriterien $p > 0,05$, damit unterschieden sich die Methoden in Bezug auf die Präparatequalität in keinem der Teilbereiche statistisch signifikant voneinander.

Nach diesen Ergebnissen wäre eine bessere Präparatequalität also nicht durch die Einführung einer neueren Technologie zu erzielen, sondern bei den vorliegenden Schwierigkeiten gelte es diese noch zu verbessern. Bereits Belinson et al. hatten das Problem der Schleim- und Blutverunreinigung erkannt und forderten deshalb eine erneute Aufarbeitung eines verunreinigten Präparates, um die "unsatisfactory"-Rate, also die der nicht zu beurteilenden Abstriche von etwa 8% auf 0,15% zu minimieren (11). Eine neue Methode der Aufarbeitung, z.B. durch Blut verunreinigter und damit

schlecht zu begutachtender Abstriche, ist die Behandlung der Präparate mit Essigsäure - vorher unidentifizierte zytologische Auffälligkeiten könnten so entdeckt werden (34).

Eine Möglichkeit der Anhebung der Präparatequalität stellt natürlich die bereits erörterte Verbesserung der Vaginalflora durch eine konsequente Scheidenhygiene dar, da hiermit generell der Anteil an entzündlichen Zellen verringert werden kann.

4.5. Dysplasieverdächtige Befunde in den höheren Pap-Klassen

Die Verteilung der dysplasieverdächtigen Befunde der Pap-Klassen IIID (LSIL und HSIL) und IVa wurde im Kap. 3.4. dargestellt und in Abb. 11 veranschaulicht. Nimmt man die leichten, mittelgradigen und hochgradig veränderten Zellabstriche zusammen, so ergibt sich ein prozentualer Anteil von 9% unter allen 1704 Befunden, wobei der Hauptanteil bei den als leicht eingestuften Verdachtsdiagnosen mit 7,6% aller Abstriche liegt. Sie machen auch unter allen dysplasieverdächtigen Befunden insgesamt einen Anteil von fast 85% aus, mittelgradige etwa 10% und schwere Zellveränderungen ca. 5%.

Abgesehen von der Tatsache, dass es sich um die doppelte Anzahl an Befunden als untersuchter Frauen handelt, da ja jeweils zwei Abstriche pro Frau entnommen worden sind, gibt die Größenordnung der auffälligen Befunde doch einen Überblick über das Dysplasieverdachtsrisiko des Patientinnenkollektivs, da die Beurteilung der Präparate wie bereits erwähnt geblindet vorgenommen wurde.

Schwierig zu schätzen ist das Verhältnis der dysplasieverdächtigen Befunde im Vergleich zur Normalbevölkerung, da in der Regel Prävalenzen und Inzidenzen bereits manifester Karzinome erfasst werden, präinvasive Läsionen oder mildere Vorstufen werden in Krebsregistern nicht bedacht.

In einer Studie von Mak et al. wurden Zervixabstriche von belgischen Prostituierten mit denen einer Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung verglichen (78). Bei den Prostituierten fanden sich 15,6% leichte und 2,9% schwere Dysplasien im Gegensatz zu

7,57% leichte und 1,35% schwere (mittelgradige und schwere zusammengerechnet) bei unserem Klientel. Bei den Belgierinnen ist die Rate präinvasiver Läsionen deutlich höher, vergleicht man unsere Zahlen allerdings mit denen der belgischen Kontrollgruppe (2,9% leichte und 0,6% schwere Dysplasien), so zeigt sich bei unseren Patientinnen auch ein deutlich vermehrtes Auftreten präinvasiver Läsionen der Zervix. Dies gibt jedoch nur einen Überblick über die etwaige Größenordnung wieder, zum einen, weil die Zahlen auf Grund eingangs erwähnter Problematik nur geschätzt werden können, zum anderen, weil dieser Themenbereich nicht Hauptgegenstand der Studie war und somit keine nähere Untersuchung erfolgte, dies beinhaltet auch bei den leichten und mittelgradigen Veränderungen die Verifizierung durch histologische Abklärung.

Unterstützend zu der Forderung Maks muss allerdings gesagt werden, dass ein vermehrtes Augenmerk auf diese Hochrisikogruppe Frauen gelegt werden muss, was die Durchführung von Vorsorgeprogrammen innerhalb eines nicht zu langen Zeitintervalls angeht und zwar unabhängig vom Alter der Frau, denn viele Frauen sind bei Eintritt in die kommerzielle Sexarbeit noch sehr jung, haben entsprechend viele berufliche und private sexuelle Kontakte und erwerben relativ früh zervikale intraepitheliale Läsionen, die es frühzeitig zu entdecken gilt.

4.6. Die diagnostische Aussagefähigkeit von konventionellem und ThinPrep® Pap Test im direkten Vergleich

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war der Vergleich der diagnostischen Aussagekraft zwischen konventioneller Zervixzytologie und Dünnschichtzytologie, hier untersucht bei einem Risikokollektiv von Prostituierten. Zur Anwendung kam der von der Firma Cytyc® (Cytyc® Corporation, Boxborough, MA) auf den Markt gebrachte und im Mai 1996 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassene ThinPrep® Pap Test.

Seit Einführung der Dünnschichtzytologie gab es zahlreiche Studien, die das neue Verfahren als lange überfälligen, hochwertigen Ersatz des seit vielen Jahren etablierten Papanicolaou-Abstriches propagierten, da es eine wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung präinvasiver Läsionen der Zervix aufweise, so die Befürworter. Es gab aber auch viele Studien, die der neuen Technologie eher zurückhaltend gegenüber standen und keinen wesentlichen Vorteil in der diagnostischen Aussagefähigkeit der Dünnschichtzytologie gegenüber der altbewährten Technik sahen, dafür aber die wesentlich höheren Kosten kritisierten.

In diesem Kapitel sollen die eigenen Ergebnisse dargestellt und mit einigen neueren Studien zu diesem Thema verglichen werden.

Nachdem zunächst die Erhebung der Gesamtzahl der Befunde und deren Einordnung in die jeweiligen Diagnoseklassen nach der Münchener Nomenklatur II erfolgt war, um einen generellen Überblick über die Verteilung zwischen Pap I bis IVa zu erhalten (s. Abb. 12 und 13), erfolgte die Anlage einer Kreuztabelle mit den Befunden der jeweiligen Abstrichpaare (Tab. 8 und 9).

Hierdurch wird ein direkter Vergleich der beiden Verfahren miteinander möglich, da man ersehen kann, bei welchen Patientinnen gleiche bzw. unterschiedliche Befunde durch das konventionelle bzw. ThinPrep®-Verfahren erhoben wurden. Diese Erhebung lässt Rückschlüsse auf die klinische Bedeutung unterschiedlicher Befunde beider Techniken für jede einzelne Patientin zu, sofern sie sich relevant voneinander

unterscheiden. Das war dann der Fall, wenn durch ein Verfahren ein höherer Pap-Befund erhoben wurde als mit dem jeweils anderen. Die klinische Relevanz einzelner Beispiele wird noch einmal gesondert im nachfolgenden Kapitel (4.6.1.) erörtert.

Sieht man von den Unterschieden in den Normalbefunden ab, die für die einzelne Patientin von geringer Bedeutung sind, ergaben sich bei den insgesamt 852 Frauen 30 relevante Fälle, bei denen die Abstriche in der ThinPrep®-Technik als höhergradig eingestuft wurden und 25 Fälle, bei denen es umgekehrt war.

Für die Beurteilung der Übereinstimmung zwischen den Verfahren wurde der Simple Kappa und der Weighted Kappa errechnet. Der erstere ergab 0,69 und der entscheidende Weighted Kappa ergab einen Wert von 0,78, was einer exzellenten statistischen Übereinstimmung in der diagnostischen Aussagefähigkeit zwischen konventioneller und ThinPrep®-Technik in dieser Studie entsprach.

Somit konnte in dieser Studie kein Beweis für eine Überlegenheit der diagnostischen Aussagekraft der Dünnschichtzytologie gegenüber dem konventionellen Pap-Abstrich erbracht werden.

Coste et al. konnten ebenfalls in einer Querschnittsstudie keine verbesserten Ergebnisse durch die Dünnschichtzytologie erkennen, die Autoren hielten sie sogar für weniger verlässlich als das konventionelle Verfahren (31). Weitere Forscher konnten auch keinen Beweis für die Überlegenheit der Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Technik in Bezug auf die diagnostische Aussagefähigkeit finden, konstatierten aber teilweise eine bessere Präparatequalität bei der neuen Methode (14, 26, 59).

Obwegeser und Brack erkannten in ihrer Untersuchung gleichsam keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Methoden und forderten eine Optimierung der Entnahmetechnik, woraus ihrer Meinung nach eine Verbesserung der Präparatequalität resultiere und somit eine verbesserte Aufdeckungsrate zervikaler Dysplasien gewährleistet werde (98).

2003 forderte die Deutsche Gesellschaft für Zytologie ihre Mitglieder auf, der flüssigkeitsgestützten Zytologie gegenüber kritisch zu urteilen, da es bisher keine eindeutig evidenten Vorteile dieses Verfahrens gegenüber der konventionellen Zytologie gebe (41).

Eines der immer wieder geäußerten Bedenken ist das mitunter fragwürdige Studiendesign. So beanstandeten Hartmann et al. die oft mangelnden Referenzstandards mancher Publikationen und die fehlende Aussage zur Kosteneffektivität der neuen Technologie (54). Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass viele Studien durch die Herstellerfirmen unterstützt und teilfinanziert werden und damit an deren Objektivität gezweifelt werden muss (89).

Eine neue Metaanalyse von Davey et al., in der 147 Studien analysiert wurden, auf Grund verschiedener Mängel der Studienqualität aber letztlich nur 56 in die Untersuchung einfließen, stützt die Position der Kritiker, welche die Überlegenheit der neuen Methode in Zweifel ziehen. Im Endeffekt konnte in allen Studien kein Beweis erbracht werden, dass die Dünnschichtzytologie den Anteil der unbrauchbaren Präparate reduzieren konnte oder dass sie der konventionellen Methode in der Aufdeckung höhergradiger Zervixläsionen überlegen war. Weitere hochqualitative Studien wurden daher gefordert (35).

Eines der Hauptargumente der Befürworter der flüssigkeitsbasierten Zytologie ist die höhere Aufdeckungsrate zervikaler intraepithelialer Neoplasien auf Grund der verbesserten Sensitivität des Verfahrens und des geringeren Anteils an unbefriedigend auszuwertenden Präparaten (12, 77, 87). Neuere Studien bestätigen diese Auffassung der Optimierung des Zellmaterials und der damit erheblich verbesserten Bedingungen für den Zytologen, was letztendlich zu klareren Diagnosen führen soll (117). Nach Auffassung von Cremer et al. benötigt der untersuchende Zytologe nur eine kurze Anlernzeit, um die Präparate in Dünnschichttechnik exakt auswerten zu können (33). Einige Autoren konnten eine sehr gute Korrelation zwischen dem Abstrich und einer Kontrollbiopsie nachweisen, was zum Beispiel Pan et al. als geeignetes Instrument für ein Massen-Screening in einer Region Chinas mit hoher Zervixkarzinominzidenz

hielten, auch im Hinblick auf die Möglichkeit einer gleichzeitigen HPV-Testung (102). Histologische Bestätigung der erhöhten Aufdeckungsrate von ThinPrep® gegenüber dem konventionellen Verfahren und nicht etwa eine Vermehrung falsch positiver Ergebnisse fanden auch Hatch et al. in einer Multicenterstudie (55). Einen weiteren Vorteil des Dünnschichtverfahrens sahen Negri et al. in der Reduktion von unklaren Zellabstrichen (ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance) (92). In einer Metaanalyse von Klinkhamer et al. wurde dies ebenfalls vermutet, weitere Untersuchungen zur Kosten-Nutzeneffektivität der flüssigkeitsbasierten Verfahren jedoch gefordert (70).

Zahlreiche weitere Studien wurden in den letzten Jahren zum Thema pro oder kontra ThinPrep® bzw. Dünnschichtzytologie erhoben, wobei zu bemerken ist, dass die Kritiker eher aus dem deutschsprachigen Raum kommen, während in angloamerikanischen Ländern das neue Verfahren schon fast den konventionellen Papanicolaou-Test ersetzt hat, was sicher auch auf der Tatsache beruht, dass in den USA, England und Schottland Entscheidungsträger von Krankenversicherungen von der verbesserten Aufdeckungsrate an Krebsvorstufen, der besseren Qualität und der Möglichkeit an Zusatzuntersuchungen überzeugt wurden, die Finanzierung war somit gesichert. Im kontinentalen Europa hingegen sind die Gesundheitssysteme wesentlich restriktiver und mit Recht kritischer, was die öffentliche Finanzierung dieses erheblich kostenaufwändigeren Verfahrens angeht, solange eine noch derart kontroverse Diskussion über die Dünnschichttechnik geführt wird (99).

4.6.1. Klinische Relevanz einzelner Beispiele

Im direkten Vergleich der Abstrichergebnisse der untersuchte 852 Patientinnen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem konventionellen und dem ThinPrep®-Verfahren im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft aufgezeigt werden. Dennoch soll in diesem Kapitel auf einige Fälle eingegangen werden, bei denen sich aus einem differenten Ergebnis klinische Folgen hätten entwickeln können. Bedacht werden muss bei diesen Überlegungen auch die bereits erwähnte Struktur des Patientinnenklientels, bei dem regelmäßige ärztliche Konsultationen eher die Ausnahme als die Regel darstellen und somit die Mitteilung z.B. eines unauffälligen Befundes eine Kontrolle wegen der mangelnden Compliance für die nächsten Jahre überflüssig erscheinen lässt.

Von eher geringer klinischer Bedeutung ist eine Unterschätzung in der Kategorie Pap II. Bei 16 Präparaten hatte der konventionelle Test einen Pap II entdeckt, der ThinPrep® hingegen einen Pap IIk. Bei 18 Präparaten wurde im konventionellen Verfahren der Befund Pap II und mit der Dünnschichtmethode Pap IIk erhoben. Hier schien mit einer Technik jeweils ein vermehrt entzündliches Zellbild vorzuliegen als mit der anderen. Obwohl die Pap IIk Befunde kontrollbedürftig sind, liegen noch keine dysplasieverdächtigen Befunde vor.

Von wesentlich wichtigerer Bedeutung fallen hingegen Fehltriteile in den Dysplasiekategorien IIID aus. Hier wurden im konventionellen Verfahren 14 Präparate niedriger eingestuft als IIID und im ThinPrep®-Test 6 Präparate. Es liegen jedoch bereits leicht- oder mittelgradige Zellveränderungen vor, eine kurzfristige Kontrolle oder eine Kolposkopie oder chirurgische Intervention wären unerlässlich, um den genauen Grad der CIN zu ermitteln und evtl. eine Therapie einzuleiten. Hier bestünde bei mangelnder Zuverlässigkeit der Patientin bei einer unauffälligen Ergebnismitteilung nach Durchführung des jeweils befundgünstigeren der beiden Verfahren das Risiko, dass sich ein invasiver Prozess entwickelt, der ggf. hätte verhindert werden können.

Es gab nur einen Fall, bei dem der ThinPrep®-Test lediglich den Befund Pap IIID ergeben hat und das konventionelle Verfahren Pap IVa. Dies könnte für die Patientin

von erheblicher klinischer Bedeutung sein, denn hätte sie nur einen ThinPrep®-Abstrich erhalten, wäre vermutlich abgewartet worden, ein zeitlicher Verzug der erforderlichen Diagnostik wäre unvermeidlich gewesen. Bei der Durchführung eines konventionellen Abstriches hätte eine schwere Dysplasie nicht ausgeschlossen werden können und eine kolposkopische und histologische Abklärung wären unverzüglich eingeleitet worden. Dieser Einzelfall bedeutet eine unglückliche Konstellation, fällt aber rein statistisch bei der Gesamtzahl der Befundübereinstimmungen natürlich nicht ins Gewicht, er sollte dennoch nicht unerwähnt bleiben.

4.7. Der Kosten-Nutzen-Aspekt

Unangefochten ist die Tatsache, dass die Kosten der Dünnschichtzytologie um ein vielfaches höher liegen als die des konventionellen Verfahrens. In Amerika werden die Kosten für einen ThinPrep®-Abstrich mit bis zu 30 US-Dollar angegeben (21), etwa das 40-fache eines konventionellen Abstriches. In Deutschland wird das neue Verfahren von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen und wird in den Praxen als IGeL-Leistung (Individuelle Gesundheitsleistung) angeboten. In der Regel muss die Patientin dann ca. 50 Euro selbst entrichten, wobei darauf jeweils zur Hälfte Laborkosten und Arzthonorar angerechnet werden.

Eine Frage, die immer wieder aufgeworfen wird, ist die Verlängerung der Screeningintervalle zur relativen Kostenreduktion, die in Deutschland mit einem Jahr im internationalen Vergleich recht kurz sind, wenn man davon ausgeht, dass von einer leichten Dysplasie bis zur Manifestation eines Zervixkarzinoms etwa 16 Jahre vergehen (18). Brown und Garber fordern, auch um die neuen Verfahren kosteneffektiver zu gestalten, längere Untersuchungsintervalle, so wie z.B. in Italien, Belgien und Schweden (3 Jahre), Frankreich (3,5 Jahre) und Großbritannien (5 Jahre). Eine Forderung, die ebenso von anderen Autoren unterstützt wird (129), auch wenn man davon überzeugt ist, dass diese Methode eine größere Sensitivität besitzt (84). Diese Überlegungen beziehen sich aber in erster Linie auf ein durchschnittliches Patientinnenklientel, welches regelmäßig die Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nimmt und können keinesfalls auf das in dieser Studie untersuchte Klientel angewandt

werden, da diese Frauen, wie bereits erwähnt, häufig den Wohnort wechseln und somit eine Vorsorge sowieso nicht regelmäßig in Anspruch nehmen. Sawaya et al. halten die Ausdehnung der Vorsorgeintervalle auch bei Frauen, die kein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko haben, für riskant, ihrer Studie zufolge würde eine Erweiterung auf nur drei Jahre das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, nahezu verdoppeln (116).

Interessanter scheint da der Aspekt der vielseitigen Verwendbarkeit eines Dünnschichtpräparates. Eine Möglichkeit der Weiterverwendung eines ThinPrep®-Präparates liegt in der Testung auf das Humane Papillomavirus (HPV) mittels der Hybrid Capture II Technik, auch reproduzierbar nach längerer Lagerung der Präparate (93). Hier liegt manchen Autoren zufolge ein großes Potential zur Eruiierung der Hochrisikotypen des Virus und damit zur frühzeitigen Risikoabschätzung für zervikale Neoplasien (13, 107).

Für die Patienten einer Klinik oder Praxis für STD (sexual transmitted diseases) oder eben für Klientinnen von Gesundheitsämtern ist die Möglichkeit der Untersuchung auf sexuell übertragbare Erreger mittels eines flüssigkeitsbasierten zytologischen Präparates ein interessanter Aspekt. So entdeckten Hopwood et al. die ThinPrep®-Präparate als potentielle Plattform für ein Chlamydien-Screening (57), auch die Arbeitsgruppe um Bianchi fand in der PreservCyt®-Lösung ein geeignetes Medium zur Identifikation von Chlamydia trachomatis (15). Auch kann der Nachweis von Neisseria gonorrhoeae durch PCR (Polymerase Chain Reaction) oder LCR (Ligase Chain Reaction) aus ThinPrep®-Präparaten gelingen (50). Fiel-Gan et al. beschrieben bereits 1999 die Isolation von Herpes simplex Viren aus dem ThinPrep®-Medium (47).

Weitere, noch zu erwähnende, Möglichkeiten der zusätzlichen Verwendung von Dünnschichtpräparaten ist die immunzytochemische und die Molekulardiagnostik (106, 137), einen zusätzlichen Vorteil bietet hier auch die längere Haltbarkeit der Präparate als die der konventionellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dünnschichtzytologie ungleich höhere Kosten verursacht als der konventionelle Zervixabstrich. Unter bestimmten Voraussetzungen ist es jedoch durchaus gerechtfertigt, das neue Verfahren vorzuziehen, nämlich dann, wenn deutlich längere Screeningintervalle vorgesehen werden, wie es in vielen Ländern bereits üblich ist. Allerdings sollte die Präzision der Methode unangefochten sein und die Rate falsch negativer Ergebnisse quasi gleich null sein, damit etwa bei einem Intervall von 3 bis 5 Jahren nicht schon vorhandene präinvasive Läsionen der Zervix in manifeste Karzinome übergehen können. Außerdem dient der Besuch beim Gynäkologen schließlich nicht nur der Zervixkarzinomvorsorge, sondern schließt auch die gesamte körperliche Untersuchung inklusive der Mammakarzinomvorsorge ein, das Risiko der Vernachlässigung dieser wichtigen Faktoren von seiten der Patientinnen wäre fatal.

Einen weiteren Vorteil bietet die multiple Verwendung und die lange Haltbarkeit der PreservCyt®-Lösung wie oben erwähnt. Für das in dieser Studie beschriebene Patientinnenkollektiv wäre die Untersuchung auf verschiedenste sexuell übertragbare Erreger einschließlich HPV mit einem einzigen Abstrich natürlich optimal, es stellt sich nur die Frage, ob die Kosten für die Zervixzytologie die Folgeuntersuchungen mit einbezieht. Da es sich um aufwändige Untersuchungen wie PCR oder LCR handelt, ist dies kaum anzunehmen und daher für eine sowieso schon sozial und finanziell sehr schwach gestellte Minderheit mit großer Wahrscheinlichkeit nicht tragbar. Cochand-Priollet et al. haben in einer großen Studie das konventionelle mit dem ThinPrep®-Verfahren unter Einbeziehung eines Hochrisikokollektivs auch unter dem Kosten-Nutzen-Aspekt miteinander verglichen. Sie sind zu dem Schluss gelangt, dass der konventionelle Pap-Abstrich nicht nur gleiche oder sogar bessere Sensitivität und Spezifität gegenüber dem ThinPrep® Pap-Test aufwies, sondern die erheblichen Mehrkosten des neuen Verfahrens auch unter dem Aspekt der zusätzlichen HPV-Analyse in keiner Weise durch soziale Sicherungssysteme gedeckt werden könnten (27).

Festzustellen bleibt, dass die deutlich teurere Dünnschichtzytologie für sozial schwach gestellte Risikogruppen finanziell nicht tragbar wäre, obwohl sie gerade hier vor allen Dingen durch ihre verschiedensten Anwendungsmöglichkeiten eine medizinische Bereicherung darstellen könnte.

4.8. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Dissertation wurde ein Risikokollektiv von 852 Prostituierten untersucht. Es handelte sich meist um junge Frauen, der überwiegende Anteil bestand aus Migrantinnen aus etwa 35 verschiedenen Ländern. Mit vielen von ihnen war eine sprachliche Verständigung nur schwer oder gar nicht möglich, die meisten verfügten über keinen Krankenversicherungsschutz, ein Teil besaß keinen legalen Aufenthaltsstatus in Deutschland, soweit unter Wahrung der Anonymität der Frauen eruierbar ist.

Das sexuelle Risikoverhalten von Frauen, die der kommerziellen Sexarbeit nachgehen, variiert enorm und hängt eng mit der durchgeführten Art der Tätigkeit sowie mit den jeweiligen privaten Kontakten zusammen (53).

Generell zeigt sich bei Frauen, die der Prostitution nachgehen, eine signifikant erhöhte Frequenz von präinvasiven Läsionen der Zervix und der vermehrte Nachweis von HPV-Hochrisikotypen (78). Diese Tendenz konnte in der vorliegende Untersuchung ebenfalls bestätigt werden.

Das Hauptanliegen dieser Studie war ein Vergleich der Dünnschichtzytologie - hier der ThinPrep® Pap-Test der Firma Cytyc® - mit dem konventionellen Abstrich.

Es konnte bei den einzelnen untersuchten Merkmalen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren nachgewiesen werden.

Immer wieder kontrovers diskutiert werden die Vorteile der flüssigkeitsgestützten Zervixzytologie gegenüber der konventionellen Technik bezüglich der besseren Qualität des ersteren Verfahrens und der vermehrten diagnostischen Aussagekraft durch höhere Sensitivität und Spezifität.

In dieser Studie wurden bei den drei beleuchteten Qualitätskriterien (Präsenz endozervikaler Zellen, Merkmal "Satisfactory", Merkmal "Satisfactory but limited by")

kein signifikanter Unterschied zwischen den Techniken erkannt. Die allgemeine Erhebungsrate endozervikaler Zellen war zumindest bei zwei von den drei Untersuchern im Vergleich zu anderen Studien eher gering, hier muss ein Schulungsbedarf zu Verbesserung der Abstrichtechnik konstatiert werden. Trotz Split-sampling-Methode, die vielfach mit einem Verlust endozervikalen Materials beschrieben wird, konnte kein ungünstiges Outcome für den ThinPrep®-Test festgestellt werden, so dass ggf. die Kritik an dieser Methode überbewertet scheint.

Bei den beiden anderen Gütekriterien muss eingeräumt werden, dass die allgemeine Qualität der Abstriche nicht sehr hoch war, vermutlich zurückzuführen auf die enorme Anzahl von Entzündungszellen bei diesem speziellen Patientinnenkollektiv. Eine signifikante Diskrepanz zwischen den Techniken konnte jedoch auch hier nicht eruiert werden.

Bezüglich der Aufdeckungsrate präinvasiver Läsionen zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen Vorteil für die Dünnschichtzytologie, der direkte Vergleich der diagnostischen Aussagefähigkeit ergab eine exzellente statistische Übereinstimmung zwischen den beiden Techniken.

Ein weiteres Augenmerk wurde in dieser Studie auf den Zusammenhang zwischen der intravaginalen Bakterienflora und dem Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien gerichtet.

Bei etwa zwei Drittel der Frauen ist eine pathologische Vaginalflora festgestellt worden, nur bei den Frauen mit Pap I überwog die gesunde Laktobazillenflora. Dies spricht für einen protektiven Effekt der Milchsäurebakterien nicht nur gegen andere, sexuell übertragbare Erreger, sondern auch gegen dysplastische Veränderungen der Zervix. Unter diesem Gesichtspunkt sollte auch im Rahmen der STD-Sprechstunden der Gesundheitsämter ein besonderes Gewicht auf die konsequente Aufklärung und Unterstützung zur Scheidenhygiene der Klientinnen, vor allen Dingen im Hinblick auf die desaströsen Folgen der intravaginalen Duschen, gelegt werden.

Des Weiteren zeigte sich auch unter dem Aspekt der Erkennung mikrobieller Bestandteile bei den Abstrichen kein signifikanter Unterschied zwischen konventionellem und ThinPrep®-Verfahren.

Auch wenn in dieser Arbeit keine nennenswerte Verbesserung des Zervixscreenings durch die Dünnschichtzytologie konstatiert werden konnte, so könnten zukünftige Studien doch ein vermehrtes Augenmerk auf die Bedürfnisse dieses speziellen Hochrisikoklientels richten. Das flüssigkeitsbasierte Verfahren zur Zervixzytologie bietet schließlich zahlreiche Optionen für weiterführende Diagnostik an, die diesen Patientinnen zugute kommen könnten. So haben Budge et al. eine niedrighschwellige Methode zur Aufdeckung zervikaler Abnormalitäten mittels Tamponabstrich untersucht, welche zwar eine relativ geringe Sensitivität besaß, von Frauen aus sozialen Randgruppen aber gut akzeptiert wurde (22).

Einen weiteren Aspekt der Nutzung der Dünnschichtzytologie bieten die weitreichenden zusätzlichen Untersuchungsmöglichkeiten auf sexuell übertragbare Infektionen. Hier müsste die Chance evaluiert werden, das zusätzliche Potential des neuen Verfahrens kostengünstiger zu gestalten und damit den Frauen zugänglich zu machen, die ein hohes Risiko haben, sich zu infizieren und diese Infektionen an nachfolgende Kunden weiterzugeben. Damit können Infektionsketten unterbrochen werden, die letztlich auch die privaten Partnerinnen von Freiern betreffen, denn auch sie haben dadurch ein erhöhtes Risiko für das Zervixkarzinom (24). Eine regelmäßige Gebärmutterhalskrebsvorsorge sollte in Screeningprogrammen für Frauen mit einem erhöhten Infektionsrisiko selbstverständlich integriert werden, und zwar unabhängig von deren Alter (68). Die seit kurzem verfügbare Impfung gegen die HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 wäre ebenfalls ein protektiver Ansatz zur Prävention gegen das Zervixkarzinom, ist jedoch mit den damit verbundenen Gesamtkosten von ca. 450 Euro für dieses Patientinnenklientel in der Regel nicht zu finanzieren.

Es sollte ein zukünftiges Anliegen sein, Frauen, die in der Prostitution arbeiten, verbesserten Zugang zu privaten, aber vor allen Dingen auch zu öffentlichen Gesundheitseinrichtungen zu ermöglichen. Forcierte Präventionsstrategien sind erforderlich, um das Wissen der Frauen um sexuell übertragbare Infektionen und deren

Vermeidung, zum Beispiel durch eine erhöhte Frequenz von Kondombenutzung, zu verbessern (6, 7, 88, 134).

Schließlich ist auch die Politik gefordert, um die gewerbliche Sexarbeit in einen legalen Status zu heben, wie es auch in einigen Ländern Europas noch immer nicht Praxis ist. Damit könnten Gewalt und sozialer Abstieg vermieden werden, die Frauen hätten Anspruch auf eine reguläre ärztliche Versorgung (51).

Es sei noch zu erwähnen, dass die Prostitution letztendlich eine Branche und einen Wirtschaftsfaktor mit einem beträchtlichen Anteil am Bruttosozialprodukt darstellt. In Deutschland arbeiten etwa 400.000 kommerzielle Sexarbeiterinnen. Etwa 1,2 Millionen Männer nehmen täglich die sexuellen Dienstleistungen von Prostituierten in Anspruch. Nimmt man an, dass an einem Tag rund 60.000 Prostituierte ihre Dienste anbieten und dabei im Schnitt zwischen 150 und 300 Euro einnehmen (wobei den Frauen selber durch enorme Zimmermieten und Abgaben an ihre Zuhälter nur ein Bruchteil dieses Geldes zur Verfügung steht), ergibt sich ein Tagesumsatz von rund 15 Millionen Euro. Aufs Jahr umgerechnet liegt die Summe bei knapp 5,5 Milliarden Euro. Dies entspricht dem Umsatz von Konzernen wie Nixdorf, AEG oder Tchibo (112).

Abschließend betrachtet sind weitere Studien erforderlich, um die sexuelle Gesundheit von Prostituierten, ihrer Kunden und deren Partnerinnen zu fördern und letztlich einen Teil dazu beizutragen, die Prävalenz des Zervixkarzinoms zu senken.

5. Literaturverzeichnis

1. Acladious NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H (2002). Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *International Journal of Cancer* VOL. 98 (3): 435-9.
2. Aslim B, Kilic E (2006). Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women. *Japanese journal of infectious diseases* 59(4): 249-53.
3. Atassi F, Brassart D, Grob P, Servin AL (2006). In vitro antibacterial activity of *Lactobacillus helveticus* strain KS300 against diarrhoeagenic, uropathogenic and vaginosis-associated bacteria. *Journal of applied microbiology* 101(3): 647-54.
4. Baay M, Verhoeven V, Wouters K, Lardon F, van Damme P, Avonts D, van Marck E, van Royen P, Vermorken JB (2004). The prevalence of the human papilloma virus in cervix and vagina in low-risk and high-risk populations. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36(6-7): 456-9.
5. Bahr GF, Bibbo M, Oehme M, Puls JH, Reale FR, Wied GL (1978). An automated device for the production of the cell preparations suitable for automatic assessment. *Acta Cytologica* 22(4): 243-9.
6. Baker LM, Case P, Policicchio DL (2003). General health problems of inner-city sex workers: a pilot study. *Journal of the Medical Library Association* 91(1): 67-71.
7. Baltazar Reyes MC, Rivera L, Cruz Valdez A, Hernandez Giron CA (2005). Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among female commercial sex workers in Cuautla, Morelos. *Ginecologia y obstetricia de Mexico* 73(1): 36-47.
8. Barcelos AC, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF (2006). Atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct. *Tumori* 92(3): 213-8.

9. Basuki E, Wolffers I, Devillé W, Erlaini N, Luhpuri D, Hargono R, Maskuri N, Suesen N, van Beelen N (2002). Reasons for not using condoms among female sex workers in Indonesia. *AIDS education and prevention: official publication of the International Society for AIDS education* 14(2): 102-16.
10. Becker N, Altenburg HP, Stegmaier C, Ziegler H (2006). Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.
11. Belinson JL, Pan QJ, Biscotti C, Wu LY, Pretorius RG, Li L, Elson P, Rong SD, Zhang WH, Qiao YL (2002). Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples. *Acta cytologica* 46(3): 470-4.
12. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, Barrasso R (2001). Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta cytologica* 45(4): 519-24.
13. Bergeron C, Cas F, Fagnani F, Didaiiller-Lambert F, Poveda JD (2006). Human papillomavirus testing with a liquid-based system: feasibility and comparison with reference diagnoses. *Acta cytologica* 50(1): 16-22.
14. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B (2001). Liquid-based cervical cytology smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *American Journal of obstetrics and gynecology* 185(2): 308-17.
15. Bianchi A, Moret F, Desrues JM, Champenois T, Dervaux Y, Desvouas O, Oursin A, Quinzat D, Dachez R, Bathelier C, Ronsin C (2002). PreservCyt transport medium used for the ThinPrep Pap test is a suitable medium for detection of *Chlamydia trachomatis* by the COBAS AmpliCor CT/NG test: results of a preliminary study and future implications. *Journal of clinical microbiology* 40(5): 1749-54.
16. Bishop JW, Marshall CJ, Bentz JS (2000). New technologies in gynecologic cytology. *Journal of Reproductive Medicine* 45(9): 701-19.

17. Bolick DR, Hellman DJ (1998). Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta cytologica* 42(1): 209-13.
18. Bos AB, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, van Marle ME, Habbema JD, Lynge E (1997). Non-progression of cervical intraepithelial neoplasia estimated from population-screening data. *British journal of cancer* 75(1): 124-30.
19. Bos AB, van Ballegooijen M, Elske von den Akker-van Marle M, Hanselaar AG, van Oortmarssen GJ, Habbema JD (2001). Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *American Journal of clinical pathology* 115(6): 851-5.
20. Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, Hay PE, Pollock JW, Steer PJ, Smith JR (2003). Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *International Journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 13(2): 159-63.
21. Brown AD, Garber AM (1999). Cost-effectiveness of three methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 281(4): 347-53.
22. Budge M, Halford J, Haran M, Mein J, Wright G (2005). Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology* 45(3): 215-9.
23. Castellsagué X, Munoz N (2003). Chapter 3: Cofactors in human papilloma virus carcinogenesis: Role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *Journal of National Cancer Institute Monographs* 31: 20-8.
24. Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N (2003). The male role in cervical cancer. *Salud publica de Mexico* 45(3): S345-53.
25. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME, Burk RD, Rodriguez AC, Alfaro M, Hutchinson ML, Morales

- J, Schiffman M (2001). An association of cervical inflammation with high-grade cervicalneoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 10(10): 1021-7.
26. Chacho MS, Mattie ME, Schwatz PE (2003). Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: a comparison. *Cancer* 99(3): 135-40.
27. Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Galès C, Zioli M, Molinié V, Petitjean A, Dosda A, Merea E, Biaggi A, Gouget I, Arkwright S, Vasher-Lavenu MC, Vielh P, Coste J (2005). Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology. *Diagnostic cytopathology* 33(5): 338-43.
28. Cohan D, Lutnick A, Davidson P, Cloniger C, Herlyn A, Breyer J, Cobaugh C, Wilson D, Klausner J (2006). *Sex worker health: San Francisco Style. Sexually transmitted infections* 82: 418-422.
29. Condell JL, Mahood LK, Grzybicki DM, Sturgis CD, Raab SS (2002). Papanicolaou tests diagnosed as atypical by a cytotechnologist and downgraded to benign by a pathologist: a measure of laboratory quality. *American Journal of Clinical Pathology* 117(4): 534-40.
30. Cordes, Anke. Vergleich der konventionellen Exfoliativzytologie mit der Dünnschichtzytologie. URN: urn:nbn:de:hbz:6-62679591525. URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:6-62679591525>.
31. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P (2003). Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ (Clinical research ed.)* 326(7392): 733.

32. Cottrell BH (2003). Vaginal douching. *Journal of obstetric, gynecologic and neonatal nursing* 32(1): 12-8.
33. Cremer M, de LasCasas L, Kurtycz DF, Schink J (2006). Liquid-based cytologic specimen studies to screen for cervical dysplasia in rural El Salvador. *International Journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 90(2): 167-70.
34. Dalton P, MacDonald S, Boerner S (2006). Acetic acid recovery of gynecologic liquid-based samples of apparent low squamous cellularity. *Acta cytologica* 50(2): 136-40.
35. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM (2006). Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 367(9505): 122-32.
36. Day SJ, Deszo EL, Freund GG (2002). Dual sampling of the endocervix and its impact on AutoCyte Prep endocervical adequacy. *American Journal of clinical pathology* 118(1): 41-6.
37. Delvaux T, Crabbé F, Seng S, Laga M (2003). The need for family planning and safe abortion services among women sex workers seeking STI care in Cambodia. *Reproductive health matters* 11(21): 88-95.
38. Depuydt CE, Benoy IH, Bailleul EJ, Vandepitte J, Vereecken AJ, Bogers JJ (2006). Improved endocervical sampling and HPV viral load detection by Cervex-Brush Combi. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology* 17(6): 374-81.
39. de Sanjosé S, Bosch FX, Munoz N, Shah K (1997). Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Scientific Publications*: 309-17.
40. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (GMDS), Deutsche Arbeitsgemeinschaft

- Epidemiologie (DAE) (2002). Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Fragenkatalog mit dem Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss „Prävention“. 1-8.
41. Deutsche Gesellschaft für Zytologie (2003). Stellungnahme zum Einsatz der Dünnschicht-Zytologie.
42. Elias A, Linthorst G, Bekker B, Vooijs PG (1983). The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. *Acta cytologica* 27(3): 225-9.
43. Elmore-Meegan M, Conroy RM, Agala CB (2004). Sex workers in Kenya, numbers of clients and associated risks: an exploratory survey. *Reproductive health matters* 12(23): 50-7.
44. Engel J, Schubert-Fritschle G (2004). *Epidemiologie des Zervixkarzinoms*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
45. Ferlay J, Pisani P, Parkin DM (2001) *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide*. Lyon, IARCpress.
46. Ferris DG, Heidemann NL, Litaker MS, Crosby JH, Macfee MS (2000). The efficacy of liquid-based cervical cytology using direct-to-vial sample collection. *The journal of family practice* 49(11): 1005-11.
47. Fiel-Gan MD, Villamil CF, Mandavilli SR, Ludwig ME, Tsongalis GJ (1999). Rapid detection of HSV from cytologic specimens collected into ThinPrep fixative. *Acta cytologica* 43(6): 1034-8.
48. Georgijevic A, Cjukic-Ivancevic S, Bujko M (1999). Bacterial vaginosis: Epidemiology and risk factors. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 128(1-2): 29-33.
49. Germain M, Heaton R, Erickson D, Henry M, Nash J, O'Connor D (1994). A comparison of the three most common Papanicolaou smear collection techniques. *Obstetrics and Gynecology* 84(2): 168-73.

50. Ghanem KG, Koumans EH, Johnson RE, Sawyer MK, Papp JR, Unger ER, Black CM, Markowitz LE (2006). Effect of specimen order on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae test performance and adequacy of Papanicolaou smear. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 19(1): 23-30.
51. Goodyear M, Cusick L (2007). Protection of sex workers. *British Medical Journal* 334: 52-53.
52. Grace A, McBrearty P, Troost S, Thornhill M, Kay E, Leader M (2002). Comparative study: conventional cervical and ThinPrep paptests in a routine clinical setting. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology* 13(4): 200-5.
53. Harcourt C, Donovan B (2005). The many faces of sex work. *Sexually transmitted infections* 81: 201-206.
54. Hartmann KE, Nanda K, Hall S, Myers E (2001). Technologic advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? *Obstetrical & gynecological survey* 56(12): 765-74.
55. Hatch KD, Sheets E, Kennedy A, Ferris DG, Darragh T, Twiggs L (2005). Multicenter direct to vial evaluation of a liquid-based pap test. *Journal of lower genital tract disease* 8(4): 308-12.
56. Henry JA, Wadehra V (1996). Influence of smear quality on the rate of detecting significant cervical cytologic abnormalities. *Acta cytologica* 40(3): 529-35.
57. Hopwood J, Mallinson H, Hodgson E, Hull L (2004). Liquid based cytology: examination of its potential in a chlamydia screening programme. *Sexually transmitted infections* 80(5): 371-3.
58. Hosain GM, Chatterjee N (2005). Beliefs, sexual behaviours and preventive practices with respect to HIV/AIDS among commercial sex workers in Daulatdia, Bangladesh. *Public Health* 119(5): 371-81.

59. Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC (2005). The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology* 112(11): 1542-6.
60. Ihekweazu C (2006). Worldwide distribution of HPV types in women with normal cervical cytology and in women with cervical adenocarcinoma. *Euro Surveillance* 11(3): E060323.6
61. Inhorn SL, Wand PJ, Wright TC, Hatch KD, Hallum J, Lentricchia BB (2001). Chlamydia trachomatis and Pap testing from a single, fluid-based sample. A multicenter study. *The Journal of reproductive medicine* 46(3): 237-42.
62. Ishi K, Suzuki F, Saito A, Kubota T (2000). Prevalence of human papilloma virus infection and its correlation with cervical lesions in commercial-sex workers in Japan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 26(4): 253-7.
63. Ishi K, Suzuki F, Saito A, Kubota T (2001). Prevalence of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in commercial sex workers in Japan. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 8(5-6): 235-9.
64. Jeal N, Salisbury C (2004). Self-reported experiences of health services among female street-based prostitutes: a cross-sectional survey. *British Journal of General Practice* 54(504):515-9.
65. Joesoef MR, Sumampouw H, Linnan M, Schmid S, Idajadi A, St Louis ME (1996). Douching and sexually transmitted diseases in pregnant women in Surabaya, Indonesia. *American Journal of obstetrics and gynecology* 174(1 Pt 1): 115-9.
66. Juárez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Zampilpa-Mejía LG, García-Cisneros S, Hernández-Avila M (2001). Human papilloma virus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sexually Transmitted Diseases* 28(3): 125-30.

67. Kahl H, Hölling H, Kamtsiuris P (1999). Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. *Gesundheitswesen* 61: 163-168.
68. Kanno MB, Nguyen RH, Lee EM, Zenilman JM, Erbelding EJ (2005). The prevalence of abnormal cervical cytology in a sexually transmitted diseases clinic. *International journal of STD and AIDS* 16(8): 549-52.
69. Kassenärztliche Bundesvereinigung (1999). Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister.
70. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG (2003). Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 99(5): 263-71.
71. Köhler U, Wuttke P (1994). Results of a case-control Study of the current effect of various factors on risk of cervix cancer. 1. Factors in reproduction, sex behaviour and infectious genital diseases. *Zentralblatt für Gynäkologie* 116(6): 318-24.
72. Kos M, Sarkanj-Golub R, Cupić H, Balicević D (2005). The correlation of inflammation and epithelial changes in the Pap smears of cervix uteri. *Acta Medica Croatica* 59(4): 297-302.
73. Kotaska AJ, Matistic JP (2003). Cervical cleaning improves Pap smear quality. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 169(7): 666-9.
74. Koumans EH, Black CM, Markowitz LE, Unger E, Pierce A, Sawyer MK, Papp JR (2003). Comparison of methods for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae using commercially available nucleic acid amplification tests and a liquid pap smear medium. *Journal of clinical microbiology* 41(4): 1507-11.
75. Lara-Torre E, Pinkerton JS (2003). Accuracy of detection of trichomonas vaginalis organisms on a liquid-based papanicolaou smear. *American Journal of obstetrics and gynecology* 188(2): 354-6.

76. Lau JT, Mui LW, Tsui HY, Wong E, Ho SP (2006). Prevalence of Induced Abortion and Associated Factors among Chinese Female Sex workers in Hong Kong. *Journal of sex & marital therapy* 33(1): 19-29.
77. Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R (2003). Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and fluid-based thin-layer method. *Archives of pathology & laboratory medicine* 127(2): 200-4.
78. Mak R, van Renterghem L, Cuvelier C (2004). Cervical smears and human papilloma virus typing in sex workers. *Sexually Transmitted Diseases* 80(2): 118-20.
79. Mamadou S, Laouel Kader A, Rabiou S, Aboubacar A, Soumana O, Garba A, Delaporte E, Mboup S (2006). Prevalence of the HIV infection and five other sexually-transmitted infections among sex workers in Niamey, Niger. *Bulletin de la Société de pathologie exotique (1990)* 99(1): 19-22.
80. Marchand L, Van Dinter M, Mundt M, Dingel W, Klein G (2003). Current cervical cancer screening practices of Dane County, Wisconsin primary care clinicians. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin* 102(3): 35-40.
81. Marchand L, Mundt M, Klein G, Agarwal SC (2005). Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *Wisconsin Medical Journal* 104(6): 51-5.
82. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo J, Kreiss J (2000). Vaginal lactobacilli, microbial flora and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *The Journal of infectious diseases* 180(6): 1863-8.
83. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC (1999). Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 354(9192): 1763-70.

84. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER (2002). Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstetrics and gynecology* 100(4): 740-8.
85. McClelland RS, Lavreys L, Hassan WM, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Baeten JM (2006). Vaginal washing and increased risk of HIV-1 acquisition among African women: a 10-year prospective study. *AIDS (London, England)* 20(2): 269-73.
86. Misra JS, Das V, Srivastava AN, Singh U (2006). Role of different etiological factors in progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostic cytopathology* 34(10): 682-5.
87. Monsonégo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, Zerat L, Chatelain P, Mottot C (2001). Liquid phase cytology in the primary screening for cervical cancer: a multicenter study. *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 29(11): 799-807.
88. Morisky DE, Stein JA, Chiao C, Ksobiech K, Malow R (2006). Impact of a social influence intervention on condom use and sexually transmitted infections among establishment-based female sex workers in the Philippines: a multilevel analysis. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 25(5): 595-603.
89. Moseley RP, Paget S (2002). Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology* 13(2): 71-82.
90. Munoz N (2003). Value of human papilloma virus testing in the diagnosis and screening of cervical neoplasia. *Medicina Clinica* 121(12): 455-6
91. Naylor B (2000). The century for cytopathology. *Acta Cytologica* 44(5): 709-25.
92. Negri G, Menia E, Egarter-Vigl E, Vittadello F, Mian C (2003). ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up women with equivocal cervical smears. *Cancer* 99(6): 342-5.

93. Negri G, Rigo B, Vittadello F, Egarter-Vigl E, Mian C (2004). Human papillomavirus typing with hybrid capture II on archived liquid-based cytologic specimens: is HPV typing always reproducible? *American journal of clinical pathology* 122(1): 90-3.
94. Ness RB, Hillier SL, Richter HE, Soper DE, Stamm C, Bass DC, Sweet RL, Rice P, Downs J, Aral S (2003). Why women douche and why they may or may not stop. *Sexually transmitted diseases* 30(1): 71-4.
95. Neuer A, Menton M (1995). Bakteriologische Befunde bei Patientinnen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie. *Zentralblatt für Gynäkologie* 117(8): 435-8.
96. Nunez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B (2002). Smoking as a risk factor for preinvasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela. *International Journal of gynaecology and obstetrics* 79(1): 57-60.
97. Nunez JT, Delgado M, Girón H, Pino G (2004). Prostitution and other cofactors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 44(3): 239-43.
98. Obwegeser JH, Brack S (2001). Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta cytologica* 45(5): 709-14.
99. Obwegeser JH, Schneider V (2006). Thin-layer cervical cytology: a new meta-analysis. *Lancet* 367: 88-89.
100. Ortiz M, Torres M, Munoz L, Fernández-Garcia E, Canals J, Cabornero AI, Aguilar E, Ballesteros J, Del Amo J, Garcia-Sáiz A (2006). Oncogenic human papilloma virus (HPV) type distribution and HPV type 16 E6 variants in two Spanish population groups with different levels of HPV infection risk. *Journal of Clinical Microbiology* 44(4): 1428-34.

101. Pajtler M, Audy-Jurkovic S (2003). Pap smear adequacy - is the assessing criterion including endocervical cells really valid? *Collegium antropologicum* 26(2): 565-70.
102. Pan Q, Belinson JL, Li L, Pretorius RG, Qiao YL, Zhang WH, Zhang X, Wu LY, Rong SD, Sun YT (2003). A thin-layer, liquid-based pap test for mass screening in an area of China with a high incidence of cervical carcinoma. A cross-sectional, comparative study. *Acta cytologica* 47(1): 45-50.
103. Perez CA, Kurman RJ, Stehman FB, Thigpen JT (1992). Uterine cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds) *Principles and practice of gynaecologic oncology*. Lippincott, Philadelphia: 591-662.
104. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T (2003). Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany. *British Journal of Cancer* 88(10): 1570-7.
105. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Munoz N (2003). Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes and Control* 14(9): 805-14.
106. Powell N, Smith K, Fiander A (2006). Recovery of human papillomavirus nucleic acids from liquid-based cytology media. *Journal of virological methods* 137(1): 58-62.
107. Qian DY, Cen JM, Wang D, Zeng RH, Lin AH, Shu YH, Hong DH, Huang ZH (2006). Combining high-risk human papillomavirus DNA test and cytological test to detect early cervical dysplasia. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 41(1): 34-7.
108. Rahnama P, Faghihzadeh S, Ziaei S (2005). Effect of the sampling sequence on the quality of Papanicolaou smear. *International Journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 15(1): 66-9.

109. Renshaw AA (2001). Estimating the percentage of Papanicolaou smears that can be reproducibly identified: modelling Papanicolaou smear interpretation based on multiple blinded rescreenings. *Cancer* 93(4): 241-5.
110. Richart RM (1973). Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology Annual* 8: 301-28.
111. Richart RM (1990). A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology* 75(1): 131-3.
112. Riecker J (1995). *Ware Lust. Wirtschaftsfaktor Prostitution*. Fischer-TB.-Vlg., Frankfurt am Main.
113. Rosenthal DL, Manjikian V (1987). Techniques in the preparation of a monolayer of gynaecologic cells for automated cytology. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 9(1): 55-9.
114. Rönnqvist PD, Forsgren-Brusk UB, Grahn-Hakansson EE (2006). Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 85(6): 726-35.
115. Sánchez J, Campos PE, Courtois B, Gutierrez L, Carrillo C, Alarcon J, Gotuzzo E, Hughes J, Watts D, Hillier SL, Buchanan K, Holmes KK (2003). Prevention of sexually transmitted diseases (STDs) in female sex workers: prospective evaluation of condom promotion and strengthened STD services. *Sexually transmitted diseases* 30(4): 273-9.
116. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE (2003). Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *The New England journal of medicine* 349(16): 1501-9.
117. Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B (2006). Improvement of diagnostic accuracy and screening conditions with liquid-based cytology. *Diagnostic cytopathology* 34(11): 780-5.

118. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kühne-Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Dürst M (2000). Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *International Journal of Cancer* 89(6): 529-34.
119. Schuster M, Sülzle A, Zimowska A (2006). Die WM und das Bedrohungsszenario "Zwangsprostitution". *Informationszentrum 3.Welt* 293: 4.
120. Selvaggi SM, Guidos BJ (2002). Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? *Diagnostic cytopathology* 26(1): 53-5.
121. Song SH, Lee JK, Oh MJ, Hur JY, Park YK, Saw HS (2006). Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 16(4): 1608-13.
122. Statistisches Bundesamt (1998). *Gesundheitsbericht für Deutschland / Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Stuttgart. Metzler Poeschel.
123. Sweet RL (2000). Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 8(3-4): 184-90.
124. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr (2006). Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *International journal of cancer* 118(4): 957-62.
125. Todd CS, Alibayeva G, Sanchez JL, Bautista CT, Carr JK, Earhart KC (2006). Utilization of contraception and abortion and its relationship to HIV infection among female sex workers in Tashkent, Uzbekistan. *Contraception* 74(4): 318-23.
126. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, Ronnett B, Pizer E, Elko A, Wilgus B, Yutzy W, Daniel R, Shah K, Peng S, Hung C, Roden R, Wu TC, Pardoll D (2005). Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clinical cancer research: an*

- official journal of the American Association for Cancer Research 11(13): 4717-23.
127. Tuncer ZS, Basaran M, Sezgin Y, Firat P, Mocan Kuzey G (2006). Clinical results of a split sample liquid-based cytology (ThinPrep) study of 4,322 patients in a Turkish institution. *European journal of gynecological oncology* 26(6): 646-8.
128. Uma S, Balakrishnan P, Murugavel KG, Srikrishnan AK, Kumarasamy N, Cecelia JA, Anand S, MayerKH, Celentano D, Thyagarajan SP, Solomon S (2006). Bacterial vaginosis in female sex workers in Chennai, India. *Sexual health* 2(4): 261-2.
129. Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dick J, Habbema F (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *European journal of cancer* 36(17): 2177-88.
130. Wang SS, Hildesheim A (2003). Chapter 5: Viral and host factors in human papilloma virus persistence and progression. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 31: 35-40.
131. Ward H, Day S, Weber J (1999). Risky business: health and safety in the sex industry over a 9 year period. *Sexually transmitted infections* 75(5): 340-3.
132. Ward H (2002). Short terms interventions are not enough. *Sexually transmitted infections* 78: 80-81.
133. Ward H, Aral SO (2006). Globalisation, the sex industry and health. *Sexually transmitted infections* 82(5): 345-347.
134. Wong ML, Chan R, Koh D (2004). Long-term effects of condom promotion programmes for vaginal and oral sex on sexually transmitted infections among sex workers in Singapore. *AIDS (London, England)* 18(8): 1195-9.

135. Wong WC, Sister Ann Gray, Ling DC, Holroyd EA (2006). Patterns of health care utilization and health behaviors among street sex workers in Hong Kong. *Health policy* 77(2):140-8.
136. Wright TC und Richart RM (1992). Pathogenesis and diagnosis of preinvasive lesions of the lower genital tract. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds) *Principles and practice of gynaecologic oncology*. Lippincott, Philadelphia: 509-536.
137. Yoshida T, Fukuda T, Sano T, Kanuma T, Owada N, Nakajima T (2004). Usefulness of liquid-based cytology specimens for the immunocytochemical study of p16 expression and human papillomavirus testing: a comparative study using simultaneously sampled histology materials. *Cancer* 102(2): 100-8.
138. Zuna RE, Moore W, Dunn ST (2001). HPV DNA Testing of the residual sample of liquid-based Pap test: utility as a quality assurance monitor. *Modern Pathology* 14(3): 147-51.

6. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Lellé für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die Ermöglichung dieser klinischen Studie bedanken. Er hat mich jederzeit freundlich unterstützt und mir seine exzellenten Fachkenntnisse vermittelt. Er war jederzeit bei Fragen und Problemen ansprechbar und hat mich zur Durchführung dieser Arbeit ausgesprochen positiv motiviert.

Ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Mechtild Vennemann, mit deren freundlicher und kompetenter Unterstützung die Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit erst möglich wurde. Allzeit stand sie geduldig für viele Fragen zur Verfügung und hat mich in mancher Situation motiviert und auch aufgemuntert.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei Frau Anna Rauner, ohne deren ausgezeichnete EDV-Kenntnisse die Arbeit nicht so zügig hätte fertiggestellt werden können. Sie war jederzeit für mich da und hat mir unendlich viele Stunden ihrer Freizeit geopfert.

Ohne die Firma Cytoc, die alle Untersuchungsmaterialien für den ThinPrep®-Abstrich zur Verfügung gestellt hat, wäre diese klinische Untersuchung nicht zustande gekommen. Mein herzlicher Dank gilt daher insbesondere Frau Ritter, Marketing Managerin der Cytoc Germany GmbH, die sich für die Durchführung dieser Studie eingesetzt hat.

Die Kollegen der Gesundheitsämter Gütersloh und Marl haben mir für diese Arbeit ihre Befunde zur Verfügung gestellt, ohne die eine so große Anzahl von Untersuchungen nicht durchgeführt hätte werden können, ganz herzlich möchte ich mich hierfür bedanken, besonders bei Herrn Theo Koppers aus Gütersloh und bei Frau Astrid Platzmann-Scholten aus Marl.

Frau Marciniak und Frau Konert aus dem zytologischen Labor der Universitätsfrauenklinik haben mit großem Fachwissen und Engagement alle Präparate

ein zweites Mal geblindet untersucht und befundet. Außerdem standen sie mir bei allen Fragen freundlich und kompetent zur Seite, dafür danke ich ihnen sehr.

Frau Alexandra Woltering war mir immer eine große Stütze, sie hat mich sehr oft motiviert und emotional unterstützt, vor allen Dingen hat sie mich durch ihre herzliche und aufmunternde Art vor einer voreiligen Handlung bewahrt, ich danke ihr ganz herzlich dafür.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann Reiner und meiner Tochter Franziska, die mir beide den Rücken gestärkt und mich zum Weitermachen animiert haben und dafür auf viele gemeinsame Stunden verzichten mussten.

Auch viele Freunde haben mir tatkräftig zur Seite gestanden und mich immer wieder motiviert, ihnen möchte ich ebenfalls auf diesem Wege danken.

7. Lebenslauf

Name: Terlinden, Petra Ingeborg, geb. Schneider
Geburtsdatum: 12.05.1964
Geburtsort: Daaden, Westerwald
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Schulbildung

1970-1974 Grundschule Daaden/Ww.
1974-1984 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium Betzdorf/Sieg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

1984-1991 Medizinstudium an der Universität/
Gesamthochschule Essen
1986: Ärztliche Vorprüfung
1988: I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1990: II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1990-1991 Praktisches Jahr im St. Josef-Hospital, Oberhausen mit
dem Wahlfach Anästhesie

19.4.1991 Abschluss des Studiums der Medizin mit dem 3.
Staatsexamen an der Universität/Gesamthochschule Essen

1991-1992 AIP in der Chirurgischen Abteilung des St. Josef-
Hospitals, Oberhausen

1992-2001 Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des St.
Josef-Hospitals, Oberhausen

2001-2002 Assistenzärztin in der Chirurgischen Praxis Dr. Schmitt,
Wuppertal

Seit April 2002 Ärztin im öffentlichen Gesundheitsdienst im
Gesundheitsamt Duisburg (Beratungsstelle zu AIDS und
sexuell übertragbaren Erkrankungen)

22.1.2003 Anerkennung als Fachärztin für Chirurgie durch die
Ärztchammer Nordrhein

8. Anhang

8.1. Münchener Nomenklatur II (für gynäkologische Zytodiagnostik, 1997)

I	Normales Zellbild
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- oder Parakeratosen
IIIk	Hochgradig entzündlich verändertes Zellbild, kontrollbedürftiger Befund
III	Unklarer Befund: <ul style="list-style-type: none">- schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt- auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mittleren Grades
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors

8.2. Bethesda Klassifikation (für die Gebärmutterhals- und Vaginalzytologie)

1. general categorisation:

- within normal limits
- benign cellular changes
- epithelial cell abnormalities

2. descriptive diagnosis:

- benign changes (infections, reactive changes)
- epithelial abnormalities

squamous cell

- ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)
- LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion = geringe Dysplasien und HPV-Infekt)
- HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion = mittlere und schwere Dysplasien, Carcinoma in situ)
- Squamous cell carcinoma

glandular cell

- endometrial cells in postmenopause
- endocervical adenocarcinoma
- endometrial adenocarcinoma
- extrauterine adenocarcinoma

other malignant neoplasms