

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**Vergleich der 25(OH)Vitamin D₃ Spiegel
bei benignen und malignen
gynäkologischen Erkrankungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Laura Kolnsberg
aus Hoya

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Nicolai Maass, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

2. Berichterstatter: Prof. Dr. K.-P. Jünemann, Klinik für Urologie und Kinderurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.11.2020

gez.: Prof. Dr. Ibrahim Alkatout, M.A., MaHM

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1	Überblick über den Vitamin D Metabolismus.....	1
1.1.1	Vitamin D Rezeptor (VDR).....	2
1.1.2	Regulierung des 1,25(OH) ₂ D ₃	3
1.1.3	Klinik des Vitamin D Mangels	3
1.1.4	Einflussfaktoren des Vitamin D Spiegel	4
1.1.5	Richtwerte für den 25(OH)D ₃ Serumspiegel	5
1.1.6	Vitamin D Substitution	5
1.1.7	Vitamin D Intoxikation	6
1.2	Vitamin D und Krebserkrankungen	6
1.2.1	Mammakarzinom und Vitamin D.....	7
1.2.2	Ovariakarzinom und Vitamin D	8
1.2.3	Endometriumkarzinom und Vitamin D	9
1.2.4	Vulvakarzinom und Vitamin D.....	9
1.2.5	Zervixkarzinom und Vitamin D.....	9
1.2.6	Vitamin D und Endometriose	10
1.3	Zielsetzung.....	11
2	Material und Methoden.....	12
2.1	Patienten.....	12
2.2	Material für die 25(OH)D ₃ -Spiegel-Bestimmung.....	13
2.3	Methode der die 25(OH)D ₃ -Spiegel-Bestimmung	14
2.4	Statistische Auswertung.....	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	17
3.2	25(OH)D ₃ -Spiegel bei benignen und malignen Erkrankungen	18
3.2.1	Einfluss der Jahreszeit.....	18
3.2.2	Einfluss des Zeitpunktes der Blutabnahme.....	20
3.2.3	Einfluss des Menopausenstatus	21
3.2.4	Einfluss des Alters	22
3.2.5	Einfluss des Hormonrezeptor- / Her2/neu-Status bei Mammakarzinomen	22
3.2.6	Einfluss des Nikotinabusus.....	23
3.2.7	Einfluss des Gratings.....	23
3.2.8	Einfluss einer malignen Erkrankung in der Anamnese	24
3.2.9	Einfluss von Begleiterkrankungen.....	25
3.2.10	Einfluss der Art der malignen Erkrankung.....	26

3.3	Klassifizierte 25(OH)D ₃ -Spiegel von benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen	27
3.3.1	Einfluss der Jahreszeit.....	28
3.3.2	Einfluss des Menopausenstatus	30
3.3.3	Einfluss des Alters	30
3.3.4	Einfluss des Gradings	30
3.3.5	Einfluss des Hormonrezeptor- / Her2/neu-Status bei Mammakarzinomen	30
3.3.6	Einfluss des Nikotinabusus.....	31
3.3.7	Einfluss der Karzinomanamnese	31
3.3.8	Einfluss von Begleiterkrankungen.....	32
3.3.9	Einfluss der malignen Entität	33
3.4	Vergleich der 25(OH)D ₃ -Spiegel – maligne/benigne Erkrankungen / Endometriose	34
3.4.1	Einfluss der Jahreszeit.....	34
3.4.2	Einfluss des Zeitpunkts der Blutabnahme.....	37
3.4.3	Einfluss des Menopausenstatus	38
3.4.4	Einfluss des Alters	38
3.4.5	Einfluss des Gradings	39
3.4.6	Einfluss eines Nikotinabusus	39
3.4.7	Einfluss der Medikation.....	39
3.4.8	Einfluss von Begleiterkrankungen.....	40
3.4.9	Einfluss von Endometriose im Vergleich zu benignen gynäkologischen Erkrankungen.....	42
4	Diskussion	45
4.1	Mammakarzinom.....	48
4.2	Endometriumkarzinom	51
4.3	Ovarialkarzinom	52
4.4	Zervixkarzinom.....	54
4.5	Vulvakarzinom.....	55
4.6	Limitationen der Studie	56
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	67
8	Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D ₃	25-Hydroxy-Cholecalciferol (Calcidiol)
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol)
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of differentiation
CYP27B1	25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase
CYP24A1	1,25(OH) ₂ D ₃ -24-Hydroxylase
DBP	Vitamin D-bindendes Protein, Transcalciferin
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
G	Grading
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
IE	Internationale Einheiten
mRNA	messenger ribonucleic acid
MW \pm SD	Mittelwert \pm Standardabweichung
r _s	Korrelationskoeffizienten
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
UV	Ultraviolett
VDBP	Vitamin D-Bindeprotein
VDR	Vitamin D Rezeptor
VDRE	Vitamin D-responsive elements
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung und Fragestellung

Das Vitamin D dient der Aufrechterhaltung des Calcium- und Phosphathaushaltes, der Regulierung des Knochenstoffwechsels sowie der Zellreifung und Zellproliferation. Bereits im 19. Jahrhundert entdeckten Forscher die Bedeutung von Vitamin D für den Knochenstoffwechsel. Man erkannte, dass sich eine Rachitis durch Sonnenexposition und Einnahme von Fischöl verhindern lässt (Holick 1994). In der Folgezeit wurde die Rolle von Vitamin D im Kontext der Pathogenese verschiedener Autoimmun-, Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen evaluiert. Ein ausreichend hoher Vitamin D Serumspiegel wirkt antikarzinogen (Colonese et al. 2015; Holick 2007).

1.1 Überblick über den Vitamin D Metabolismus

Vitamin D ist formal kein Vitamin, sondern ein lipophiles Steroidhormon, das in Form von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) und Vitamin D₂ (Ergocalciferol) vorkommt (Thomas 2012). Die Synthese der physiologisch aktiven Form des Vitamin D₃, 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (kurz 1,25(OH)₂D₃, Calcitriol) beginnt in der Leber mit der Bildung von 7-Dehydro-Cholesterin aus Cholesterin durch die Cholesterin-Dehydrogenase. 7-Dehydro-Cholesterin wird zu den Keratinozyten der Haut transportiert und unter UV-B Lichteinfluss (280–315 nm) (Engelsen 2010) zum Prävitamin D₃ umgewandelt und spontan zu Vitamin D₃ isomerisiert (Horn 2002). Der Haut eines gesunden Erwachsenen produziert bei Sonneneinwirkung täglich innerhalb von 15–30 Minuten 10000–20000 IE Vitamin D₃. Eine Überproduktion von Vitamin D₃ wird durch den Abbau zu inaktiven Produkten verhindert (Holick 2007). Vitamin D₃ kann auch über die Nahrung (fetthaltiger Fisch, Lebertran) enteral absorbiert werden. Die Aufnahme über die Nahrung reicht aber nicht aus, um den Vitamin D Spiegel aufrechtzuerhalten (Thomas 2012).

Vitamin D₂ wird in Pflanzen und Hefen durch UV-Licht aus dem Prävitamin D₂ (Ergosterol) hergestellt und kann mit der Nahrung enteral absorbiert werden. Im Vergleich zu Vitamin D₃ besitzt Vitamin D₂ eine geringere Wirkung und eine verkürzte Wirkzeit (Thomas 2012).

Vitamin D₃ und Vitamin D₂ werden zur Leber transportiert und dort durch die hepatische 25-Hydroxylase (CYP2R1) zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol (kurz, 25(OH)D₃, Calcidiol) und 25(OH)D₂ hydroxyliert. 25(OH)D₃ ist der Hauptmetabolit des Vitamin D und der beste Indikator zur Bestimmung des Vitamin D Status (Olmos-Ortiz et al. 2015).

In der Leber bindet 25(OH)D₃ zu 99% an Proteine. Hauptpartner ist das Vitamin D-bindende Protein (DBP, Transcalciferin). Durch die höhere Affinität des 25(OH)D₃ im Vergleich zu 25(OH)D₂ liegen 95% des 25(OH)D₃ im Plasma an zum DBP gebunden vor (Thomas 2012).

In der Niere erfolgt die Umwandlung des inaktiven 25(OH)D₃ durch die renale mitochondriale 25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase (Cytochrom P450 27B1, CYP27B1) in das biologisch aktive 1,25(OH)₂D₃ (Olmos-Ortiz et al. 2015). CYP27B1 wird nicht nur in der Niere, sondern auch in anderen Geweben (z.B. Gastrointestinaltrakt, Prostata, Pankreas, Mamma, Plazenta) sowie in Tumoren exprimiert (Díaz et al. 2015; Olmos-Ortiz et al. 2015; Salehin et al. 2012b).

In den Nieren wird 25(OH)D₃ an das DBP gebunden, durch die Glomeruli gefiltert und im proximalen Tubuli durch verschiedene Rezeptoren (Megalin, Cubilin, Dab2) resorbiert (Olmos-Ortiz et al. 2015). Dadurch wird gewährleistet, dass genügend Substrat für die Umwandlung zu 1,25(OH)₂D₃ bereitsteht. Intrazellulär wird das DBP abgebaut. Das freigesetzte 25(OH)D₃ wird durch CYP27B1 zu 1,25(OH)₂D₃ hydroxyliert. 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ werden durch die 1,25(OH)₂D₃-24-Hydroxylase (CYP24A1) zu wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt / inaktiviert und anschließend mit der Galle, dem Urin und dem Stuhl ausgeschieden (Cheng et al. 2003; Díaz et al. 2015). Der Mechanismus der renalen Aufnahme über die Rezeptoren Megalin und Cubilin und die Aktivierung des 25(OH)D₃ ist essenziell für die Bildung von 1,25(OH)₂D₃, (Nykjaer et al. 1999).

1.1.1 Vitamin D Rezeptor (VDR)

Die Wirkung des 1,25(OH)₂D₃ wird über den VDR vermittelt. Der VDR gehört zu den intrazellulären Steroidrezeptoren (Typ IV). Er heterodimerisiert nach Bindung eines Liganden mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) zum RXR-VDR-Komplex (Thomas 2012). Dieser Komplex bindet im Zellkern an Vitamin D-responsive elements

(VDRE). VDRE findet man in der Promotorregion bestimmter Gene, die das Zellwachstum, die Apoptose und die Invasion von Tumorzellen regulieren. Durch Bindung des RXR-VDR-Komplexes an VDRE kann die Transkriptionsrate entweder gesteigert oder supprimiert werden (Thomas 2012; Olmos-Ortiz et al. 2015). An diesen Prozessen sind Co-Faktoren wie Proteinkinase C (Sylvia et al. 1996) und Proteinkinase A beteiligt (Avila et al. 2007).

Der VDR wird in unterschiedlichen Geweben exprimiert. Neben den Organen des Vitamin D Stoffwechsels (z.B. Darmmukosa, Niere, Knochen) befindet sich der VDR auch in anderen epithelialen und mesenchymalen Zellen, in Leukämiezellen und weiteren malignen Zelltypen.

1.1.2 Regulierung des 1,25(OH)₂D₃

Das renale CYP27B1, das für die Bildung des 1,25(OH)₂D₃ verantwortlich ist, wird durch Parathormon, Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), Östrogene, Parathormon sowie 1,25(OH)₂D₃ im Sinne einer negativen Rückkopplung reguliert (Henry 2011; Thomas 2012). Sinken aufgrund einer reduzierten Calcium-Aufnahme die Calcium-Spiegel im Plasma auf <1,25 mmol/l erhöht sich Sekretion von Parathormon. Dies stimuliert die renale CYP27B1, wodurch die Synthese von 1,25(OH)₂D₃ in der Niere gesteigert wird und sich anschließend über eine erhöhte Calcium-Resorption im Gastrointestinaltrakt, eine Calcium-Wiederaufnahme in den Nierentubuli sowie über die Calcium-Freisetzung aus den Knochen die Calcium-Konzentration erhöht (Thomas 2012). Die Synthese und Ausschüttung von Parathormon wird durch ein negatives Feedback von 1,25(OH)₂D₃ und FGF23 gehemmt (Olmos-Ortiz et al. 2015). FGF23 hemmt zudem CYP27B1 und vermindert damit die Resorption von Phosphat in der Niere. Die folgende erhöhte Ausscheidung von Phosphat führt zu sinkenden Phosphatspiegeln. Die CYP27B1 bildet 1,25(OH)₂D₃ und erhöht damit die Calcium- und Phosphataufnahme im Darm. Hierdurch wird der Calcium- und Phosphatspiegel im Gleichgewicht gehalten (Herold 2008; Liu et al. 2006).

1.1.3 Klinik des Vitamin D Mangels

Indikationen zur Bestimmung des Vitamin D Spiegel können anamnestische oder klinische Hinweise auf Sonnenlichtmangel, Frakturen, Nierenerkrankungen, Einnahme von Barbituraten oder Antiepileptika sein (Thomas 2012). Zu einer

klinischen Manifestation kommt es erst ab einer bestimmten Dauer und Schwere des Mangels. Die meisten Patienten mit einem milden Vitamin D Mangel (15–20 ng/ml) sind asymptomatisch. Calcium, Phosphat und alkalische Phosphatase sind normal. Bei anhaltendem Mangel vermindert sich jedoch die Calcium- und Phosphatresorption im Darm mit anschließender Hypokalzämie. Weitere Folgen sind ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Phosphaturie und eine Knochenentmineralisierung bis hin zur Osteomalazie und Rachitis. Die Patienten berichten über Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Laufen, vermehrtes Hinfallen und Knochenbrüche (Holick 2007; Thomas 2012).

1.1.4 Einflussfaktoren des Vitamin D Spiegel

Zur Untersuchung sollte der Patient nüchtern sein; bei Dialysepatienten sollte die Abnahme vor der Dialyse erfolgen. Die Stabilität des 25(OH)D₃ ist abhängig von der Lagerung. Studien belegen, dass die Konzentration in den ersten 72 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln um 2,3% abnimmt. Bei Tageslicht beträgt die Reduktion 2,4%. Nach 7 Tagen beziffert sich die Abnahme auf 8,5% (Wielders und Wijnberg 2009).

Zur Beurteilung des Vitamin D Status bestimmt man 25(OH)D₃ aufgrund seiner höheren Konzentration im Serum und seiner langen Halbwertszeit von 15 Tagen. 1,25(OH)₂D₃ besitzt dagegen nur eine Halbwertszeit von wenigen Stunden (Deetjen und Alzheimer 2005). Der 25(OH)D₃ Spiegel zeigt an, ob genügend Vitamin D UV-abhängig über die Haut synthetisiert wird (Thomas 2012). Diverse Faktoren beeinflussen den Vitamin D Spiegel. Dazu zählen die Sonnenexposition und die Ernährung. Individuelle Faktoren wie Alter, Wohnort, Hautpigmentation und Dicke der Haut können Schwankungen hervorrufen (Mosekilde 2005; Thomas 2012). Mit zunehmender Atrophie der Haut reduziert sich die Umwandlung von Prävitamin D in Vitamin D. Zudem sinkt durch eine eingeschränkte Nierenfunktion die Umwandlung des 25(OH)D₃ in 1,25(OH)₂D₃ (Thomas 2012). Die Konzentration von 25(OH)D₃ ist zudem von der Jahreszeit abhängig; in Mitteleuropa ist die Konzentration von Januar bis April am niedrigsten (Guillemant et al. 1995).

1.1.5 Richtwerte für den 25(OH)D₃ Serumspiegel

Laut dem Institute of Medicine ist bei gesunden Personen eine 25(OH)D₃ Konzentration von 20 ng/ml (50 nmol/l) ausreichend. 10–20 ng/ml sind als milder, 5–10 ng/ml als moderater Mangel definiert. Ältere Personen, Osteoporose-Patienten, chronisch Nierenkranke und Osteoporose-gefährdete Patienten sollten einen höheren Spiegel von über 30 ng/ml (75 nmol/l) anstreben, um das Risiko einer Fraktur zu minimieren (Souberbielle 2016). In Deutschland haben ca. 57% der Männer und 58% der Frauen einen Vitamin D Spiegel <20 ng/ml. Bei Werten <20 ng/ml nimmt das Risiko für einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu, der Knochenstoffwechsel wird erhöht, der Knochenabbau und das Risiko für eine Osteoporose oder Fraktur steigt. Bei einer ausreichenden 25(OH)D₃ Konzentration liegt der Wert des Parathormons <45 ng/l (4,5 pmol/l) (Thomas 2012).

1.1.6 Vitamin D Substitution

Die Therapie des Vitamin D Mangels soll bei älteren Menschen durch eine Verbesserung der neurologischen und psychologischen Funktionen das Risiko von Knochenbrüchen und Stürzen reduzieren. Die Task Force Endocrine Society empfiehlt Erwachsenen mit einem nachgewiesenen Vitamin D Mangel eine Substitution mit bis zu 50000 Internationalen Einheiten (IE) Vitamin D₃ pro Woche über einen Zeitraum von acht Wochen. Dabei sollte ein Vitamin D₃ Spiegel von >75 nmol/l erreicht werden. Danach ist es möglich, die Gabe auf 1500–2000 IE Vitamin D₃ pro Tag zu reduzieren (Minnemann et al. 2011). Bei Patienten mit einer Malabsorptionsstörung, adipösen Patienten oder Patienten, die Medikamente mit Wechselwirkungen einnehmen, wird eine höhere Menge von bis 6000–10000 IE pro Tag mit Umstellung auf eine Erhaltungsdosis von 3000–6000 IE bei nachweisbaren Spiegel von 75 nmol/l empfohlen (Minnemann et al. 2011). Um einen Mangel zu verhindern, empfiehlt die Guideline der Endocrine Society 400–1000 IE für Kinder unter einem Jahr, 600–1000 IE bis zum 19. Lebensjahr, 1500–2000 IE für alle älteren Personen (Pramyothin und Holick 2012).

Im Vergleich zur Empfehlung der Task Force Endocrine Society rät das Institute of Medicine zu einer niedrigeren Vitamin D Einnahme: 400 IE Vitamin D für Kinder unter einem Lebensjahr, 600 IE für Kinder und Erwachsene bis zum 70. Lebensjahr und 800 IE Vitamin D₃ für alle älteren Patienten (Pramyothin und Holick 2012).

1.1.7 Vitamin D Intoxikation

Die Vitamin D Dosis, ab der mit einer Intoxikation zu rechnen ist, ist nicht bekannt. Das Institute of Medicine rät gesunden Erwachsenen von einer Überschreitung von 100 µg (4000 IE) pro Tag ab (Ross et al. 2011). Patienten mit Malabsorptionssyndromen werden höhere Dosen empfohlen, teils bis zu 50000 IE pro Tag. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, um Intoxikationen zu vermeiden.

Vitamin D Intoxikationen werden bei Patienten beschrieben, die täglich über 60000 IE einnehmen. Klinische Zeichen einer Intoxikation durch die Hyperkalzämie sind Polyurie, Polydipsie, Erbrechen, Verwirrtheit und Muskelschwäche (Ozkan et al. 2012). Chronische Intoxikationen können zu Nierensteinen, Demineralisierung der Knochen und Schmerzen führen (Jones 2008).

Eine vermehrte Sonnenexposition führt nicht zu einer Vitamin D Intoxikation, da eine Umwandlung in inaktive Metabolite erfolgt. Man schätzt, dass der Vitamin Spiegel durch Sonneneinwirkung 60 ng/ml (200 nmol/l) nicht übersteigen kann (Binkley et al. 2007).

1.2 Vitamin D und Krebserkrankungen

Ein potenzieller Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebserkrankungen wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Viele Studien belegen, dass Vitamin D anti-proliferative, Apoptose-induzierende, anti-inflammatorische, anti-angiogenetische und pro-differenzierende Wirkung besitzt (Díaz et al. 2015; Mantell et al. 2000).

Menschen, die in höheren Breitengraden leben, scheinen ein größeres Erkrankungsrisiko für Kolon-, Pankreas-, Hodgkin Lymphom-, Mamma- und Ovarialkarzinome zu besitzen. Studien belegen, dass dieses Risiko mit einem niedrigen Vitamin D Spiegel zusammenhängt. Laut prospektiver und retrospektiver Studien erhöht sich bei einem 25(OH)D₃ <20 ng/ml das Risiko an Mamma-, Kolon- oder Prostatakarzinomen zu erkranken um 30–50% (Holick 2007). Die CYP27B1 findet sich nicht nur in der Niere, sondern auch in der Prostata, dem Kolon, dem Pankreas und der Mamma. CYP27B1 bildet auch in diesen Geweben 1,25(OH)₂D₃, das über die Bindung an den VDR die Genexpression modifiziert und somit die

Proliferation und Differenzierung der Zellen unterstützt (Colonese et al. 2015; Salehin et al. 2012b). Außerhalb der Niere produziertes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ übt parakrine und autokrine Funktionen aus (Kloss et al. 2010).

Beim Vitamin D Mangel steht ein reduziertes Angebot an $25(\text{OH})\text{D}_3$ zur Verfügung, wodurch sich auch die Konversion zum aktiven Metaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verringert. Die reduzierte Interaktion mit dem VDR fördert den Progress maligner Differenzierung. Ein gesteigertes Vorkommen des $25(\text{OH})\text{D}_3$ bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -abbauenden Enzyms Cytochrom 450 24A1 (CYP24A1) oder eine reduzierte Expression von VDR in Tumorzellen trägt zusätzlich zur Karzinomentstehung bei (Bergada et al. 2014).

Bei malignen Veränderungen der Zelle kann $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über die Induktion der Apoptose und anti-angiogene Effekte zum Zelltod beitragen und das Tumorstadium unterdrücken. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reduziert den Spiegel immunsuppressiver Cluster of differentiation (CD) 34+ Lymphozyten, die die zytotoxische Aktivität von infiltrierenden Tumor-spezifischen CD8+ Lymphozyten hemmen (Peterlik et al. 2009). Danach stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ das CYP24A1-Gen und wird zum inaktiven Metaboliten abgebaut. Auf diese Weise wird der Calcium-Metabolismus nicht beeinflusst. Diese Zusammenhänge verdeutlichen, dass bei einem Vitamin D Mangel das Risiko für eine Krebserkrankung steigt (Holick 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurden die $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und gynäkologischen Malignomen (Mamma-, Ovarial-, Endometrium-, Vulva- und Zervixkarzinom) untersucht. In dem folgenden Abschnitt erfolgt ein Überblick über diese Erkrankungen mit dem Fokus auf der Rolle des Vitamin D.

1.2.1 Mammakarzinom und Vitamin D

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. In den Industrienationen ist diese Erkrankung zwischen dem 35–55. Lebensjahr die Haupttodesursache.

Epidemiologische Studien zeigen, dass ein niedriger $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Mammakarzinomen einhergeht. Die Zellen der Mamma exprimieren sowohl die Enzyme des Vitamin D Metabolismus als auch

VDRs. Das lokal produzierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verhindert bei ausreichendem Angebot an $25(\text{OH})\text{D}_3$ autokrin eine maligne Proliferation in den Zellen der Mammæ (Friedrich et al. 2006). Gesteuert wird dieser Vorgang durch die Interaktion des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mit dem VDR, wodurch das Zellwachstums gehemmt wird und Mammakarzinom-Zellen der Apoptose zugeführt werden. Der VDR wird sowohl in benignen als auch malignen Zellen der Mamma exprimiert; die Expression ist aber in Karzinomzellen reduziert (Cordes et al. 2012). Ein Polymorphismus des VDR scheint ein Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms zu sein (Cordes et al. 2012). Malignes Brustgewebe zeigt eine erhöhte Produktion der CYP24A1 im Vergleich zu gesundem Gewebe, wodurch sich der Abbau von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ erhöht und damit das Angebot vermindert. Diese Prozesse können zur malignen Proliferation der Mammakarzinom-Zellen beitragen (Cordes et al. 2012). Studien belegen, dass das Risiko für ein Mammakarzinom bei Frauen mit adäquaten Vitamin D im Vergleich zu Frauen mit einem sehr niedrigen Spiegel um 50% geringer ist (Díaz et al. 2015).

1.2.2 Ovarialkarzinom und Vitamin D

Ovarialkarzinome zeigen im Vergleich zu benignen Ovarialtumoren niedrigere $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel. Diese Unterschiede lassen sich sowohl bei Blutabnahmen zum Zeitpunkt der Diagnose, bei Rezidiven als auch bei stabiler Erkrankung feststellen (Granato et al. 2016). Webb et al. (2015) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel und dem Alter, Wohnort, Zeitpunkt der Blutentnahme und Body-Mass-Index (BMI). Die Vitamin D Spiegel der Patientinnen waren im Sommer und Herbst sowie bei einem Wohnort in der Nähe des Äquators deutlich höher als im Winter und Frühling und bei Wohnorten entfernt vom Äquator. Auch Ovarialkarzinom-Patientinnen mit einem höheren BMI und einem höheren Alter zeigten signifikant erniedrigte Vitamin D Spiegel. Höhere $25(\text{OH})\text{D}_3$ Spiegel waren – insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung – mit signifikant höheren Überlebensraten verbunden (Webb et al. 2015). Ovarialkarzinom-Zellen zeigen, wie oben schon für andere Karzinome beschrieben, eine gesteigerte CYP24A1-messenger-ribonucleic-acid-(mRNA)-Synthese im Vergleich zu benignem Gewebe. Über den erhöhten Abbau von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sinkt die Verfügbarkeit. Der erniedrigte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel hemmt die Differenzierung und steigert die Proliferation, was den malignen Progress in den Zellen des Ovars fördert (Fischer et al. 2009).

1.2.3 Endometriumkarzinom und Vitamin D

Agic et al. (2007) fanden in malignen Zellen des Endometriumkarzinoms eine erhöhte Expression der VDR-mRNA im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch das 1,25(OH)₂D₃-synthetisierende CYP27B1 konnte im Endometriumkarzinom nachgewiesen werden. Das Gewebe exprimiert damit sowohl den Liganden als auch den Rezeptor des Vitamin D Signals. Damit könnte ein durch Substitution vermehrtes Angebot von 25(OH)D₃ als Substrat von CYP27B1 eine positive Wirkung in den malignen Zellen hervorrufen (Agic et al. 2007). Aktuelle Studien fanden aber keinen signifikanten Effekt des 25(OH)D₃ auf das Endometriumkarzinom (Liu et al. 2013; Zeleniuch-Jacquotte et al. 2010; Becker et al. 2007).

1.2.4 Vulvakarzinom und Vitamin D

Der antikarzinogene Effekt des Vitamin D scheint auch eine Rolle beim Vulvakarzinom zu spielen. Vulvakarzinom-Patientinnen zeigen im Vergleich zu gesunden Frauen erniedrigte 25(OH)D₃-Spiegel. In einer Studie mit 24 Patientinnen mit Vulvakarzinom hatten 87,5% ein Serumniveau <25 ng/ml (Salehin et al. 2012a). Die Unterschiede zwischen Vulvakarzinom-Patientinnen und gesunden Frauen ist im jungen Alter besonders groß. Deshalb sollte bei den Patientinnen der Vitamin D Spiegel bestimmt und ein Mangel durch eine Substitution mit Vitamin D ausgeglichen werden. Die proliferationshemmenden und differenzierungsfördernden Effekte des Vitamin D wurden bereits für Melanome und Osteosarkome belegt (Hansen et al. 2001). Die Wirkung von 1,25(OH)₂D₃ wird über den VDR vermittelt. In einer Studie mit 48 Vulvakarzinom-Patientinnen wurde bei 47 Patientinnen der VDR im Nukleus und im Zytoplasma nachgewiesen. Eine überwiegend nukleäre Lokalisation im malignen Vulvagewebe scheint mit einem Überlebensvorteil verbunden zu sein (Salehin et al. 2012b).

1.2.5 Zervixkarzinom und Vitamin D

Sowohl benigne Zervikalzellen als auch Zervixkarzinom-Zellen exprimieren CYP27B1 und VDRs. Nach Gabe von monoklonalen Antikörpern zeigt sich eine erhöhte Immunreaktivität von VDR in den malignen Zellen im Vergleich zu benignen zervikalen Zellen. Die Anzahl der VDR-positiven Zellen und die Anzahl der VDR-Moleküle pro Zelle ist in den Tumorzellen erhöht (Reichrath et al. 1998; Friedrich et

al. 2002). Bei der Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wurde eine erhöhte Aktivität von CYP24A1, eine verminderte Bildung von Metastasen und eine Hemmung der Angiogenese beschrieben (Friedrich et al. 2002). Zervixkarzinom-Zellen und andere maligne Zellen (z.B. Prostata- und Ovarialkarzinom-Zellen) zeigen eine erhöhte Synthese und Aktivität von CYP24A1, wodurch der anti-proliferative Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verringert wird (Kloss et al. 2010).

1.2.6 Vitamin D und Endometriose

Bei der Endometriose handelt es sich um eine chronisch entzündliche gynäkologische Erkrankung, die 2–10% der Frauen im reproduktiven Alter betrifft und die durch das Vorkommen von Endometrium außerhalb des Uterus charakterisiert ist (Donatti et al. 2017).

Die Endometriose zeigt einige Charakteristika für eine autoimmune Erkrankung. Dazu zählen eine höhere Prävalenz bei Frauen, ein familiär gehäuftes Vorkommen, eine polyklonale B-Zell-Aktivierung, Gewebeschäden, eine gestörte B- und T-Zell Funktion und der Befall unterschiedlicher Organe (Eisenberg et al. 2012). Weiter treten bei der Endometriose ähnlich wie bei anderen Autoimmunerkrankungen häufig extraperitoneale Symptome wie Hypothyreosen, Allergien und Fibromyalgien auf (Sinaii et al. 2002). Man vermutet, dass durch eine fehlende Immunantwort die Implantation der Zellen in der Peritonealhöhle möglich wird (Eisenberg et al. 2012). Dieser Vorgang scheint durch eine verminderte Konzentration von Natürlichen Killerzellen, Makrophagen, B- und T-Zellen sowie Zytokinen begünstigt zu werden. Die besondere Rolle von Natürliche Killerzellen in diesem Kontext wird daran deutlich, dass das peritoneale Gewebe von Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose eine verringerte Anzahl Natürlicher Killerzellen aufweist. Darüber hinaus ist die Toxizität der Zellen reduziert (Kang et al. 2014). Aktivierte $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -Lymphozyten, Makrophagen und dendritische Zellen exprimieren VDR, CYP27B1 und CYP24A1. Damit kann das Immunsystem lokal autokrin bzw. parakrin wirkendes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ produzieren (Colonese et al. 2015). Die anti-inflammatorischen, anti-proliferativen und immunmodulierenden Eigenschaften des Vitamin D machen ein Effekt auf die Endometriose, die sowohl Charakteristika einer autoimmunen Erkrankung als auch eines Karzinoms aufweist, wahrscheinlich. In einer prospektiven Kohortenstudie trug ein höherer Vitamin D Spiegel zu einem

verminderten Risiko für eine Endometriose bei (Harris et al. 2013). In weiteren Studien führte eine Vitamin D Supplementierung zu einer Schmerzreduzierung bei primärer Dysmenorrhoe und reduzierte bei einem höheren 25(OH)D₃-Plasmaspiegel das Risiko für eine Endometriose (Jacobs et al. 2016; Lerchbaum und Rabe 2014).

1.3 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wurden die 25(OH)D₃ Spiegel bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und gynäkologischen Malignomen (z.B. Mamma-, Ovarial-, Endometrium-, Vulva- und Zervixkarzinom) untersucht. Dazu wurden die Erkrankungen unter verschiedenen Aspekten wie Jahreszeit, Zeitpunkt der Blutabnahme, Menopausenstatus, Alter, Hormonrezeptor- Her2/neu-Status, Nikotinabusus, Grading, vorheriges Malignom in der Anamnese, Begleiterkrankungen und Unterteilung in Quartile betrachtet.

Ziel dieser Dissertation soll der Vergleich von den Vitamin D 25(OH)D₃ Spiegeln bei gynäkologischen Malignomen und benignen gynäkologischen Erkrankungen unter den verschiedenen Einflussfaktoren sein. Dabei wird erwartet, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auftreten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der Dissertation wurde der 25(OH)D₃-Spiegel von 688 Patientinnen mit unterschiedlichen gynäkologischen Krankheitsbildern untersucht. 200 Patientinnen zeigten benigne gynäkologische Befunde, wie Blutungsstörungen, Endometriose, Schwangerschaftskomplikationen sowie benigne Veränderungen des Uterus und des Ovars. 488 Patientinnen litten an gynäkologischen malignen Tumoren wie Endometrium-, Ovarial-, Vulva-, Zervix und Mammakarzinom.

Für die Studie wurde in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Helios Klinikums Krefeld in der Zeit von 2009–2015 bei Patientinnen mit benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen neben dem Standardaufnahmelabor Blut zur Bestimmung des 25(OH)D₃-Spiegels abgenommen. Die Patientinnen erklärten nach ausführlicher Aufklärung über das geplante Vorhaben schriftlich die Einwilligung zur Entnahme und Aufbewahrung von Blut im Rahmen ergänzender wissenschaftlicher Untersuchungen. Zudem erhielten die Patientinnen ein Informationsblatt zur weiteren Erläuterung. Die Serumröhrchen wurden nach der Abnahme direkt im Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin des Helios Klinikums Krefeld bei -20 °C gelagert.

Die Patientendaten wurden aus der digitalen Patientenakte und den Anamnesebögen im klinikeigenen Softwareprogramm Medico von Siemens entnommen und in eine Excel-Tabelle übertragen. Erhoben wurden:

- Geburtstag
- Alter bei Blutabnahme (Allgemein und Unterteilung in über und unter 50 Lebensjahre)
- Aufnahmeummer
- Aufnahmegrund / Erkrankung
- Malignität: ja / nein
- Grading (Differenzierungsgrad der Tumorgewebe Grad 1-4)
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen/Progesteron) positiv / negativ
- Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/neu) Status positiv / negativ
- Menopausenstatus: prämenopausal / postmenopausal

- Jahr der Blutabnahme
- Jahreszeit der Blutabnahme (Frühling, Sommer, Herbst, Winter)
- Internistische Vorerkrankungen – unterschieden wurden:
- Kardiale Erkrankungen: Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt
- neurologische/psychiatrische Erkrankungen: Demenz, Epilepsie, Apoplex, Depression, Psychose, Multiple Sklerose, Restless legs, Morbus Parkinson, Migräne, Narkolepsie
- hormonelle Erkrankungen: Schilddrüsenerkrankungen, Hypo- und Hyperthyreose, Hypoparathyreoidismus
- pneumologische Erkrankungen: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Asthma bronchiale, Lungenembolie, Sarkoidose, Lungenemphysem, Schlaf-Apnoe Syndrom
- Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Gicht, Hypercholesterinämie, Osteoporose
- hämatologische Erkrankungen: Anämie, Thrombose, Gerinnungsstörungen, Thalassämie, Polyzythämie
- sonstige Erkrankungen
- Z.n. einem Karzinom in der Anamnese
- Nikotinabusus ja / nein
- Medikamenteneinnahme (gruppiert: hormonelle-, Blutdruck-, Schilddrüsen-, Diabetes und pneumologische Medikation)

2.2 Material für die 25(OH)D₃-Spiegel-Bestimmung

Die folgenden Informationen wurden aus der Testbeschreibung „Cobas 6000 E-Modul Vitamin D total“ der Firma Roche sowie aus der Standardarbeitsanweisung des Instituts für Hygiene und Laboratoriumsmedizin des Helios Klinikums Krefeld entnommen. Bei den Reagenzien handelt es sich um das „Testpack Vitamin D total“ der Firma Roche. Die Reagenzien (PT1, PT2, Mikropartikel (M) R1 und R2) sind gebrauchsfertig und ungeöffnet bei 2–8 °C stehend gelagert bis zum Verfallsdatum haltbar.

Tab. 1: Reagenzien des Testpack Vitamin D total der Firma Roche

PT1	Vorbehandlungsreagenz 1 (Deckel weiß), 1 Flasche, 4 ml: Dithiothreitol 1 g/l; pH 5.5
PT2	Vorbehandlungsreagenz 2 (Deckel grau), 1 Flasche, 4 ml: Natriumhydroxid 55 g/l
M	Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6,5 ml: 0,72 mg/ml; Konservierungsmittel.
R1	Vitamin D Bindeprotein BPRu (Deckel grau), 1 Flasche 9 ml: Ruthenium-markiertes Vitamin D Bindeprotein 150 µg/l; Bis-Tris- Propan-Puffer 200 mmol/l; Albumin (human) 25 g/l; pH 7,5; Konservierungsmittel
R2	25-Hydroxyvitamin D Biotin (Deckel schwarz), 1 Flasche 8,5 ml: Biotinyliertes Vitamin (25-OH)D ₃ 14 µg/ml; Bis-Tris-Propan-Puffer 200 mmol/l; pH 8,6; Konservierungsmittel

2.3 Methode der die 25(OH)D₃-Spiegel-Bestimmung

Der 25(OH)D₃-Spiegel der Proben wurde im Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin des Helios Klinikums Krefeld durch Medizinisch-technische Laboratoriumsassistenten über Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) mit Hilfe von Elecsys®- und Cobas-E®-Immunoassay-Systemen bestimmt. Bei dem Elecsys® Vitamin D total Test wird ein Vitamin D-Bindeprotein (VDBP) als Fängerkomponente genutzt, das Vitamin D₃ und Vitamin D₂ bindet. Bei dem Cobas-E®-Messsystem handelt es sich um ein vollautomatisches Analysesystem der Firma Roche. Der Arbeitsbereich umfasst 3,0–70 ng/ml 25(OH)D₃.

Tab. 2: Standardarbeitsanweisung zur Bestimmung des 25(OH)D₃-Spiegels

Untersuchungsmaterial:	Serum
Störfaktoren:	<u>keine Interferenzen bei Werten bis zu:</u> Bilirubin < 66 mg/dl, Hämoglobin < 2,0 g/dl, Intralipid < 400 mg/dl, Biotin bis 70 ng/ml
Mindestmenge:	150 µl (incl. 100 µl Totvolumen)
Stabilität:	Serum/Plasma: 8 h bei 18-25 °C, 4 d bei 2–8 °C, 4 Wochen bei -20 °C
Probenvorbereitung:	Zentrifugation der Serum- und Plasmaproben 10 min. bei 3300 U/min (2260 x g) und 18 °C ± 10 °C.
Kalibratoren:	Vitamin D total CalSet (Roche Diagnostics GmbH) Rekonstitution mit je 1 ml Aqua dest (15 min lösen). <u>Haltbarkeit:</u> 120 h bei 2–8 °C, 28 d bei -20 °C

Fortsetzung Tabelle 2

Untersuchungsmaterial:	Serum
Kontrollproben:	Preci Control Varia (PC V1, PC V2) (Roche Diagnostics GmbH) Rekonstitution mit je 3 ml Aqua dest. (30 min lösen) Haltbarkeit: 72 h bei 2–8 °C, 31 d bei –20 °C
Verdünnungsreagenz:	Elecsys Diluent Universal
Referenzbereich:	25–70 ng/ml
Einheit:	ng/ml

Das Testprinzip funktioniert nach dem Kompetitionsprinzip. Die Dauer des Tests beträgt 27 min.

Zunächst wird durch die Inkubation der Probe (15 µl) mit den Vorbehandlungsreagenzien 1 und 2 das an das VDBP gebundene 25(OH)D₃ freigesetzt.

Durch Inkubation der vorbehandelten Probe mit dem Ruthenium-markierten VDBP bildet sich ein Komplex aus 25(OH)D₃ und ruthenyliertem VDBP.

Anschließend werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel und biotinyliertes 25(OH)D₃ zugegeben, wodurch das freie Ruthenium-markierte VDBP besetzt wird. Der Komplex aus ruthenyliertem VDBP und biotinyliertem 25(OH)D₃ bindet über eine Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase.

Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Kräfte auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Der 25(OH)D₃-Gehalt in den Proben wird mittels einer Kalibrationskurve bestimmt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und durch eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Um die Funktion des Tests sicherzustellen, müssen die im Handbuch niedergelegten gerätespezifischen Anweisungen befolgt werden. Das Mischen der Mikropartikel erfolgt vor Gebrauch automatisch. Gekühlt gelagerte Reagenzien werden vor Beladung auf 20 °C temperiert und in den Reagenzrotor (20 °C) des Gerätes

platziert. Dabei sollte eine Schaumbildung vermieden werden. Das Temperieren der Reagenzien und das Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt automatisch im Gerät.

Proben mit sichtbaren Zeichen einer Hämolyse können die Analyse beeinträchtigen. Hämoglobin-Konzentrationen über 2 g/l können zu falsch hohen Ergebnissen führen. Ein Ikterus und Biotin beeinflusst die Ergebnisse nicht. Sehr selten können Störungen durch extrem hohe Antikörper-Titer gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Störfaktoren werden durch ein geeignetes Testdesign reduziert.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten der Patienten wurden aus dem klinikinternen Medico Programm in eine Exceltabelle übertragen und mittels Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp analysiert.

Die 25(OH)D₃-Spiegel der Subgruppen wurden entweder als Mittelwert ± Standardabweichung (MW±SD) oder als Medianwerte angegeben.

Es erfolgte zudem eine Einteilung der 25(OH)D₃-Spiegel in Quartile: 1. Quartil ≤ 9,59 ng/ml, 2. Quartil 9,60–15,49 ng/ml, 3. Quartil 15,50–24,24 ng/ml, 4. Quartil ≥ 24,25 ng/ml.

Für den Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegels in den verschiedenen Subgruppe wurden der Mann-Whitney-U-Test, der Kruskal-Wallis-Test, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und die Spearman-Korrelationen genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf p<0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 200 Patientinnen mit benignen und 488 Patientinnen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen in die Studie aufgenommen. Die benignen Fälle beinhalteten Blutungsstörungen (N=31), Endometriose (N=19), Schwangerschaftskomplikationen (N=52, unterschiedliche Abortformen, Hyperemesis gravidarum, gestörte Frühgraviditäten, Extrauterin-Graviditäten, Zervixinsuffizienz), benigne Ovarbefunde (N=36, Ovarialzysten, Tuboovarial-Abszesse, benigne Ovarialtumore), postmenopausale Blutungen (N=8) und benigne Veränderungen des Uterus (N=54, Myome, Polypen, Endometriumhyperplasien). Zu den 488 Fällen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen zählten Endometrium- (N=38), Ovarial- (N=32), Vulva- (N=20) und Zervixkarzinome (N=26). Das Mammakarzinom war mit 372 Fällen am häufigsten vertreten (Abb. 1).

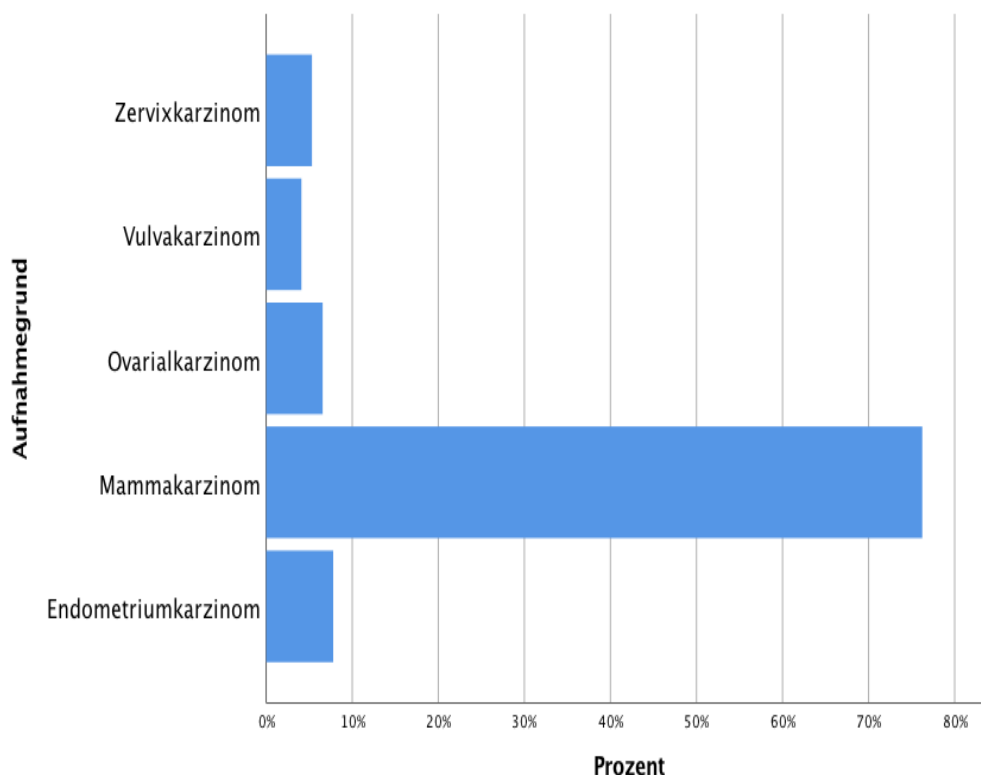


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Karzinome

3.2 25(OH)D₃-Spiegel bei benignen und malignen Erkrankungen

Der durchschnittliche 25(OH)D₃-Spiegel aller 688 Proben lag bei 18,31±11,71 ng/ml. 200 Patientinnen mit benignen Befunden zeigten einen durchschnittlichen Wert von 19,00±12,50 ng/ml (Median 17,20 ng/ml). Bei den 488 Patientinnen mit Karzinomen betrug das 25(OH)D₃-Niveau 18,03±11,37 ng/ml (Median 14,91 ng/ml). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit malignen und benignen Erkrankungen (Mann-Whitney-U-Test: U=47389,50, z=-0,60, p=0,551).

Tabelle 3 zeigt die 25(OH)D₃-Spiegel für die einzelnen Erkrankungen. Bei den benignen Befunden wiesen Patientinnen mit Endometriose die höchsten und Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen die niedrigsten Durchschnittswerte auf. Bei den malignen Erkrankungen waren die 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit Mammakarzinom am höchsten und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom am niedrigsten.

Tab. 3: 25(OH)D₃-Spiegel der benignen und malignen Erkrankungen

	Erkrankungen	MW±SD (ng/ml)	Median (ng/ml)
Benigne Befunde (N=200)	Blutungsstörungen	20,37±12,87	19,36
	gutartige Ovarbefunde	19,41±12,40	17,04
	Postmenopausale Blutungen	20,00±10,94	23,93
	benigne Uterusbefunde	17,29±12,22	15,14
	Endometriose	27,05±16,85	23,64
	Schwangerschaftskomplikationen	16,59±10,02	15,44
Maligne Befunde (N=488)	Endometriumkarzinom	15,81±8,35	13,53
	Ovarialkarzinom	16,13±9,69	14,58
	Vulvakarzinom	18,61±14,61	11,47
	Mammakarzinom	18,69±11,76	15,57
	Zervixkarzinom	13,59±6,63	10,55

3.2.1 Einfluss der Jahreszeit

Die 25(OH)D₃-Spiegel waren in der Subgruppe der benignen Erkrankungen im Frühling am niedrigsten (14,27±12,60 ng/ml; Median 9,57 ng/ml) und im Sommer am höchsten (23,73±10,66 ng/ml; Median 21,89 ng/ml). Im Herbst bzw. Winter betrug die Werte 19,42±12,60 ng/ml (Median 17,70 ng/ml) bzw. 18,49±12,47 ng/ml (Median 16,41 ng/ml).

Ein ähnliches Bild ergab sich bei den malignen Fällen (Frühjahr: $14,42 \pm 9,76$ ng/ml, Median 11,31 ng/ml; Sommer: $21,64 \pm 11,20$ ng/ml, Median 21,10 ng/ml; Herbst $20,60 \pm 11,44$ ng/ml, Median 18,33 ng/ml; Winter $15,96 \pm 11,47$ ng/ml, Median 12,76 ng/ml) (Abb. 2).

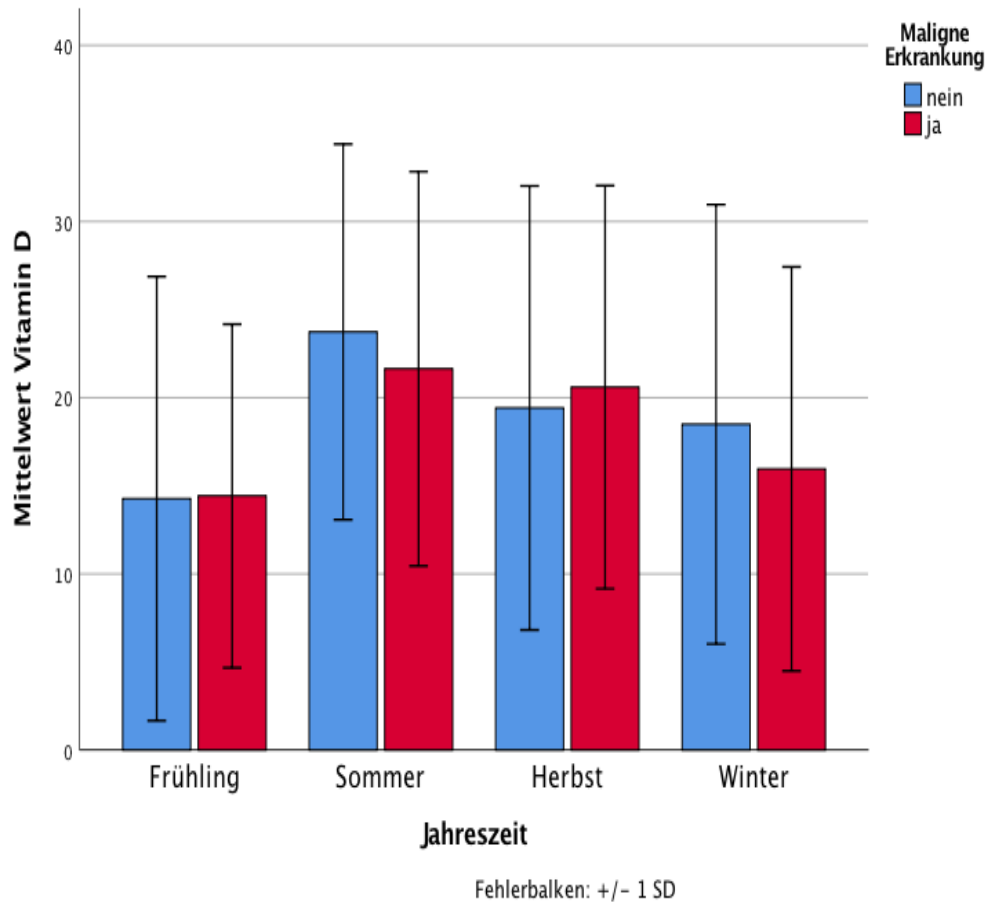


Abb. 2: Verteilung der 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen nach Jahreszeit

Der Kruskal-Wallis-Test deckte signifikante Unterschiede bei den 25(OH)D₃-Spiegeln zwischen den Jahreszeiten sowohl für die Patientinnen mit benignen Erkrankungen ($X^2(3) = 24,70$, $p < 0,001$) als auch für die Patientinnen mit malignen Erkrankungen ($X^2(3) = 49,97$, $p < 0,001$) auf.

Zur weiteren Differenzierung der Unterschiede wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (siehe Tabelle 4). Bis auf wenige Ausnahmen waren die Differenzen der 25(OH)D₃-Spiegel zwischen den Jahreszeiten signifikant.

Tab. 4: Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegel zu den verschiedenen Jahreszeiten

	25(OH)D ₃ -Spiegel	Mann-Whitney-U-Test
Benigne Befunde	Frühjahr < Sommer	U=565,00 z=-4,72, p<0,001
	Frühjahr < Herbst	U=1148,50, z=-2,83, p=0,005
	Winter < Sommer	U=563,500, z=-2,67, p=0,008
	Frühjahr < Winter	U=635,00, z=-2,26, p=0,024
	Herbst < Sommer	U=1156,00, z=-2,50, p=0,012
	Winter / Herbst	U=1072,00, z=-0,47, p=0,636
Maligne Befunde	Frühjahr < Sommer	U=3604,50, z=-5,63, p<0,001
	Frühjahr < Herbst	U=4573,00, z=-5,27, p<0,001
	Winter < Sommer	U=4746,00, z=-4,65, p<0,001
	Frühjahr / Winter	U=7586,50, z=-0,86, p=0,390
	Herbst / Sommer	U=6241,50, z=-0,97, p =0,330
	Winter < Herbst	U=5964,50, z=-4,25, p<0,001

3.2.2 Einfluss des Zeitpunktes der Blutabnahme

Zur Überprüfung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Jahr der Blutabnahme (2009–2016) wurde die Spearman Korrelationen verwendet. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang evaluiert werden (Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,05$, $p=0,227$) (Abb. 3).

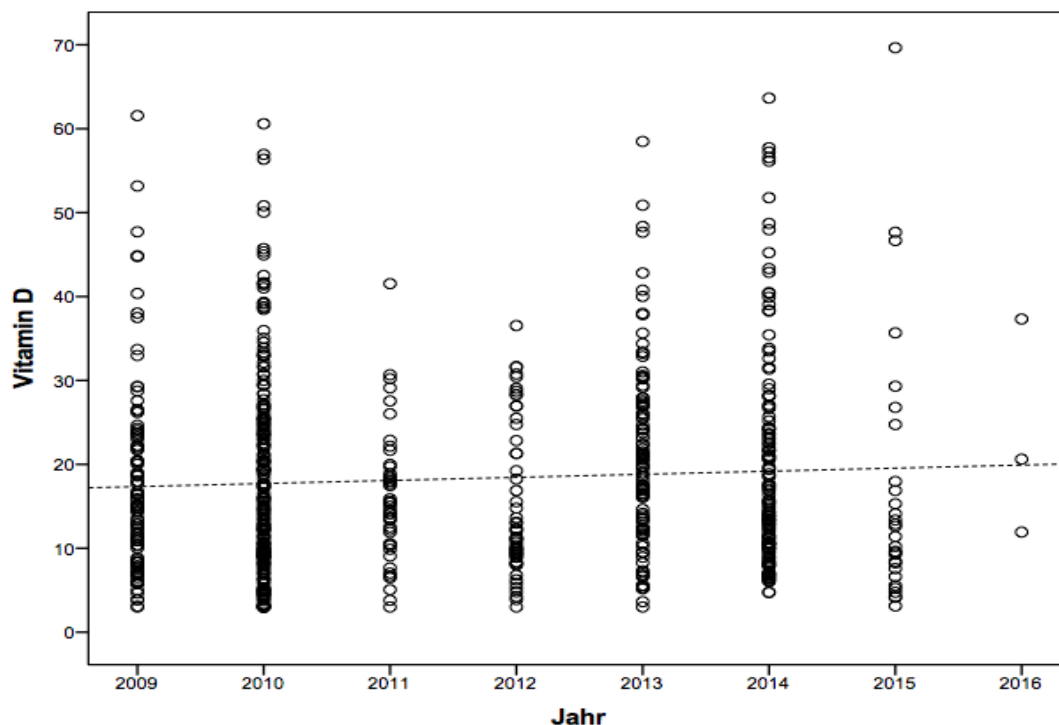


Abb. 3: 25(OH)D₃-Spiegel nach Jahr der Blutabnahme

3.2.3 Einfluss des Menopausenstatus

Die prämenopausalen Patientinnen mit benignen Erkrankungen (N=158) zeigten einen durchschnittlichen 25(OH)D₃-Spiegel von 19,22±12,88 ng/ml (Median 17,35 ng/ml). Bei den postmenopausalen Patientinnen (N=42) lag der Wert bei 18,17±11,10 ng (Median 15,23 ng/ml). Bei den prämenopausalen Patientinnen mit malignen Erkrankungen (N=89) betrug der 25(OH)D₃-Spiegel 17,72±10,76 ng/ml (Median 14,70 ng/ml) und bei den postmenopausalen Patientinnen mit malignen Erkrankungen (N=399) 18,09±11,51 ng/ml (Median 15,06 ng/ml) (Abb. 4).

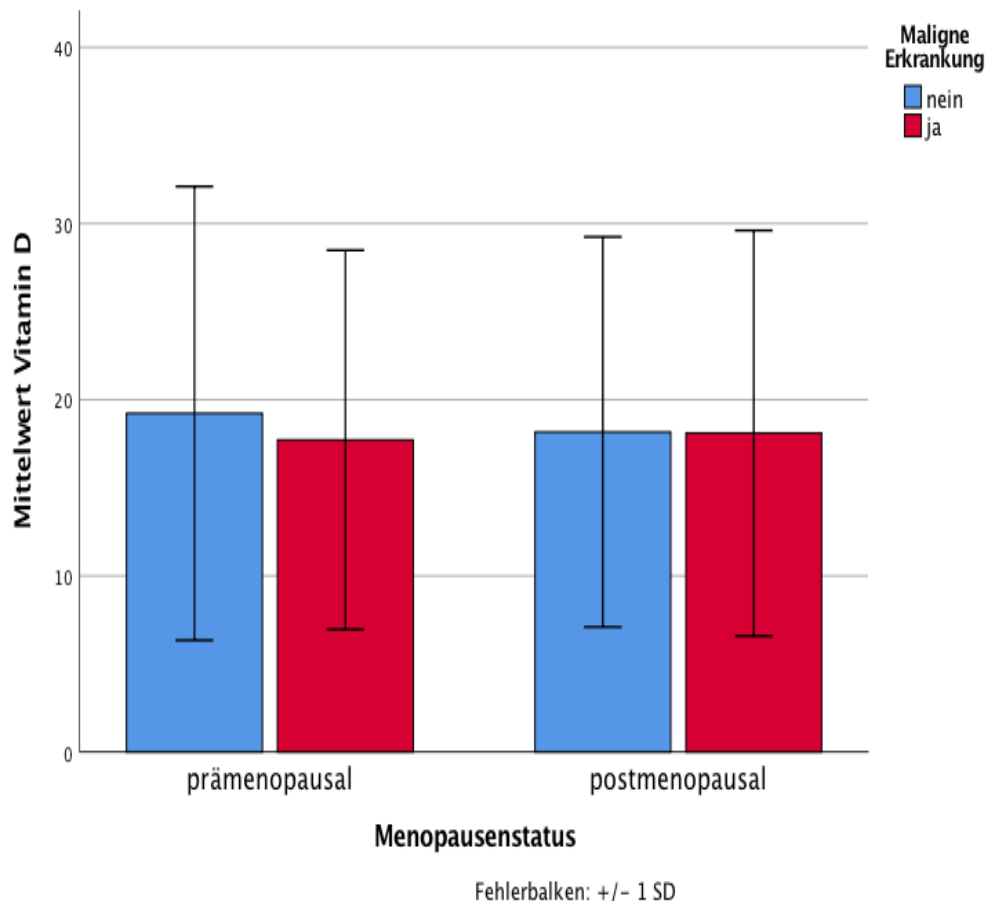


Abb. 4: Verteilung der 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen nach Menopausenstatus

Die 25(OH)D₃-Spiegel der prä- und postmenopausalen Patientinnen unterschieden sich weder im Gesamtkollektiv (U=53440,50, z=-0,41, p=0,682) noch in den Subgruppen mit benignen (U=3244,50, z=0,22, p=0,826) oder malignen (U=17701,50, z=-0,45, p=0,964) Erkrankungen signifikant.

3.2.4 Einfluss des Alters

Die Spearman-Rho-Korrelation evaluierte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Alter in der Subgruppe der malignen Erkrankungen ($r_s=-0,096$, $p=0,034$). Die 25(OH)D₃-Spiegel nahmen mit dem Alter ab. Bei den deutlich jüngeren Patientinnen mit benignen Erkrankungen konnte ein derartiger Zusammenhang nicht gefunden werden ($r_s=0,013$, $p=0,854$) (Abb. 5).

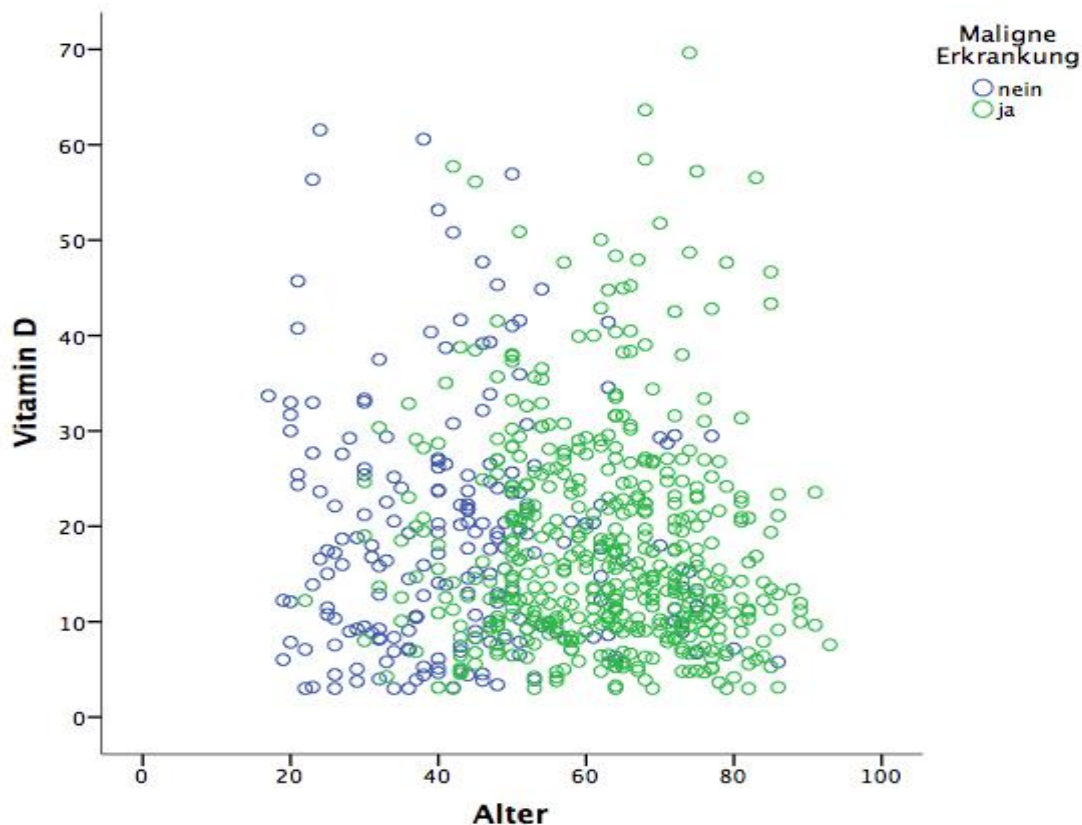


Abb. 5: Abhängigkeit der 25(OH)D₃-Spiegel vom Alter bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen

Bei einer Unterteilung der Patientinnen in Gruppen unter und über 50 Jahre waren die 25(OH)D₃-Spiegel in den Altersgruppen nicht signifikant verschieden (benigne Fälle: $U=3512,500$, $z=0,24$, $p=0,811$, maligne Fälle: $17793,00$, $z=-4,70$, $p=0,639$).

3.2.5 Einfluss des Hormonrezeptor- / Her2/neu-Status bei Mammakarzinomen

Östrogen und Progesteron Rezeptor-positive Patientinnen ($N=346$) hatten einen durchschnittlichen 25(OH)D₃-Spiegel von $18,39 \pm 11,64$ ng/ml (Median 15,35 ng/ml). Bei Hormonrezeptor-negativen Patienten ($N=25$) betrug der 25(OH)D₃-Spiegel $22,69 \pm 13,06$ ng/ml (Median 21,07 ng/ml). Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen

signifikanten Unterschied beim 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status (U=3336,000, z=-1,91, p=0,056).

Her2/neu-negative Patientinnen (N=317) hatten einen durchschnittlichen 25(OH)D₃-Spiegel von 18,67±11,77 ng/ml (Median 15,59 ng/ml) und Her2/neu-positive Patientinnen (N=53) von 18,81±12,00 ng/ml (Median 15,40 ng/ml). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (U=8365,50 z=-0,49, p=0,961).

3.2.6 Einfluss des Nikotinabusus

Die 25(OH)D₃-Spiegel der Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen in den Subgruppen Raucher / Nichtraucher sind in Tabelle 5 gelistet.

Tab. 5: 25(OH)D₃-Spiegel der Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

	Nikotinabusus	MW±SD (ng/ml)	Median (ng/ml)
Benigne Befunde	Ja	20,46±13,86	17,32
	Nein	18,56±11,82	17,23
Maligne Befunde	Ja	17,36±12,30	13,91
	Nein	17,99±10,79	15,04

Laut Mann-Whitney-U-Test bestand kein signifikanter Unterschied der 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum (Patientinnen mit benignen Befunden: U=3653,50, z=-0,66, p=0,240, Patientinnen mit malignen Befunden: U=13917,00, z=-1,18, p=0,240). Auch im Gesamtkollektiv hatte in Nikotinabusus keinen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Spiegel (U=33601,50, z=-0,46, p=0,648).

3.2.7 Einfluss des Gradings

Von den 488 malignen Erkrankungen waren 87 G1-Karzinome. In dieser Subgruppe betrug der 25(OH)D₃-Spiegel durchschnittlich 17,39±10,51 ng/ml (Median 14,83 ng/ml). Die 236 Patienten mit einem G2-Karzinom hatten einen 25(OH)D₃-Spiegel von 18,98±12,32 ng/ml (Median 15,86 ng/ml), Patientinnen mit G3-Karzinomen (N=164) von 17,04±10,31 ng/ml (Median 14,13 ng/ml) und Patientinnen mit G4-Karzinomen (N=1) von 10,08±0 ng/ml (Median 14,91 ng/ml).

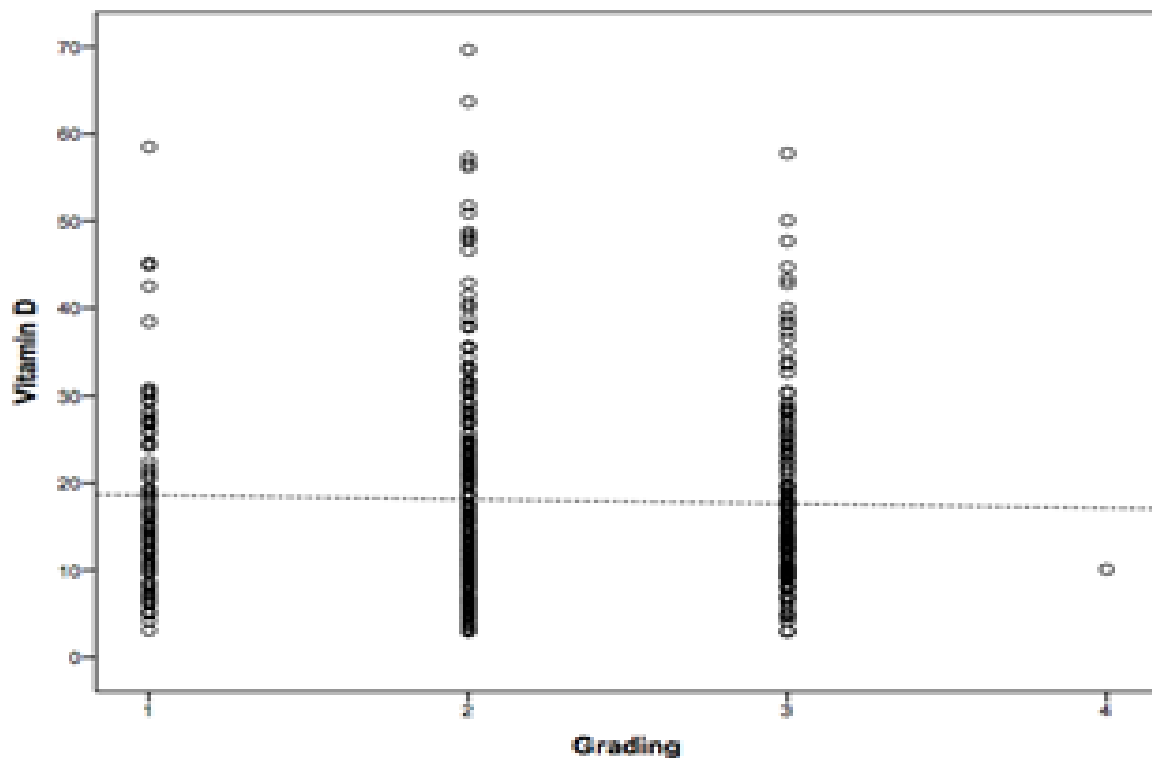


Abb. 6: 25(OH)D₃-Spiegel nach Grading maligner Tumoren

Die Spearman-Rho-Korrelationen ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grading und dem 25(OH)D₃-Spiegel ($r_s = -0,31$, $p = 0,490$) (Abb. 6).

3.2.8 Einfluss einer malignen Erkrankung in der Anamnese

Tabelle 6 listet die 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen der Patientinnen mit und ohne maligne Anamnese.

Tab. 6: 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit und ohne maligne Anamnese

	Maligne Erkrankung in der Anamnese	MW±SD (ng/ml)	Median (ng/ml)
Benigne Befunde	Ja (N=10)	25,63±12,93	21,00
	Nein (N=188)	18,79±12,41	16,98
Maligne Befunde	Ja (N=46)	22,25±17,80	15,13
	Nein (N=442)	17,59±10,41	14,81

Der Mann-Whitney-U-Test konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines malignen Befundes in der Anamnese und dem 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit malignen ($U = 9524,50$, $z = -0,71$, $p = 0,481$) oder benignen Erkrankungen ($U = 630,00$, $z = -1,76$, $p = 0,079$) feststellen.

3.2.9 Einfluss von Begleiterkrankungen

Tabelle 7 listet die 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen der Patientinnen mit und ohne Begleiterkrankungen. Insgesamt hatten von 688 Patientinnen 415 eine Nebenerkrankung. 269 Patientinnen waren ansonsten gesund, bei vier Patientinnen war der Status unbekannt.

Tab. 7: 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit und ohne Begleiterkrankungen

	Begleiterkrankungen in der Anamnese	MW±SD (ng/ml)	Median (ng/ml)
Benigne Befunde	Ja (N=95)	19,93±12,64	17,22
	Nein (N=103)	18,19±12,65	17,17
Maligne Befunde	Ja (N=320)	18,49±12,06	15,25
	Nein (N=166)	17,25±9,91	14,42

Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Vorliegen einer Begleiterkrankungen für das Gesamtkollektiv (U=53284,00, z=-1,00, p =0,316), für Karzinom-Patientinnen (U=25900,00, z=-0,450, p=0,653) oder für Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (U=4381,500, z=-1,269, p=0,205).

Die Begleiterkrankungen der 415 Patienten wurden in sieben Gruppen eingeteilt. 65,8% der Patienten litten an einer kardialen Erkrankung, 8,2% an hämatologischen Veränderungen, 17,6% an neurologischen/psychiatrischen Krankheiten, 30,8% an hormonellen Veränderungen, 12,0% an pneumologischen Erkrankungen, 23,6% an Stoffwechselerkrankungen und 9,6% an sonstigen Krankheiten.

Tabelle 8 listet die Ergebnisse der statistischen Untersuchung der 25(OH)D₃-Spiegel dieser Subgruppen. In den meisten Subgruppen hatte das Vorliegen einer Begleiterkrankung keinen signifikanten Einfluss auf die 25(OH)D₃-Spiegel. Eine Ausnahme bildeten die Patientinnen mit malignen Befunden und einer Stoffwechselstörung, die einen signifikant erniedrigten 25(OH)D₃-Spiegel aufwiesen.

Tab. 8: Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit / ohne Begleiterkrankungen

	Begleiterkrankungen in der Anamnese		MW±SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	Mann-Whitney-U-Test
Benigne Befunde	Kardiale Erkrankungen	Ja	20,11±12,95	17,69	U=1026,00, z=-0,85, p=0,932
		Nein	19,61±11,72	16,60	
Maligne Befunde		Ja	18,77±11,27	16,11	U=10246,00, z=-1,54, p=0,125
		Nein	17,94±13,51	13,35	
Benigne Befunde	Hämatologische Erkrankungen	Ja	21,38±13,87	17,23	U=360,00, z=-0,34, p=0,732
		Nein	19,78±12,39	16,60	
Maligne Befunde		Ja	16,93±13,76	13,37	U=3154,50, z=-1,20, p=0,230
		Nein	18,62±11,92	15,54	
Benigne Befunde	Neurologisch/psychiatrische Erkrankungen	Ja	20,32±14,78	16,67	U=7,28,50, z=-0,20, p=0,844
		Nein	19,82±11,88	17,22	
Maligne Befunde		Ja	20,13±13,62	15,58	U=6762,50, z=-0,51, p=0,611
		Nein	18,16±11,72	15,20	
Benigne Befunde	Hormonelle Erkrankungen	Ja	21,47±13,51	20,46	U=719,00, z=-0,52, p=0,603
		Nein	19,49±12,21	17,00	
Maligne Befunde		Ja	18,03±11,43	15,59	U=11132,00, z=-0,337, p=0,736
		Nein	18,72±12,38	14,83	
Benigne Befunde	Pneumologische Erkrankungen	Ja	24,13±15,70	18,67	U=412,00, z=-0,94, p=0,335
		Nein	19,32±11,92	17,22	
Maligne Befunde		Ja	21,34±13,96	18,74	U=4542,00, z=-1,52, p=0,127
		Nein	18,11±11,75	14,47	
Benigne Befunde	Stoffwechselstörungen	Ja	20,76±14,19	18,95	U=682,00, z=-0,10, p=0,917
		Nein	19,73±12,12	16,78	
Maligne Befunde		Ja	15,97±10,13	12,41	U=8192,00, z=-1,97 p=0,049
		Nein	19,33±12,54	16,11	

3.2.10 Einfluss der Art der malignen Erkrankung

Die 25(OH)D₃-Spiegel der Patientinnen mit unterschiedlichen Karzinomen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Signifikante Unterschiede konnten mit Ausnahme zwischen den Patientinnen mit Mamma- und Zervixkarzinom nicht detektiert werden (Tabelle 9).

Tab. 9: Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit unterschiedlichen Karzinomen

Verglichene Karzinomgruppen	Mann-Whitney-U-Test
Endometriumkarzinom / Mammakarzinom	U=6295,00, z=-1,11, p=0,267
Endometriumkarzinom / Ovarialkarzinom	U=592,50, z=-0,183, p=0,855
Endometriumkarzinom / Vulvakarzinom	U=378,00, z=-0,033, p=0,974

Fortsetzung Tabelle 9

Verglichene Karzinomgruppen	Mann-Whitney-U-Test
Endometriumkarzinom / Zervixkarzinom	U=417,50, z=-1,05, p=0,296
Mammakarzinom / Ovarialkarzinom	U=5276,50, z=-1,07, p=0,287
Mammakarzinom / Vulvakarzinom	U=3338,00, z=-0,77, p=0,439
Mammakarzinom/ Zervixkarzinom	U=3552,50, z=-2,26, p=0,024
Ovarialkarzinom / Vulvakarzinom	U=318,00, z=-0,04, p=0,970
Ovarialkarzinom / Zervixkarzinom	U=354,00, z=-0,97, p=0,332
Vulvakarzinom / Zervixkarzinom	U=252,50, z=-0,17, p=0,868

3.3 Klassifizierte 25(OH)D₃-Spiegel von benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen

Für die folgende Untersuchung wurden die 25(OH)D₃-Spiegel in Quartile (1. Quartil ≤ 9,59 ng/ml, 2. Quartil 9,60–15,49 ng/ml, 3. Quartil 15,50–24,24 ng/ml, 4. Quartil ≥ 24,25 ng/ml) eingeteilt.

Der Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Unterschied der Verteilung der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel zwischen malignen Erkrankungen und benignen Erkrankungen ($X^2(3)=9,756$, $p=0,021$). Es zeigte sich innerhalb der Malignomgruppe ein signifikanter Unterschied der Vitamin D Spiegel vom 1. Quartil zum 2. Quartil (66,9% versus 80,2%, $p < 0,05$). Im Vergleich der anderen Quartile untereinander konnte kein signifikanter Unterschied in der Gruppe festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Patientengruppe mit benignen gynäkologischen Erkrankungen fand sich ebenfalls nur ein signifikanter Unterschied im Vergleich des Vitamin D Spiegel für das 1. und 2. Quartil (33,1% versus 19,8%, $p < 0,05$). Für die restlichen Gruppen zeigte sich kein Unterschied.

Untersucht man den 25(OH)D₃-Spiegel der verschiedenen Krankheitsbilder innerhalb der malignen und nicht malignen Erkrankungen für die vier Quartile zeigte sich mittels Chi Quadrat kein signifikanter Unterschied $X^2(3)=38,325$, $p=0,142$. Es ergab sich nur ein signifikanter Unterschied beim Zervixkarzinom vom 2. Quartil zum 4. Quartil (7% versus 1,2%, $p < 0,05$).

3.3.1 Einfluss der Jahreszeit

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel und der Jahreszeit sowohl für die Patientinnen mit Malignomen ($X^2(3)=51,245$, $p=0,000$) als auch für Patientinnen mit benignen Erkrankungen ($X^2(3)=30,300$, $p=0,000$).

Eine genauere Analyse wurde mittels Mann-Whitney-Test durchgeführt (Tabelle 10).

Tab. 10: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel nach Jahreszeiten

	in Quartile eingeteilte 25(OH)D ₃ - Spiegel Jahreszeitenvergleich	Mann-Whitney-U-Test
Benigne Befunde	Frühjahr < Sommer	U=580,00 z=-4,78, p<0,001
	Frühjahr < Herbst	U=1255,00 z=-2,34, 0,019
	Winter < Sommer	U=552,50, z=-2,90, p=0,004
	Frühjahr < Winter	U=693,50, z=-1,84, p=0,066
	Herbst < Sommer	U=1115,00, z=-2,847, p=0,004
	Winter / Herbst	U=1096,00, z=-0,31, p=0,756
Maligne Befunde	Frühjahr < Sommer	U=3803,00, z=-5,40, p<0,001
	Frühjahr < Herbst	4976,50 z=-4,71, p<0,001
	Winter < Sommer	U=4777,50, z=-4,74, p<0,001
	Frühjahr / Winter	U=7845,00, z=-0,439, p=0,661
	Herbst / Sommer	U=6186,50, z=-1,13, p=0,260
	Winter < Herbst	U=6169,00, z=-4,04, p<0,001

Die Abbildungen 7/8 veranschaulichen noch einmal die Verteilung der Patientinnen auf die Quartile.

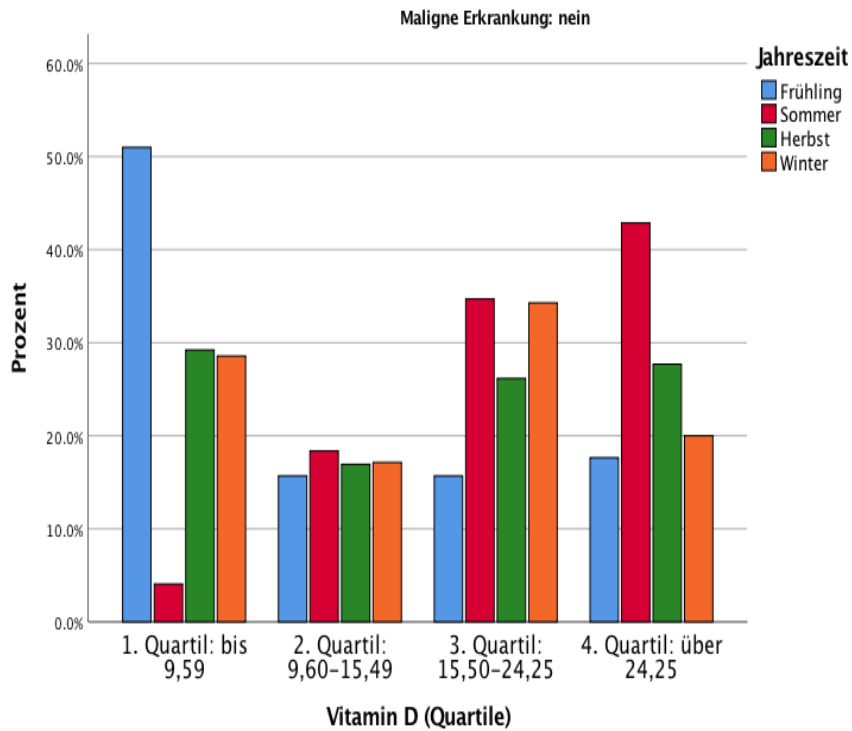


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der malignen Fälle auf die 25(OH)D₃-Quartile nach Jahreszeit

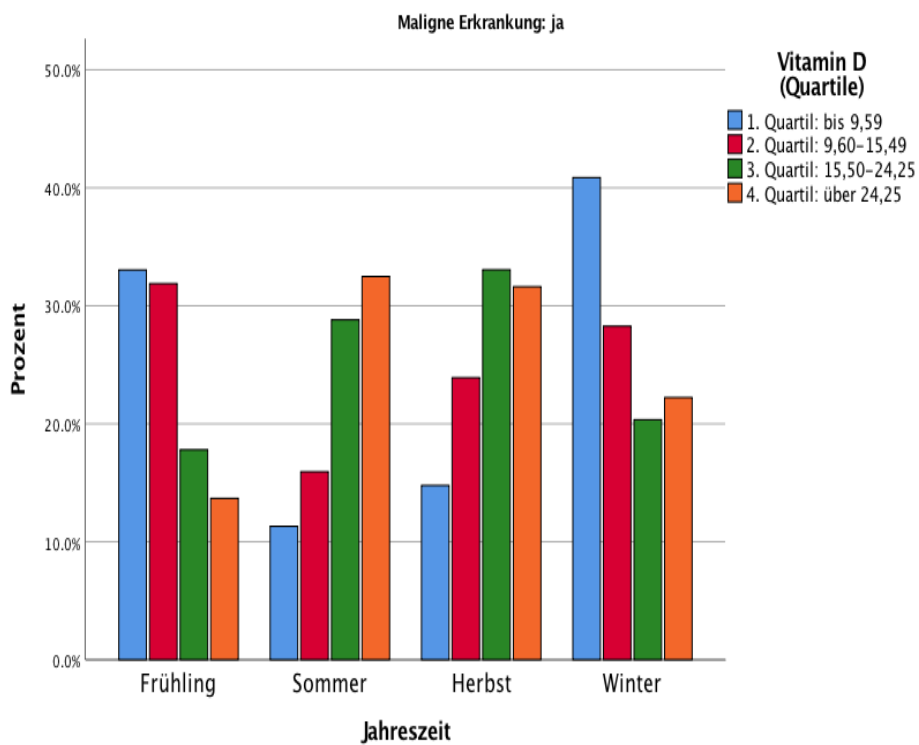


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der benignen Fälle auf die 25(OH)D₃-Quartile nach Jahreszeit

3.3.2 Einfluss des Menopausenstatus

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen bei dem in Quartile unterteilten 25(OH)D₃-Spiegel ($U=53001,50$, $z=-0,60$, $p=0,546$). Dies galt auch bei einer Analyse der Subgruppen der Patientinnen mit gutartigen und malignen Befunden.

3.3.3 Einfluss des Alters

Die Spearman-Rho-Korrelation ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem in Quartile unterteilten 25(OH)D₃-Spiegel für Patientinnen mit benignen Erkrankungen ($r_s=-0,01$, $p=0,847$), für Patientinnen mit Karzinomen war die Korrelation dagegen signifikant ($r_s=-0,11$, $p=0,015$).

Zur weiteren Beurteilung der in Quartile unterteilten 25(OH)D₃-Spiegel wurden die Patientinnen in zwei Altersgruppen unterteilt (über und unter 50 Jahre). Der Mann-Whitney-U-Test ermittelte keinen signifikanten Unterschied für die beiden Altersgruppen.

3.3.4 Einfluss des Gradings

Weiter bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel (Spearman-Korrelation: $r_s=-0,035$, $p=0,442$, $N=488$).

3.3.5 Einfluss des Hormonrezeptor- / Her2/neu-Status bei Mammakarzinomen

Der Mann-Whitney-Test ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegels zwischen Hormonrezeptor-positiven ($N=346$) und negativen ($N=25$) Fällen. Der Vitamin D Spiegel lag bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen signifikant höher ($U=3329,00$, $z=-1,99$, $p=0,047$ Abb. 9).

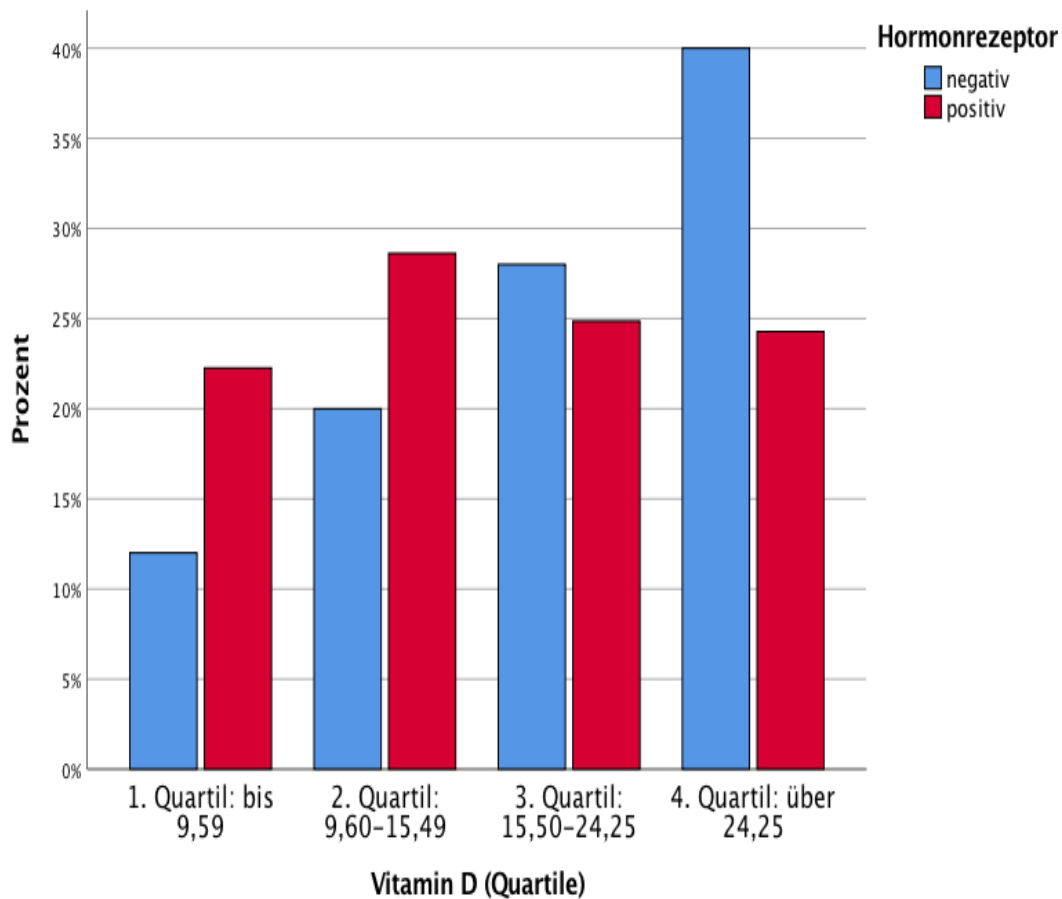


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der 25(OH)D₃-Quartile nach Hormonrezeptorstatus.

Kein signifikanter Unterschied ließ sich für den in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel zwischen Her2/neu-positiven und -negativen Patientinnen erkennen (U=8290,00, z=-0,16, p=0,874).

3.3.6 Einfluss des Nikotinabusus

Sowohl bei Patientinnen mit benignen Erkrankungen (U=3738,00, z=-0,43, p=0,665) als auch bei Karzinom-Patientinnen (U=14045,00, z=-1,08, p=0,279) bestand laut Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied bezüglich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit vom Rauchverhalten.

3.3.7 Einfluss der Karzinomanamnese

Weiter bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel und einem Karzinom in der Anamnese für

Patientinnen mit gutartigen ($U=684,00$, $z=-1,50$, $p=0,133$) oder mit malignen ($U=107506,50$, $z=-0,64$, $p=0,523$) Befunden.

3.3.8 Einfluss von Begleiterkrankungen

Im Folgenden (Tabelle 11) wurde der Einfluss verschiedener Begleiterkrankungen auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel analysiert. Ein signifikanter Einfluss konnte für keine Begleiterkrankung festgestellt werden. Eine Ausnahme bildeten wiederum Malignom-Patientinnen mit Stoffwechselstörungen, deren in Quartile eingeteilte 25(OH)D₃-Spiegel signifikant niedriger lagen.

Tab. 11: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit / ohne Begleiterkrankungen

Subgruppe	Begleiterkrankung mit / ohne	Mann-Whitney-U-Test
Benigne Befunde	Kardiale Erkrankungen	$U=963,50$, $z=-0,598$, $p=0,550$
Maligne Befunde		$U=9979,00$, $z=-1,94$, $p=0,052$
Benigne Befunde	Hämatologische Erkrankungen	$U=355,00$, $z=-0,420$, $p=0,647$
Maligne Befunde		$U=3039,00$, $z=-1,51$, $p=0,131$
Benigne Befunde	Neurologisch/psychiatrische Erkrankungen	$U=726,50$, $z=-0,22$, $p=0,824$
Maligne Befunde		$U=6862,50$, $z=-0,36$, $p=0,720$
Benigne Befunde	Hormonelle Erkrankungen	$U=722,00$, $z=-0,51$, $p=0,610$
Maligne Befunde		$U=10987,00$, $z=-0,54$, $p=0,589$
Benigne Befunde	Pneumologische Erkrankungen	$U=437,00$, $z=-0,71$, $p=0,480$
Maligne Befunde		$U=4577,00$, $z=-1,51$, $p=0,132$
Benigne Befunde	Stoffwechselstörungen	$U=692,50$, $z=-0,01$, $p=0,996$
Maligne Befunde		$U=8166,00$, $z=-2,07$, $p=0,039$

3.3.9 Einfluss der malignen Entität

Die in Quartile eingeteilten Vitamin D Spiegel wurden für die verschiedenen Karzinomgruppen untersucht. Für das Endometriumkarzinom war die Verteilung über alle Quartile ähnlich mit jeweils 26,3%, im 3. Quartil etwas reduziert mit 21,1%. Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom lagen die Vitamin D Spiegel hauptsächlich im 2. Quartil von 9,60–15,49 ng/ml mit 28,0%. Für das Ovarialkarzinom zeigten sich die Werte mit jeweils 28,1% gleichmäßig auf das erste bis dritte Quartil verteilt, das vierte Quartil mit Werten über 24,25 ng/ml war nur mit 15,6% vertreten. Bei Patientinnen mit Vulvakarzinom war das erste Quartil mit Werten bis 9,59 ng/ml prozentual am häufigsten vergeben (45%). Für das Zervixkarzinom war das Ergebnis dem Mammakarzinom ähnlich mit den meisten Fällen im 2. Quartil von 9,60–15,49 ng/ml mit 46.2 %.

Vergleicht man die Karzinome mit Hilfe des exakten Tests von Fisher mit den benignen Befunden bzgl. der Verteilung der Quartile des Vitamin D Spiegels ergaben sich die folgenden p-Werte: Endometriumkarzinom: $p= 0.585$, Mammakarzinom: $p= 0.021$, Ovarialkarzinom: $p= 0,340$, Vulvakarzinom: $p= 0,474$, Zervixkarzinom: $p= 0.005$. Für das Mamma- und das Zervixkarzinom wurden signifikante p-Werte unter 0.05 berechnet. Damit ergaben sich für diese Patientinnen häufiger Vitamin D Werte unter 15.5 als für Patientinnen mit benignen Befunden .

Die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel der Patientinnen mit unterschiedlichen Karzinomen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Lediglich zwischen Patientinnen mit Mamma- und Zervixkarzinomen bestand ein signifikanter Unterschied bei dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel mit signifikant höheren Werten für das Mammakarzinom (Tabelle 12).

Tab. 12: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den Subgruppen mit unterschiedlichen Karzinomen

Verglichene Karzinomgruppen	Mann-Whitney-U-Test
Endometriumkarzinom / Mammakarzinom	U=6809,00, z=-0,39, p=0,700
Endometriumkarzinom / Ovarialkarzinom	U=561,00, z=-0,57, p=0,567
Endometriumkarzinom / Vulvakarzinom	U=327,00, z=-0,90, p=0,369
Endometriumkarzinom / Zervixkarzinom	U=401,00, z=-1,32, p=0,186

Fortsetzung Tabelle 12

Verglichene Karzinomgruppen	Mann-Whitney-U-Test
Mammakarzinom / Ovarialkarzinom	U=5245,00, z=-1,15, p=0,249
Mammakarzinom / Vulvakarzinom	U=3070,00, z=-1,36, p=0,174
Mammakarzinom > Zervixkarzinom	U=3665,50, z= -2,13, p=0,033
Ovarialkarzinom / Vulvakarzinom	U=296,00, z=-0,47, p=0,639
Ovarialkarzinom / Zervixkarzinom	U=365,00, z=-0,83, p=0,405
Vulvakarzinom / Zervixkarzinom	U=260,00, z=0,00, p=1,000

3.4 Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegel – maligne/benigne Erkrankungen / Endometriose

3.4.1 Einfluss der Jahreszeit

Abbildung 10 zeigt die 25(OH)D₃-Spiegel für die Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen oder einer Endometriose in Abhängigkeit von der Jahreszeit.

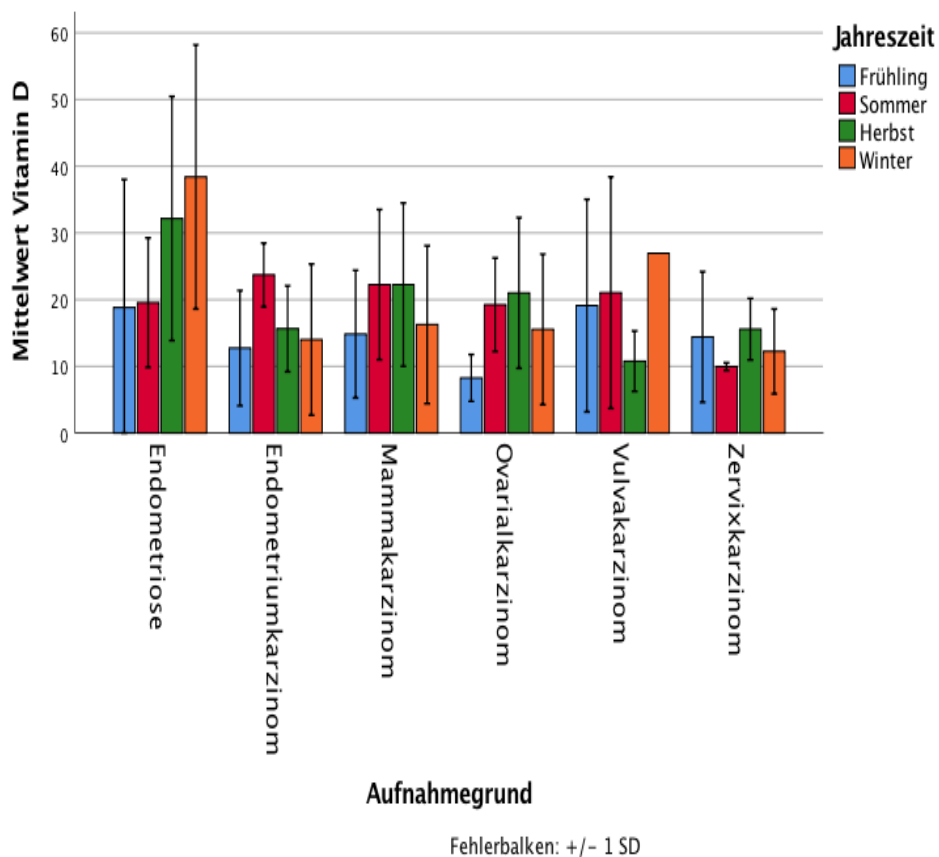


Abb. 10: 25(OH)D₃-Spiegel (MW ± SD) der Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen oder Endometriose unterteilt nach Jahreszeiten

Bei Patientinnen mit Endometrium-, Mamma- und Ovarialkarzinomen waren die 25(OH)D₃-Spiegel im Sommer / Herbst am höchsten. Bei Vulvakarzinom-Patientinnen wurden die höchsten Werte im Sommer / Winter detektiert und Zervixkarzinom-Patientinnen im Frühling / Herbst. Die Endometriose-Patientinnen zeigten die höchsten 25(OH)D₃-Spiegel im Herbst / Winter.

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde die Signifikanz der jahreszeitlich bedingten Unterschiede der 25(OH)D₃-Spiegel für die Malignome und die Endometriose untersucht (Tabelle 13).

Tab. 13: Unterschiede der 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit verschiedenen Karzinomen oder Endometriose nach Jahreszeiten

25(OH)D ₃ -Spiegel	Entität	Mann-Whitney-U-Test
Frühling < Sommer	Endometriumkarzinom	U=11,00, z=-2,21, p=0,027
	Mammakarzinom	U=1965,00, z=-4,86, p<0,001
	Ovarialkarzinom	U=5,00, z=-2,98, p=0,003
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,604
Frühling < Herbst	Mammakarzinom	U=2294,50, z=-4,75, p<0,001
	Ovarialkarzinom	U=4,00, z=-2,94, p=0,003
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,139
Frühling/Winter	Alle Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,127
Sommer > Herbst	Endometriumkarzinom	U=14,00, z=-2,41, p=0,016
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,102
Sommer > Winter	Mammakarzinom	U=2933,00, z=-4,34, p<0,001
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,120
Herbst > Winter	Mammakarzinom	U=3377,50, z=-4,29, p<0,001
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,103

Die Verteilung der Werte ist exemplarisch für den Vergleich Frühling / Sommer und für den Vergleich Frühling / Herbst in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

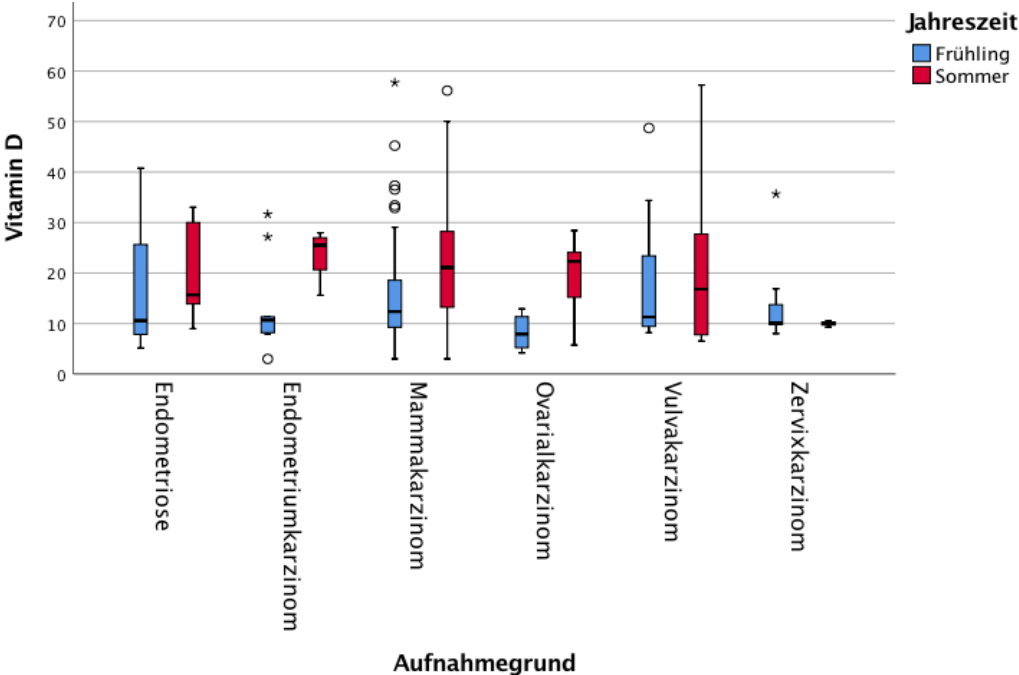


Abb. 11: 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit Karzinomen oder Endometriose – Vergleich Frühling / Sommer

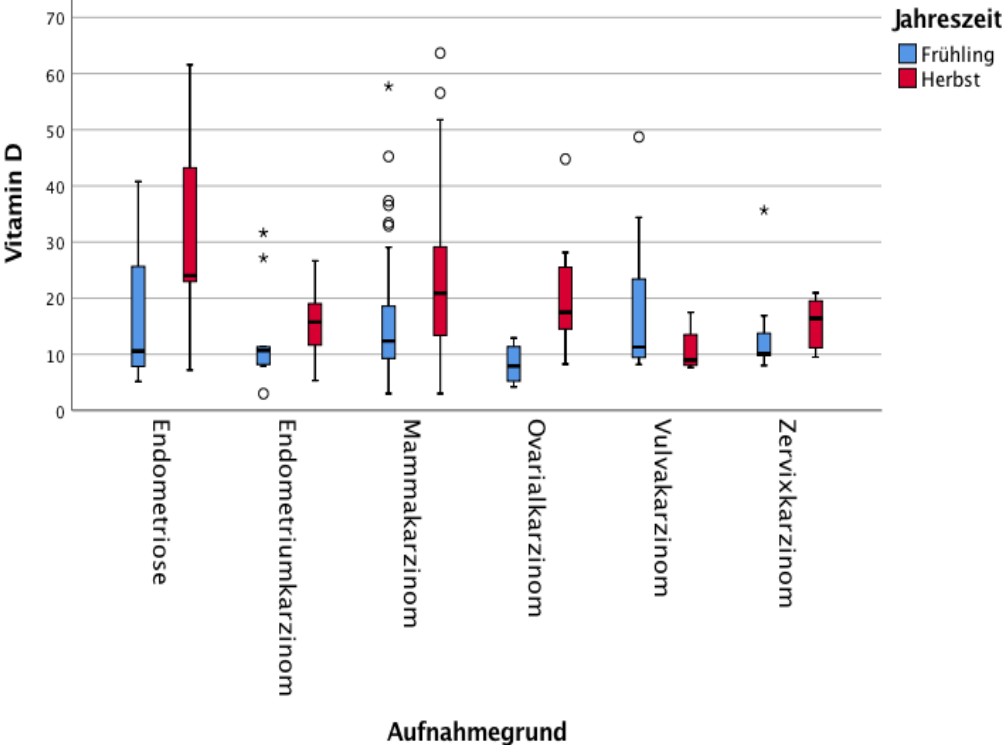


Abb. 12: 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit Karzinomen oder Endometriose – Vergleich Frühling / Herbst

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auch die Signifikanz der jahreszeitlich bedingten Unterschiede der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel für die Malignome und die Endometriose untersucht (Tabelle 14).

Tab. 14: Unterschiede der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit verschiedenen Karzinomen oder Endometriose nach Jahreszeiten

25(OH)D ₃ -Spiegel Quartile	Entität	Mann-Whitney-U-Test
Frühling < Sommer	Endometriumkarzinom	U=9,00, z=-2,50, p=0,013
	Mammakarzinom	U=2078,00, z=-4,66, p<0,001
	Ovariakarzinom	U=8,50, z=-2,76, p=0,006
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,604
Frühling < Herbst	Mammakarzinom	U=2531,50, z=-4,20, p=0,000
	Ovariakarzinom	U=8,50, z=-2,59, p=0,010
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,080
Frühling/Winter	Alle Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,081
Sommer/Herbst	Endometriumkarzinom	U= 21,00 z=-1,96 p= 0,050
	Weiteren Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,152
Sommer > Winter	Mammakarzinom	U=2897, 00, z=-4,58, p<0,001
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,129
Herbst > Winter	Mammakarzinom	U=3486,50, z=-4,16, p<0,001
	Weitere Entitäten	keine signifikanten Unterschiede p>0,109

3.4.2 Einfluss des Zeitpunkts der Blutabnahme

Der Einfluss des Zeitpunkts der Blutabnahme auf die 25(OH)D₃-Spiegel / in Quartile eingeteilte 25(OH)D₃-Spiegel wurde mittels Spearman-Rho analysiert. Signifikante Korrelationen konnte für keine der untersuchten Entitäten entdeckt werden (25(OH)D₃-Spiegel: Endometriumkarzinom: r_s =0,05, p=0,778, Mammakarzinom: r_s =0,08, p=0,105, Ovariakarzinom: r_s =-0,20, p=0,265, Vulvakarzinom: r_s =0,25, p=0,285, Zervixkarzinom: r_s =-0,11, p=0,603. Endometriose r_s =-0,16, p=0,509; in Quartile eingeteilte 25(OH)D₃-Spiegel: Daten nicht gezeigt).

3.4.3 Einfluss des Menopausenstatus

Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel / in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel und dem Menopausenstatus bei Patientinnen mit unterschiedlichen Karzinomen oder Endometriose (Tabelle 15).

Tab. 15: Signifikanzprüfung der Unterschiede beim 25(OH)D₃-Spiegel / in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (Mann-Whitney-U-Test)

Entität	25(OH)D ₃ -Spiegel	in Quartile eingeteilte 25(OH)D ₃ -Spiegel
Endometriose	U=2,00, z=-1,28, p=0,201	U=3,50, z=-1,06, p=0,290
Endometrium-Karzinom	U=62,00, z=-0,29, p=0,775	U=57,00, z=-0,54, p=0,589
Mammakarzinom	U=9490,50, z=-0,16, p=0,877	U=9400,00 z=-0,28, p=0,779
Ovarialkarzinom	U=51,00, z=-0,26, p=0,776	U=46,00, z=-0,59, p=0,555
Vulvakarzinom	U=25,00, z=0,05, p=0,958	U=23,00, z=-0,28, p=0,779
Zervixkarzinom	U=59,50, z=-1,08, p=0,280	U=60,00, z=-1,13, p=0,260

3.4.4 Einfluss des Alters

Bei den Mammakarzinom-Patientinnen hing der 25(OH)D₃-Spiegel bzw. der in Quartile eingeteilte 25(OH)D₃-Spiegel signifikant vom Alter ab (Spearman-Rho-Korrelation $r_s=-0,15$, $p=0,004$ bzw. $r_s=-0,16$, $p=0,002$). Bei den Patientinnen mit anderen Karzinomen oder mit einer Endometriose fehlte dieser Zusammenhang ($p>0,394$ bzw. $p>0,609$).

Nach Unterteilung der Patientinnen in die Altersklassen über und unter 50 Jahre wurde mittels Mann-Whitney Test kein signifikanter Zusammenhang des 25(OH)D₃ Spiegel für die Karzinom- und Endometriose-Gruppe festgestellt ($p>0,194$). Auch für die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel fehlte ein solcher Zusammenhang (Endometriumkarzinom: U=49,500, z=-0,17, p=0,867, Mammakarzinom: U=9544,50, z=-0,57, p=0,570, Ovarialkarzinom: U=70,00, z=-0,40, p=0,689, Vulvakarzinom: U=22,00 z=-1,00, p=0,316, Zervixkarzinom: U=62,50, z=-1,11, p=0,267). Für die Endometriose-Patienten konnte der Test nicht durchgeführt werden, da es keine Patientin in der Altersgruppe über 50 Jahre gab.

3.4.5 Einfluss des Gradings

Es fehlte in den Karzinomgruppen ein signifikanter Zusammenhang des 25(OH)D₃-Spiegels bzw. des in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegels (Tabelle 16).

Tab. 16: Signifikanzprüfung der Unterschiede beim 25(OH)D₃-Spiegel / in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit vom Grading in den einzelnen Karzinomgruppen (Spearman-Rho-Koeffizient)

Entität	25(OH)D ₃ -Spiegel	in Quartile eingeteilte 25(OH)D ₃ -Spiegel
Endometrium-Karzinom	$r_s = -0,14, p=0,420$	$r_s = -0,20, p=0,235$
Mammakarzinom	$r_s = -0,00, p=0,969$	$r_s = -0,01, p=0,856$
Ovarialkarzinom	$r_s = 0,06, p=0,748$	$r_s = 0,15, p=0,403$
Vulvakarzinom	$r_s = -0,12, p=0,627$	$r_s = -0,04, p=0,868$
Zervixkarzinom	$r_s = -0,07, p=0,723$	$r_s = -0,02, p=0,924$

3.4.6 Einfluss eines Nikotinabusus

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang der 25(OH)D₃-Spiegel bzw. der in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel zum Rauchverhalten der Patientinnen in der Endometriose- und in den Karzinomgruppen ($p > 0,184$ bzw. $p > 0,253$).

3.4.7 Einfluss der Medikation

Tabelle 17 gibt einen Überblick über den Einfluss der Medikation auf die 25(OH)D₃-Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe. Während die 25(OH)D₃-Spiegel nach Medikamenten zur Beeinflussung des Hormonhaushaltes in einigen Entitäts-Gruppen anstiegen, senkten Blutdruck- und Diabetes-Medikamente teilweise die 25(OH)D₃-Spiegel.

Tab. 17: Einfluss der Medikation auf die 25(OH)D₃-Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe

Medikation	Entität	Effekt auf den 25(OH)D ₃ -Spiegel	Mann-Whitney-U-Test	
			25(OH)D ₃ -Spiegel	in Quartile eingeteilte 25(OH)D ₃ -Spiegel
Hormonhaushalt	Endometriose	-	U=23,500, z=-0,06, p=0,955	U=23,500, z=-0,06, p=0,955
	Endometriumkarzinom	Positiv	U=4,00, z=-3,03, p=0,002	U=1200,00, z= -2,73 p=0,006
	Mammakarzinom	Positiv	U=10709,50, z=-1,24, p=0,214	10904,5 z= -1,05 p= 0,296
	Ovariakarzinom	-	U=45,00, z=-0,20, p=0,844	U=37,00 z= -0,749 p= 0,454
	Vulvakarzinom	-	U=3,00, z=-1,13, p=0,260	U = 4,00 z= -1,01 p =0,312
	Zervixkarzinom	-	U=16,00, z=-2,61, p=0,009	U= 21,50 z= -2,40 p= 0,016
Blutdruck	Mammakarzinom	Negativ	U=6038,00, z=-2,014, p=0,044	U=6005,50, z=-2,14, p=0,032
	Ovariakarzinom	Negativ	U=27,00, z=-1,97, p =0,049	U=18,00, z=-2,75, p=0,006
	Vulvakarzinom	-	U=7,00, z=-1,90, p=0,057	U=7,50, z=-1,89, p=0,059
	Zervixkarzinom / Endometriose / Endometriumkarzinom	-	p>0,217	p>0,183
Schilddrüse	Mammakarzinom	-	U=6376,50, z=-1,73, p=0,085	U=6443,00, z=-1,66, p=0,097
	Alle weiteren Entitäten*	-	p>0,423	p>0,270
Diabetes	Mammakarzinom	Negativ	U=2896,00, z=-2,68, p=0,007	U=3000,50, z=-2,51, p=0,012
	Vulvakarzinom	Negativ	U=2,00, z=-2,20, p=0,028	U=1,500, z=-2,35, p=0,019
	Alle weiteren Entitäten	-	p>0,177	p>0,171
Lunge	Ovariakarzinom	-	U=0,00, z=-1,65, p=0,099	p>0,139
	Alle weiteren Entitäten	-	p>0,181	p>0,139

*Patientinnen mit Endometriose waren in dieser Gruppe nicht vertreten.

3.4.8 Einfluss von Begleiterkrankungen

Tabelle 18 gibt einen Überblick über den Einfluss der Begleiterkrankungen auf die 25(OH)D₃-Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den verschiedenen Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe. Während die 25(OH)D₃-Spiegel bei gleichzeitig auftretenden Erkrankungen bzw. hormonellen in

einigen Entitäts-Gruppen anstiegen, führte eine gleichzeitige Stoffwechselerkrankung teilweise zu einem niedrigeren 25(OH)D₃-Spiegel.

Tab. 18: Einfluss der Begleiterkrankungen auf die 25(OH)D₃-Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel in den verschiedenen Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe

Begleiterkrankung	Entität	Effekt auf den 25(OH)D ₃ -Spiegel	Mann-Whitney-U-Test	
			25(OH)D ₃ -Spiegel	in Quartile eingeteilte 25(OH)D ₃ -Spiegel
Kardiale Erkrankungen	Mammakarzinom	positiv	U=5553,50, z=-1,98, p=0,047	U=5417,50, z=-2,33, p=0,020
	Zervixkarzinom	positiv	U=18,00, z=-2,31, p=0,021	U=16,00, z=-2,60, p=0,009
	Weitere Entitäten	-	p>0,209	p>0,174
Hämatologische Erkrankungen	Alle Entitäten	-	p>0,354	p>0,243
Neurologisch/ Psychiatrische Erkrankungen	Alle Entitäten		p>0,128	p>0,156
Hormonelle Erkrankungen	Endometriumkarzinom	positiv	U=20,00, z=-1,65, p=0,099	U=17,00, z=-1,96, p=0,050
	Zervixkarzinom	-	p= 0,208	U=37,50, z=-1,70, p=0,089
	Weitere Entitäten	-	p>0,208	p>0,369
Lungenerkrankungen	Mammakarzinom	-	U=2165,00 z=-1,78, p=0,074	U=2222, z=-1,67, p=0,095
	Weitere Entitäten	-	p>0,116	p>0,133
Stoffwechsel- erkrankungen	Mammakarzinom	negativ	U=4264,50, z=-2,10, p=0,036	U=4292,50, z=-2,11, p=0,035
	Weitere Entitäten	-	p>0,116	p>0,143

Abbildung 13 stellt die Verteilung der 25(OH)D₃-Spiegel in den Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe bei Patientinnen mit und ohne begleitende Herzerkrankung beispielhaft dar.

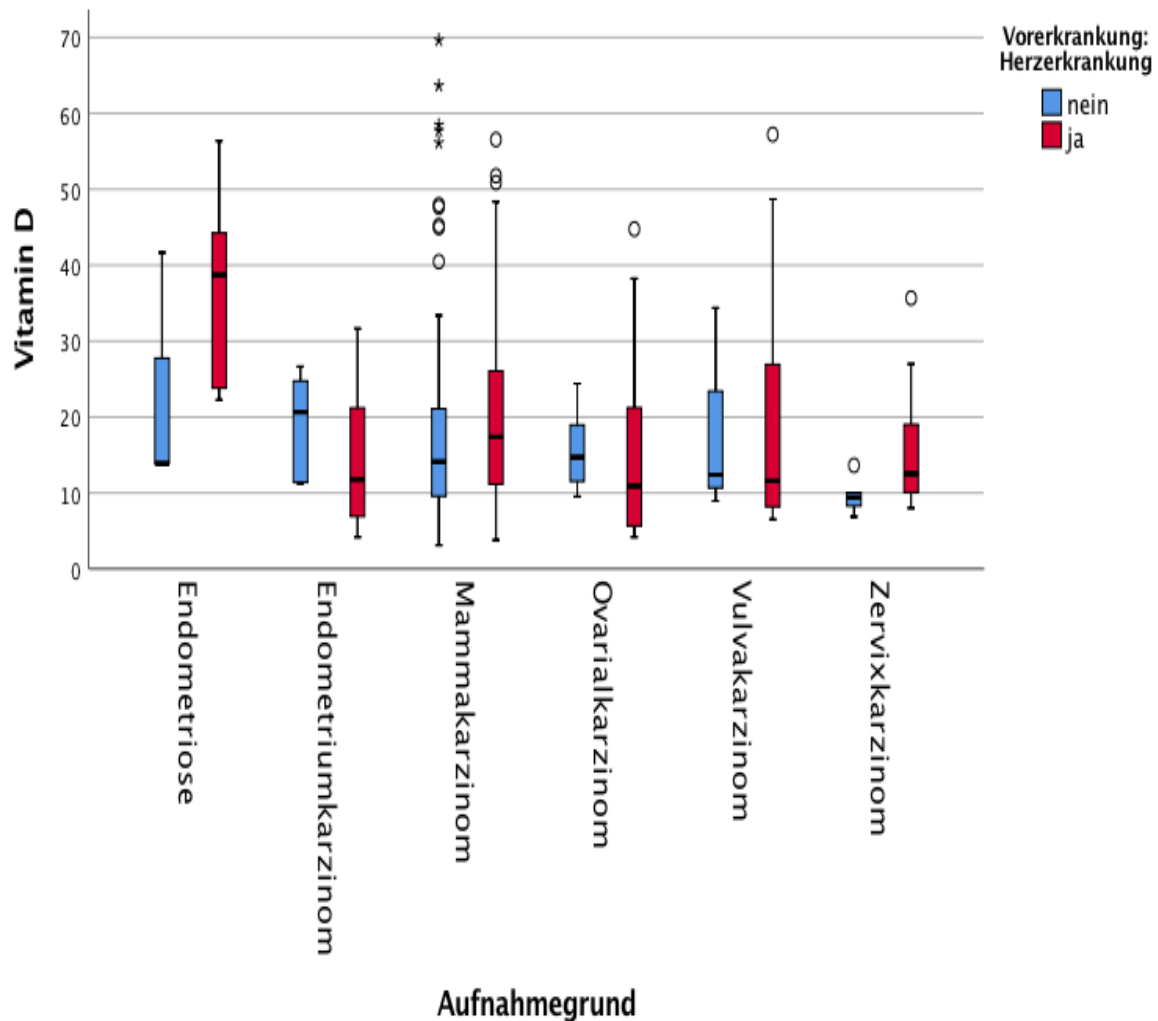


Abb. 13: 25(OH)D₃ Spiegel der Karzinome und Endometriose in Bezug auf kardiale Erkrankungen

3.4.9 Einfluss von Endometriose im Vergleich zu benignen gynäkologischen Erkrankungen

Von den 200 Patientinnen mit benignen Befunden wurde bei 19 Patientinnen eine Endometriose dokumentiert (9.5 % von 200). Es erfolgte ein Vergleich bezüglich des Vitamin D Spiegels im Hinblick auf Alter, Menopausenstatus, Jahreszeit und Nikotinabusus zwischen Patienten mit Endometriose und Patientinnen mit benignen gynäkologischen Befunden. Hierbei ergaben sich im Gesamtkollektiv, für die bis 50 Jährigen, für die prämenopausalen, für Herbst sowie für die Nichtraucherinnen signifikante p-Werte (Mann-Whitney-U-Test).

Abgesehen von den Sommermessungen waren die Vitamin D Spiegel der Patientinnen mit Endometriose in allen Untersuchungen in Mittelwert und Median

höher als für die Patientinnen mit den übrigen benignen gynäkologischen Erkrankungen (Tabelle 19).

Tab. 19: 25(OH)D3-Spiegel von Endometriosepatientinnen im Vergleich zu übrigen benignen gynäkologischen Erkrankungen

Gruppe	Endometriose	N	MW ± SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	p-Wert (Mann-Whitney-U Test)
Gesamt-	Nein	181	18,16 ± 11,70	16,4	0,024
Kollektiv	Ja	19	27,05± 16,85	23,6	
Alter:	Nein	134	18,21±12,11	16,5	0,029
≤ 50 Jahre	Ja	19	27,05± 16,85	23,6	
Alter:	Nein	47	18,01±10,55	16,4	--
> 50 Jahre	Ja	--	--	--	--
Menopausenstatus					
prä-	Nein	140	18,36 ± 12,13	17,0	0,063
menopausal	Ja	18	25,91 ± 16,56	23,0	
post-	Nein	41	17,45 ± 10,17	15,2	--
Menopausal	Ja	1	47,71		
Jahreszeiten					
Frühling	Nein	48	13,99 ± 12,33	9,4	--
	Ja	3	18,82 ±19,19	10,6	
Sommer	Nein	43	24.32 ±10,76	22,2	0,293
	Ja	6	19,55 ±9,71	15,7	
Herbst	Nein	58	17,88 ± 10.98	16,4	0,035
	Ja	7	32,16 ±18,30	24,0	

Fortsetzung Tabelle 19

Gruppe	Endometriose	N	MW ± SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	p-Wert (Mann-Whitney-U Test)
Winter	Nein	32	16,63 ±10,16	15,8	--
	Ja	3	38,39 ±19,80	41,7	
Nikotinkonsum					
Raucherin:	Nein	126	17,72 ± 10,64	16,7	0,029
Nein	Ja	9	30,92 ±19,37	30,0	
Raucherin:	Nein	48	19,60 ± 13,84	15,8	0,330
Ja	Ja	9	24,65 ± 14,78	17,5	

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 688 Patientinnen der 25(OH)D₃-Spiegel bestimmt. 200 Patientinnen litten an einer benignen gynäkologischen Erkrankung, 488 Patientinnen hatten einen gynäkologischen malignen Tumor. Das Ziel war, die 25(OH)D₃-Spiegel der Patientengruppen miteinander zu vergleichen, Einflussfaktoren zu identifizieren und Unterschiede herauszuarbeiten. Vitamin D ist in das Blickfeld der Forschung gerückt, da ein verminderter 25(OH)D₃-Serumspiegel mit einem erhöhten Risiko für Karzinome und internistische Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. Daher ist eine Vitamin D Supplementierung potenziell dazu in der Lage, Karzinominzidenzen zu senken, das Outcome zu verbessern und internistische Krankheitsbilder zu reduzieren (Feldman et al. 2014; Ekmekcioglu et al. 2017).

Bislang fehlt eine Untersuchung, die die 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen und benignen gynäkologischen Erkrankungen vergleicht. In der Diskussion werden die vorliegenden Ergebnisse mit Arbeiten verglichen, die sich entweder mit gynäkologischen Malignomen oder benignen Erkrankungen befasst haben.

Der Vergleich von Patientinnen mit benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen ergab zwar einen niedrigeren 25(OH)D₃-Spiegel bei den Karzinom-Patientinnen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,551$). Wie erwartet, änderte sich aufgrund der unterschiedlichen Sonnenexposition der 25(OH)D₃-Spiegel jahreszeitenbedingt (Colonese et al. 2015). In beiden Gruppen waren die Spiegel im Frühjahr am niedrigsten und im Sommer am höchsten. Signifikant unterschiedlich waren die 25(OH)D₃-Spiegel in beiden Gruppen im Frühjahr / Sommer, Frühjahr / Herbst und Sommer / Winter. In einer Studie zur Bedeutung des Vitamin D Spiegels für die Knochendichte in Abhängigkeit von der Jahreszeit wurden 5002 schwedische Frauen untersucht. Patientinnen mit einem niedrigeren 25(OH)D₃-Spiegel (<30 nmol/l) bei einer Blutabnahme im Sommer zeigten eine 11% geringere Knochendichte im Vergleich zu Patientinnen mit einem Wert bis 40 nmol/l. Zudem war das Risiko für eine Osteoporose bei niedrigen Spiegeln im Sommer höher. Der im Winter gemessene 25(OH)D₃-Spiegel beeinflusste die Knochendichte nicht (Michaëlsson und Melhus 2017). Im Vergleich zu der vorliegenden Studie untersuchten Michaëlsson und Melhus (2017) hauptsächlich ältere Frauen ohne

Grunderkrankung. Zur Beurteilung der Vitamin D Spiegel sollte auch der Wohnort der Patienten berücksichtigt werden, da die Breitengrade einen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Spiegel zu haben scheinen (Pludowski et al. 2014).

Prämenopausale Frauen zeigten im Vergleich zu postmenopausalen Frauen in der vorliegenden Arbeit einen niedrigeren 25(OH)D₃-Spiegel bei einer benignen Grunderkrankung; dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Auch jüngere Karzinom-Patienten zeigten einen nicht signifikant niedrigeren 25(OH)D₃-Spiegel. Auch ein Nikotinabusus wirkte sich in beiden Gruppen nicht signifikant auf den 25(OH)D₃-Spiegel aus. In einer japanischen Studie waren die 25(OH)D₃-Spiegel bei Frauen <30 Jahren signifikant geringer als bei Frauen im Alter von 30–66 Jahren (Nakamura et al. 2001). Möglicherweise nehmen ältere Patienten häufiger Vitamin D Präparate zu sich als junge Menschen. In einer schwedischen Querschnittsstudie mit 727 Frauen bestand eine positive Korrelation zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Alter, der Einnahme oraler Kontrazeptiva, einer Blutabnahme im Sommer und Herbst und einer Vitamin D Substitution. Dagegen zeigten weder ein Nikotinabusus noch der Menopausenstatus einen signifikanten Effekt (Shirazi et al. 2013).

In der vorliegenden Studie bestand bei den Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankung kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und kardialen Erkrankungen. In einer Metaanalyse und systemischen Literaturübersicht wurde ein niedriger 25(OH)D₃-Spiegel mit einem gesteigerten Hypertensionsrisiko in Verbindung gebracht, davon waren primär junge Frauen betroffen (Ke et al. 2015).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 10170 Männern und Frauen und einem Beobachtungszeitraum von 29 Jahren ergab ein höheres Risiko für Herzinfarkte, koronare Herzkrankheit und frühen Tod bei niedrigen 25(OH)D₃-Spiegeln. Ursächlich könnte eine gesteigerte Renin-Angiotensin-System-Aktivierung sein, mit folgendem Hypertonus und Arteriosklerose (Brøndum-Jacobsen et al. 2012). Kritisch zu bewerten ist zum einen der lange Lagerungszeitraum der Proben (29 Jahre) und das untersuchte Studienkollektiv (Querschnitt durch die Bevölkerung Kopenhagens). Es ist daher fraglich, ob sich die Ergebnisse auch auf Personen, die in anderen Breitengraden leben, übertragen lassen. Die Tatsache, dass in der Studie auch

Männer mit einbezogen wurden, erschwert den Vergleich mit der vorliegenden Arbeit.

Pittas et al. (2006) untersuchten die Entstehung von Diabetes in Abhängigkeit des Vitamin D Status an 83779 Patientinnen aus der Nurse Health Study. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren entwickelten 4843 Frauen einen Typ 2 Diabetes mellitus. Für Frauen, die sowohl Vitamin D als auch Calcium supplementierten, war das Risiko geringer. In der vorliegenden Arbeit bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörungen (u.a. Diabetes mellitus) und dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel bei Patientinnen mit malignen (p=0,039) Erkrankungen. Bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen konnte eine derartige Korrelation nicht festgestellt werden.

Bertone-Johnson et al. (2011) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und Depressionen. Bei postmenopausalen Frauen, die Vitamin D substituierten und Vitamin D mit der Nahrung aufnahmen, bestand ein signifikant geringeres Erkrankungsrisiko. In der vorliegenden Arbeit trat kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und neurologischen bzw. psychiatrischen Erkrankungen (u.a. Depressionen) in beiden Gruppen auf. Auch Can et al. (2017) fanden bei Patienten mit Major Depression im Alter von 18–65 Jahre (N=86) und gesunden Kontrollpatienten (N=89) keine signifikant unterschiedlichen 25(OH)D₃-Spiegel (10,3 ng/ml vs. 11,4 ng/ml, p=0,729). Dabei berücksichtigen die Autoren auch potentiell beeinflussende Faktoren wie Alter, physische Aktivität und chronische Krankheiten. Die Vergleichbarkeit der Daten ist fraglich, weil anders als in der vorliegenden Studie auch Studienergebnisse von männlichen Patienten eingeflossen sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden die höchsten 25(OH)D₃-Spiegel (27,05 ng/ml) bei Patientinnen mit Endometriose gefunden. Die höchsten Werte wurden im Herbst (32,16 ng/ml) und Winter (38,39 ng/ml) detektiert. Es bestand aber kein signifikanter Zusammenhang zur Jahreszeit. Trotz hoher Vitamin D Spiegel hatten die Patientinnen eine Endometriose entwickelt. Auch Colonese et al. (2015) brachten die Endometriose mit höheren 25(OH)D₃-Spiegeln in Zusammenhang und fanden keine Assoziation zur Jahreszeit. Dagegen entdeckten Harris et al. (2013) in einer prospektiven Kohortenstudie (N=70566 prämenopausale Frauen) bei den 1385

Fällen mit laparoskopisch bestätigter Endometriose einen Zusammenhang zwischen höheren Vitamin D Spiegel und einem niedrigeren Risiko für eine Endometriose. Die Aussagekraft dieser Befunde wird durch die hohe Patientenzahl gestärkt. Somigliana et al. (2007) fanden in einer prospektiven Kohortenstudie signifikant unterschiedliche 25(OH)D₃-Spiegel bei Patienten mit (N=87, 249±14,8 ng/ml) und ohne Endometriose (N=53, 20,4±11,8 ng/ml, p=0,05). Darüber entdeckten die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und der Jahreszeit (p<0,0001). Unklar bleibt, ob ein niedriger Vitamin D Spiegel vor Endometriose schützt, oder ein hoher Spiegel Endometriose verursacht. Die fehlende Signifikanz des Zusammenhangs zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Auftreten einer Endometriose in der vorliegenden Studie könnte auf der kleinen Endometriose-Patientengruppe (N=19) beruhen. Darüber hinaus wurden anders als bei Somigliana et al. (2007) Patientinnen mit Nebenerkrankungen, schwangere Patientinnen und Patientinnen, die Hormonpräparate und Medikamente einnahmen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, nicht ausgeschlossen.

In der vorliegenden Arbeit fehlte bei den Patientinnen mit Endometriose ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Alter. Auch Hartwell et al. (1990) entdeckten bei 42 Frauen mit Endometriose keinen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Alter, dafür aber zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und der Jahreszeit.

4.1 Mammakarzinom

Der Vergleich der 25(OH)D₃-Spiegel von Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen ergab zwar niedrigere Werte für die Karzinom-Patientinnen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Von allen Karzinom-Patientinnen hatten die Patientinnen mit Mammakarzinomen die höchsten Serum-25(OH)D₃-Spiegel (18,69 ng/ml).

Die 25(OH)D₃-Spiegel der Mammakarzinom-Patientinnen änderten sich signifikant mit den Jahreszeiten. Signifikante Unterschiede traten zwischen Frühjahr / Sommer, Frühling / Herbst, Sommer / Winter und Herbst / Winter auf. Für die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel waren die Ergebnisse identisch. In einer chinesischen Fallkontroll- und Metaanalyse mit 593 Mammakarzinom-Patienten (30–87 Jahre) und

580 karzinomfreien Patienten zeigten die Patienten der Kontrollgruppe die höchsten 25(OH)D₃-Spiegel im Sommer (17,75 ng/ml) und die niedrigsten im Winter (10,75 ng/ml). Dagegen waren bei den Karzinom-Patienten die höchsten Werte im Herbst (14,38 ng/ml) und die niedrigsten im Frühling (11,27 ng/ml) zu verzeichnen. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang des Vitamin D Spiegels der Karzinom-Patienten für Frühling, Sommer und Herbst, für den Winter bestätigte sich dies nicht (Chen et al. 2013).

In der vorliegenden Studie bestand bei den Mammakarzinom-Patientinnen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem Menopausenstatus. Bertone-Johnson et al. (2005), die zu dem gleichen Ergebnis kamen, vermuteten zudem einen Zusammenhang des Vitamin D Spiegels mit Östrogen- und Progesteronrezeptor negativen Tumoren, nicht aber mit Hormonrezeptor positiven- oder Östrogenrezeptor-positiven / Progesteronrezeptor-negativen Tumoren. Kritisch zu bewerten ist die einmalige Laborabnahme des Vitamin D Spiegels ohne weitere Kontrollen. Vrieling et al. (2011) fanden in einer prospektiven Kohortenstudie mit 1295 Mammakarzinom-Patientinnen einen signifikanten Zusammenhang von niedrigen 25(OH)D₃-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für distante Filiae bei postmenopausalen Frauen. Der Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status hatte keinen Einfluss. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch die unterschiedlich großen Patientenkollektive und den detaillierten Einschluss von Tumorcharakteristika (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, Hormonrezeptorstatus) bei Vrieling et al. (2011) erklären. Ein Nachteil ihrer Studie ist, dass prämenopausalen Frauen nicht untersucht wurden.

In einer Metanalyse von prospektiven Studien (5205 Karzinom- und 6450 Kontrollpatienten) fanden Bauer et al. (2013) bei postmenopausalen, nicht aber bei prämenopausalen Patienten einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Status und dem Mammakarzinom-Risiko. In der Fallkontroll-Studie von Crew et al. (2009) betrug die Reduktion des Mammakarzinom-Risikos bei Patientinnen mit Vitamin Spiegel > 40 ng/ml 40%. Für postmenopausale, nicht aber für prämenopausalen Patientinnen war die Korrelation zwischen dem 25(OH)D₃ Spiegel und dem Risiko signifikant. Es fehlte ein signifikanter Unterschied zwischen Hormonrezeptor-positiven und -negativen Tumoren.

Bei den Mammakarzinom-Patientinnen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem (in Quartile eingeteilten) Vitamin D Spiegel und dem Alter. Bertone-Johnson et al. (2005) berichteten über signifikant unterschiedliche Vitamin D Spiegel bei Mammakarzinom-Patientinnen ab 60 Jahren. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang für jüngere Patienten.

Bei den Mammakarzinom-Patientinnen der vorliegenden Studie bestand keine Abhängigkeit des (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegels vom Grading des Tumors. Auch Imtiaz et al. (2012) fanden in einer Fallkontroll-Studie mit 90 Mammakarzinom-Patientinnen (46±1,5 Jahren) zwar signifikant unterschiedliche 25(OH)D₃-Spiegel bei kranken und gesunden Fällen (p<0,001), aber keine Abhängigkeit des 25(OH)D₃-Spiegels vom Grading, Stadium und Hormonrezeptorstatus.

Anders als Brot et al. (1999), die in ihrer Studie mit 510 perimenopausalen Frauen (50% Raucherinnen) einen signifikant reduzierten 25(OH)D₃-Spiegel bei Raucherinnen fanden, bestand in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und dem Vitamin D Niveau.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom wurde in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel und einer Hypertonus- oder Diabetesmedikation detektiert. Die Schilddrüsenmedikation verfehlte nur knapp die Signifikanzgrenze. Medikamente zur Beeinflussung des Hormonhaushalts und für pneumologische Medikationen zeigten keinen Effekt. Auch Vrieling et al. (2011) beobachteten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und der Einnahme von Hormonpräparaten (Vrieling et al. 2011).

Bei Mammakarzinom-Patientinnen mit begleitenden kardialen- und Stoffwechselwechselerkrankungen erhöhte sich der (in Quartile eingeteilte) 25(OH)D₃-Spiegel signifikant. Eine begleitende Lungenerkrankung verfehlte nur knapp die Signifikanzgrenze (p>0,074). Hämatologische-, neurologische und hormonelle Störungen hatten keinen signifikanten Effekt auf die 25(OH)D₃-Spiegel bei diesen Patientinnen. Kolben et al. (2016) untersuchten den Einfluss von Schilddrüsenhormonen und Vitamin D an je 20 Mammakarzinom- und Kontrollpatientinnen (Alter 21–62 Jahre) mit einer BRCA 1/2 (BReast CAncer 1 / 2

Gen) Mutation. Sie fanden bei den Mutationsträgerinnen keine veränderten Schilddrüsenhormon-, aber einen signifikant erhöhten Vitamin D Spiegel. Kritisch ist dabei die geringe Größe des Patientenkollektivs zu bewerten. Die Metaanalyse von Parker et al. (2010) ergab, dass ein hoher Vitamin D Spiegel das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung um 33%, für einen Typ 2 Diabetes mellitus um 55% und für ein metabolisches Syndrom um 51% signifikant reduziert. Anders als in der vorliegenden Dissertation hatten die Patienten aber keinen gynäkologischen Tumor als Begleiterkrankung.

4.2 Endometriumkarzinom

Der 25(OH)D₃-Spiegel der in der vorliegenden Studie untersuchten 38 Fälle mit Endometriumkarzinom lag bei 15,81 ng/ml und damit im Vergleich zu den anderen Karzinomen im unteren Bereich.

Die Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigten signifikant unterschiedliche 25(OH)D₃-Spiegel im Frühjahr / Sommer bzw. Sommer / Herbst. Die nach Quartile eingeteilten Spiegel waren nur zwischen Frühling / Sommer signifikant verschieden. Die Paarungen Frühling / Herbst sowie Sommer / Herbst lagen knapp über der Signifikanzgrenze. Das Alter der Patientinnen, das Grading, der Menopausenstatus oder ein Nikotinabusus zeigten keinen Effekt auf die (nach Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel. Zeleniuch-Jacotte et al. (2010) fanden bei 830 Endometriumkarzinom Patientinnen und 992 Kontrollpatienten aus sieben Kohorten keine Assoziation zwischen dem Vitamin D Status und dem Endometriumkarzinom. Die Jahreszeit, das Alter bei Diagnose, der BMI und eine Hormontherapie hatten ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die 25(OH)D₃-Spiegel. In der Studie wurde wie auch in der vorliegenden Arbeit keine Differenzierung zwischen den Subtypen des Endometriumkarzinoms vorgenommen, um eine ausreichende Fallzahl zu erzielen. Dies könnte eventuell zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die Medikamente zur Beeinflussung des Hormonhaushalts einnahmen, zeigten signifikant erhöhte 25(OH)D₃-Spiegel. Blutdruck-, Schilddrüsen-, Diabetes- und pneumologische Medikationen beeinflussten den 25(OH)D₃-Spiegel nicht. Bei dem in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel ergab sich ebenfalls kein signifikanter Effekt. Ein Zusammenhang

zwischen den 25(OH)D₃-Spiegeln mit Begleiterkrankungen konnte in dieser Gruppe nicht gefunden werden. Lediglich hormonelle Erkrankungen zeigten einen signifikanten Effekt auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D₃-Spiegel.

Liu et al. (2013) fanden in einer prospektiven Kohortenanalyse bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom – mit und ohne Vitamin D Substitution – keine signifikant veränderten 25(OH)D₃-Spiegel. Der Vorteil dieser Studie ist, dass der Vitamin D Status mehrfach bestimmt wurde und nicht wie in den meisten Studien nur einmal. Kritisch zu bewerten ist, dass die meisten Patienten der Kohorte Vitamin D Spiegel <30 ng/ml besaßen und ein Benefit erst >30 ng/ml zu erwarten ist. Salazar-Martinez et al. (2005) beschrieben in einer Fallkontroll-Studie aus Mexico mit 85 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und 629 Kontrollpatienten eine inverse Assoziation zwischen einer hohen Vitamin D Aufnahme und dem Risiko eines Endometriumkarzinoms ($p=0,003$). Insgesamt sind die Daten zum Effekt von Vitamin D beim Endometriumkarzinom als diskrepant und lückenhaft zu bewerten.

4.3 Ovarialkarzinom

Die 32 Ovarialkarzinom-Patientinnen der vorliegenden Studie besaßen einen 25(OH)D₃-Spiegel von durchschnittlich 16,13 ng/ml.

Die (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel unterschieden sich signifikant zwischen Frühling / Sommer sowie zwischen Frühling / Herbst. In einer Fallkontroll-Studie fanden Webb et al. (2105) bei 1631 australischen Frauen (18–79 Jahre) mit der Erstdiagnose eines Ovarial-, Borderline- Tuben- oder Peritonealkarzinoms signifikant höhere 25(OH)D₃-Werte im Sommer und Herbst im Vergleich zum Frühjahr und Winter. Beachtet werden sollte, dass es sich um australische Patienten handelt, deren Distanz zwischen Wohnort und Äquator deutlich variieren kann. Dies hat potenziell auch Auswirkungen auf den Vitamin D Spiegel.

Jolfaie et al. (2016) untersuchten in einer Übersichtsarbeit den potenziellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ovarialkarzinomen und dem Vitamin D Spiegel, fanden aber keinen ausreichenden Nachweis für eine positive Wirkung des Vitamin D auf die Inzidenz oder Mortalität.

Grantao et al. (2016) detektierten signifikant niedrige Vitamin D Spiegel bei 80% der Frauen mit Ovarialkarzinom sowie bei 24% mit benignen Veränderungen des Ovars. Zudem zeigten Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Rezidiven niedrigere Spiegel als Patientinnen mit einer stagnierenden Erkrankung.

In der vorliegenden Studie hatten der Menopausenstatus, das Alter, das Grading, ein Nikotinabusus sowie Medikamente zur Beeinflussung des Hormonhaushalts-, Schilddrüse-, Diabetes- und pneumologische Arzneimittel keinen Effekt auf die 25(OH)D₃-Spiegel. Blutdruckmittel dagegen senkten den (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel signifikant. Pneumologische Medikamente verfehlten die Signifikanzgrenze nur knapp. Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel und dem Auftreten von Begleiterkrankungen. Walentowicz-Sadlecka et al. (2012) fanden bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (N=72, 27–79 Jahre) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (35–65 Jahren) einen niedrigeren Vitamin D Spiegel, aber keinen signifikanten Effekt des Gradings oder Menopausenstatus auf den 25(OH)D₃-Spiegel. Die 5-Jahres-Überlebens-Rate bei Patientinnen mit einem Vitamin D Spiegel >10 ng/ml war signifikant höher. Möglicherweise bietet eine Supplementierung mit Vitamin D bei Ovarialkarzinom-Patientinnen einen Überlebensvorteil. Tworoger et al. (2007) untersuchten an Daten von drei prospektiven Kohortenstudien (Nurses Health Study (NHS), NHSII und WHS (Women's Health Study)) die Assoziation von Vitamin D und dem Risiko der Entstehung eines Ovarialkarzinom (224 Patientinnen und 603 Kontrollpatienten; 34–73 Jahre), ohne einen Zusammenhang zu detektieren. Leicht aber nicht signifikant erhöhte 25(OH)D₃-Spiegel zeigten übergewichtige Frauen (BMI >25 kg/m²) und Patientinnen mit serösen Ovarialkarzinomen. Ein signifikanter Zusammenhang zum Alter bei Diagnose, zur Jahreszeit oder zum Menopausenstatus bestand nicht.

In einer Fallkontroll-Studie von Bakhru et al. (2010) mit 7245 Frauen aus dem National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) litten 28 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Der durchschnittliche Vitamin D Spiegel der Ovarialkarzinom-Patientinnen war mit 20,6 ng/ml etwas höher als in der vorliegenden Arbeit. Der Wert der Kontrollgruppe lag bei 23,8 ng/ml und somit niedriger als bei den malignen Fällen. Raucher und Patienten mit Diabetes mellitus hatten einen signifikant niedrigeren Vitamin D Spiegel. Kein signifikanter Zusammenhang ergab

sich zum Alter. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Zahl maligner Fälle als fraglich zu beurteilen, insbesondere auch weil der Einfluss der Jahreszeiten nicht beachtet wurde. In einer weiteren Arbeit mit 174 Patienten mit Prostatahyperplasie und verschiedenen Karzinomen (z.B. Prostata-, Mamma-, Ovarial-, Zervixkarzinom und malignen Melanom) hatten 50% der Patienten einen 25(OH)D₃-Spiegel <20 ng/ml. Bei Patientinnen mit Zervix- und Ovarialkarzinomen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem steigenden Alter und abnehmenden 25(OH)D₃-Spiegeln ($p < 0,0006$). Patientinnen mit Mammakarzinom zeigten signifikant höhere Vitamin D Spiegel von Mai–Oktober ($p < 0,03$) und mit steigendem Alter ($p < 0,05$) (Reinhold et al. 2008).

4.4 Zervixkarzinom

Die 26 Zervixkarzinom-Patientinnen besaßen mit 13,59 ng/ml den niedrigsten 25(OH)D₃-Spiegel von allen Karzinomgruppen. Ursächlich für diesen Befund könnte sein, dass diese Patientinnen häufig einen niedrigen Sozialstatus besitzen, der mit einer ungesunden Lebensweise, einer geringeren physischen Aktivität und einem verkürzten Aufenthalt draußen und somit mit einer verminderten Sonneneinwirkung assoziiert ist.

Bei Zervixkarzinom-Patientinnen bestanden kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel und den Jahreszeiten, dem Menopausenstatus, dem Alter, dem Grading und einem Nikotinabusus. Eine Fallkontroll-Studie mit 333 Zervixkarzinom-Patientinnen, 72 Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien Grad 3 und 2025 Kontrollpatienten untersuchte den Einfluss einer Calcium- und Vitamin D Supplementierung auf die Entstehung einer zervikalen Neoplasie. Dabei konnte ein Benefit für die Patientinnen mit einem invasiven Karzinom und für lebenslange Nichtraucherinnen nachgewiesen werden. Weiter wurde der Zusammenhang der Vitamin D und Calcium Supplementierung zum Alter, BMI und Menopausenstatus untersucht, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Karzinom- und Kontrollgruppe (Hosono et al. 2010). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit 58 Frauen mit einem geringgradigen Zervixkarzinom (CIN 1) führte die Einnahme von 50000 IE Vitamin D alle zwei Wochen über einen Zeitraum von einem halben Jahr zu einem signifikant erhöhten Vitamin D Spiegel und einem signifikanten Rückgang der

CIN 1 Dysplasie ($p < 0,0001$). Zudem war der Insulin-Spiegel in der Vitamin D Gruppe signifikant niedriger (Vahedpoor et al. 2017). Fraglich bleibt jedoch, ob es nicht auch ohne die Vitamin D Einnahme zu einem Regress der zervikalen intraepithelialen Dysplasie gekommen wäre, da sich CIN 1 Dysplasien häufig spontan zurückbilden (Bansal et al. 2008). Die Aussagekraft der Ergebnisse von Hosono et al. (2010) sind fraglich, da die Vitamin D Einnahme nicht standardisiert erfolgte wie bei Vahedpoor et al. (2017), sondern rein über die Nahrungsmittelaufnahme. Die Vitamin D Menge wurde anschließend über einen Fragebogen zur aufgenommenen Nahrung berechnet. Eine eingeschränkte Compliance der Patienten könnten daher die Ergebnisse verfälscht haben. Özgü et al. (2016) untersuchten die Beziehung zwischen dem Vitamin D Status und einer Humanen-Papilloma-Virus (HPV) Infektion bzw. einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie. Sie fanden einen signifikanten Unterschied der Vitamin D Level zwischen den kranken Patienten und der Kontrollgruppe ($p = 0,0009$).

In der vorliegenden Untersuchung bestand bei Zervixkarzinom-Patientinnen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel und der Einnahme von Medikamenten zur Beeinflussung des Hormonhaushalts. Nach der Einteilung der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel in Quartile war der Einfluss der Hormonpräparate nicht mehr signifikant. Andere Medikamente zeigten keinen signifikanten Effekt. Von den Begleiterkrankungen hatten lediglich kardiale Erkrankungen einen signifikanten Effekt auf den (in Quartile eingeteilten) $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel. Das Auftreten hormoneller Begleiterkrankungen zeigte ebenfalls einen knapp nicht signifikanten Effekt auf den in Quartile eingeteilten $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel. Zum Effekt von Medikamenten und Nebenerkrankungen auf den Vitamin D Status bei Zervixkarzinom-Patientinnen gibt es derzeit in der Literatur keine Angaben.

4.5 Vulvakarzinom

Die 20 Vulvakarzinom-Patientinnen besaßen einen durchschnittlichen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel von 18,61 ng/ml.

Der (in Quartile eingeteilte) Vitamin D Spiegel war unabhängig von den Jahreszeiten, dem Menopausenstatus, dem Alter, dem Grading und einem Nikotinabusus.

Bei den Vulvakarzinom-Patientinnen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel und einer Diabetes-Medikation. Eine Blutdruckmedikation verfehlte die Signifikanzgrenze nur knapp. Begleiterkrankungen beeinflussten den (in Quartile eingeteilten) 25(OH)D₃-Spiegel nicht. Salehin et al. (2012a) untersuchten 24 Patientinnen (41–91 Jahre) mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva sowie 24 gesunde Kontrollpatientinnen. In beiden Gruppen traten 25(OH)D₃-Spiegel <20 ng/ml auf. Die Werte waren in der Karzinomgruppe nicht signifikant niedriger (p=0,723). Weiter fehlte in beiden Gruppen ein signifikanter Zusammenhang des 25(OH)D₃-Spiegel zur Jahreszeit. Der mittlere 25(OH)D₃-Spiegel der Vulvakarzinom-Patientinnen <50,9 Jahre lag niedriger als der Spiegel von gesunden Patientinnen >50 Jahre. Die Ergebnisse von Salehin et al. (2012a) sind mit den vorliegenden Daten vergleichbar. Allerdings wurden in der Vergleichsarbeit Patientinnen mit Diabetes, Osteoporose, Leber- oder Nierenerkrankungen, Schwangere und Patientinnen mit Endometriose ausgeschlossen.

4.6 Limitationen der Studie

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss berücksichtigt werden, dass den Patientinnen nur einmal bei der stationären Aufnahme Blut abgenommen wurde. Damit wurden die 25(OH)D₃-Spiegel nur einmal bestimmt. Da weitere Kontrollen fehlen, ist die Repräsentativität der 25(OH)D₃-Spiegel fraglich. Potenzielle Einflussfaktoren wie Medikamenteneinnahme, Alter, Nebenerkrankungen wurden bei der Blutabnahme nicht beachtet. Die Proben wurden teilweise Jahre eingelagert, so dass trotz Kühlung ein Abfall des 25(OH)D₃-Spiegel nicht auszuschließen ist. Gegen eine solche lagerungsbedingte Verzerrung sprechen die Daten von Afzal et al. (2013), die die Blutproben von 400 gesunden Patienten von 1981–1983 bei -20°C und von 1991–1994 sowie von 2001–2003 bei -80 °C einlagerten. Die mittleren 25(OH)D₃-Spiegel lagen bei 18 ng/ml, 15 ng/ml und 17 ng/ml, so dass von keiner wesentlichen Änderung durch die Lagerungszeit und Temperatur auszugehen ist.

Ein weiterer kritischer Punkt ist das Fehlen von Ausschlusskriterien bei der Probenauswertung. Die Patientinnen wurden lediglich nach dem Auftreten einer benignen Erkrankung oder einem malignen gynäkologischen Tumor eingeteilt.

Vorherige Karzinome, das Alter, und die Einnahme von Medikamenten waren keine Ausschlusskriterien.

Kritisch zu bewerten ist auch die geringe Größe einiger Tumor-spezifischer Patientenkollektive. Die Tumorpatientinnen wurden lediglich nach Tumorart eingeteilt, es wurde keine Rücksicht auf die genaue Tumorentität genommen. Die Blutproben der Patientinnen wurden meist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abgenommen, es gab aber auch Fälle mit einem Rezidiv. Die fehlende Differenzierung zwischen diesen beiden Situationen führt dazu, dass eventuell erfolgte bisherige Therapien, die den Vitamin D Status beeinflusst haben könnten, nicht berücksichtigt wurden.

Bei dem Vergleich der benignen und malignen Fälle muss berücksichtigt werden, dass sich die beiden Kollektive hinsichtlich des Alters, der Vorerkrankungen, der Medikamenteneinnahmen und des Zeitpunkts der Blutabnahme unterschieden. Diese Punkte könnten den 25(OH)D₃-Spiegel beeinflusst haben.

Dennoch handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste Arbeit, die die Vitamin D Spiegel bei den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen unter Einschluss diverser Variablen vergleicht. Die Ergebnisse der Doktorarbeit und die Daten der Literatur deuten darauf hin, dass die 25(OH)D₃-Spiegel einen Einfluss auf gynäkologische Tumoren und internistische Erkrankungen nehmen. Aufgrund der unzureichenden und teils widersprüchlichen Datenlage sind jedoch weitere Studien – insbesondere auch Verlaufsstudien mit größeren Patientenkollektiven – erforderlich, um diesen Effekt zu validieren und eine standardisierte Therapie mit Vitamin D einführen zu können.

5 Zusammenfassung

Vitamin D trägt nicht nur zur Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphathaushalt bei, sondern spielt auch bei malignen und internistischen Erkrankungen eine Rolle. Ziel dieser Dissertation war daher der Vergleich der 25-Hydroxy-Cholecalciferol-(25(OH)D₃-Spiegel bei benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen unter verschiedenen Aspekten.

Dazu wurden die 25(OH)D₃-Spiegel von 688 Patientinnen (N=488 mit malignen und 200 mit benignen Erkrankungen) aus der Abteilung der Gynäkologie der Helios Klinik Krefeld über einen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) bestimmt und mit dem SPSS-Programm statistisch ausgewertet. Untersucht wurden die benignen und malignen Fälle sowohl im Allgemeinen, als auch unterteilt in Mamma- Ovarial-, Zervix- Vulva- und Endometriumkarzinom sowie einer Endometriose. Als potenzielle Einflussfaktoren für den 25(OH)D₃-Spiegel wurden die Jahreszeit, das Alter, der Menopausenstatus, der Hormonrezeptorstatus, der Human epidermal growth factor receptor-2-(Her2/neu)-Status, ein Nikotinabusus, das Grading, Medikamenteneinfluss und Begleiterkrankungen untersucht.

Insgesamt lagen die mittleren 25(OH)D₃-Spiegel bei den Karzinom-Patientinnen deutlich, aber nicht signifikant niedriger als bei den Patientinnen mit benignen Erkrankungen. Signifikante Änderungen der 25(OH)D₃-Spiegel in Abhängigkeit von der Jahreszeit wurden bei Mammakarzinom- Endometrium- und Ovarialkarzinom-Patientinnen gefunden. Signifikante Effekte des Menopausenstatus, eines Nikotinkonsums und des Gradings traten in keiner Gruppe auf. Internistische Begleiterkrankungen zeigten vereinzelt bei Mamma- und Zervixkarzinom-Patientinnen einen Effekt auf den 25(OH)D₃-Spiegel. Bei den Medikamenten beeinflussten vorwiegend Blutdruckpräparate den 25(OH)D₃-Spiegel in einigen Karzinom-Gruppen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie könnte Vitamin D eine mögliche Therapieoption bei malignen gynäkologischen Erkrankungen darstellen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage müssen bis zu einer definitiven Therapieempfehlung aber weitere Studien erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

- Afzal, S.; Bojesen, S.E.; Nordestgaard, B.G. (2013): Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. In: *Clinical chemistry* 59 (5), S. 771–780. DOI: 10.1373/clinchem.2012.201939.
- Agic, A.; Xu, H.; Altgassen, C.; Noack, F.; Wolfler, M.M.; Diedrich, K.; Friedrich, M.; Taylor, R.N.; Hornung, D. (2007): Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. In: *Reproductive sciences (Thousand Oaks, California.)* 14 (5), S. 486–497. DOI: 10.1177/1933719107304565.
- Avila, E.; Díaz, L.; Barrera, D.; Halhali, A.; Méndez, I.; González, L.; Zuegel U, Steinmeyer A, Larrea F. (2007): Regulation of Vitamin D hydroxylases gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 103 (1), S. 90–96. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.07.010.
- Bakhru, A.; Mallinger, J.B.; Buckanovich, R.J.; Griggs, J.J. (2010): Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. In: *Gynecologic oncology* 119 (2), S. 314–318. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.006.
- Bansal, N.; Wright, J.D.; Cohen, C.J.; Herzog, T.J. (2008): Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. In: *Anticancer research* 28 (3B), S. 1763–1766.
- Bauer, S.R.; Hankinson, S.E.; Bertone-Johnson, E.R.; Ding, E.L. (2013): Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. In: *Medicine* 92 (3), S. 123–131. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182943bc2.
- Becker, S.; Cordes, T.; Diesing, D.; Diedrich, K.; Friedrich, M. (2007): Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human endometrial tissue. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 103 (3-5), S. 771–775. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.075.
- Bergada, L.; Pallares, J.; Maria Vittoria, A.; Cardus, A.; Santacana, M.; Valls, J.; Cao, G.; Fernández, E.; Dolcet, X.; Dusso, A.S.; Matias-Guiu, X. (2014): Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 94 (6), S. 608–622. DOI: 10.1038/labinvest.2014.57.
- Bertone-Johnson, E.R.; Chen, W.Y.; Holick, M.F.; Hollis, B.W.; Colditz, G.A.; Willett, W.C.; Hankinson, S.E. (2005): Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (8), S. 1991–1997. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0722.
- Bertone-Johnson, E.R.; Powers, S.I.; Spangler, L.; Brunner, R.L.; Michael, Y.L.; Larson, J.C.; Millen, A.E.; Bueche, M.N.; Salmoirago-Blotcher, E.; Liu, S.; Wassertheil-Smoller, S.; Ockene, J.K.; Ockene, I.; Manson, J.E. (2011): Vitamin D in-

- take from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. In: *The American journal of clinical nutrition* 94 (4), S. 1104–1112. DOI: 10.3945/ajcn.111.017384.
- Binkley, N.; Novotny, R.; Krueger, D.; Kawahara, T.; Daida, Y. G.; Lensmeyer, G.; Hollis, B.W.; Drezner, M.K. (2007): Low vitamin D status despite abundant sun exposure. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (6), S. 2130–2135. DOI: 10.1210/jc.2006-2250.
- Brøndum-Jacobsen, P., Benn, M., Jensen, G.B., Nordestgaard, B.G. (2012): 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. In: *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2012 Nov;32(11):2794-802. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248039.
- Brot, C.; Jorgensen, N. R.; Sorensen, O. H. (1999): The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. In: *European journal of clinical nutrition* 53 (12), S. 920–926.
- Can, M.Ş.; Baykan, H.; Baykan, Ö.; Erensoy, N.; Karlidere, T. (2017): Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Major Depression. In: *Psychiatria Danubina* 29 (2), S. 179–185.
- Chen, P.; Li, M.; Gu, X.; Liu, Y.; Li, X.; Li, C.; Wang, Y.; Xie, D.; Wang, F.; Yu, C.; Li, J.; Chen, X.; Chu, R.; Zhu, J.; Ou, Z.; Wang, H. (2013): Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. In: *PLoS one* 8 (1), S. e49312. DOI: 10.1371/journal.pone.0049312.
- Cheng, J.B.; Motola, D.L.; Mangelsdorf, D.J.; Russell, D.W. (2003): De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. In: *The Journal of biological chemistry* 278 (39), S. 38084–38093. DOI: 10.1074/jbc.M307028200.
- Colonese, F.; Laganà, A.S.; Colonese, E.; Sofo, V.; Salmeri, F.M.; Granese, R.; Triolo, O. (2015): The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. In: *BioMed research international* 2015, S. 986281. DOI: 10.1155/2015/986281.
- Cordes, T.; Hoellen, F.; Dittmer, C.; Salehin, D.; Kummel, S.; Friedrich, M.; Köster, F.; Becker, S.; Diedrich K, Thill M. (2012): Correlation of prostaglandin metabolizing enzymes and serum PGE2 levels with vitamin D receptor and serum 25(OH)2D3 levels in breast and ovarian cancer. In: *Anticancer research* 32 (1), S. 351–357.
- Crew, K.D.; Gammon, M.D.; Steck, S.E.; Hershman, D.L.; Cremers, S.; Dworakowski, E.; Shane, E.; Terry, M.B.; Desai, M.; Teitelbaum, S.L.; Neugut, A.I.; Santella, R.M. (2009): Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. In: *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2 (6), S. 598–604. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0138.
- Deetjen, P.; Alzheimer, C. (2005): Physiologie. 4., vollst. überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

- Díaz, L.; Díaz-Muñoz, M.; García-Gaytán, A.C.; Méndez, I. (2015): Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology. In: *Nutrients* 7 (6), S. 5020–5050. DOI: 10.3390/nu7065020.
- Donatti, L.; Ramos, D.G.; Andres, M.P.; Passman, L.J.; Podgaec, S. (2017): Patients with endometriosis using positive coping strategies have less depression, stress and pelvic pain. In: *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 15 (1), S. 65–70. DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3911.
- Eisenberg, V.H.; Zolti, M.; Soriano, D. (2012): Is there an association between autoimmunity and endometriosis? In: *Autoimmunity reviews* 11 (11), S. 806–814. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.01.005.
- Ekmekcioglu, C.; Haluza, D.; Kundi, M. (2017): 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. In: *International journal of environmental research and public health* 14 (2). DOI: 10.3390/ijerph14020127.
- Engelsen, O. (2010): The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. In: *Nutrients* 2 (5), S. 482–495. DOI: 10.3390/nu2050482.
- Feldman, D.; Krishnan, A.V.; Swami, S.; Giovannucci, E.; Feldman, B.J. (2014): The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. In: *Nature reviews. Cancer* 14 (5), S. 342–357. DOI: 10.1038/nrc3691.
- Fischer, D.; Thomé, M.; Becker, S.; Cordes, T.; Diedrich, K.; Friedrich, M.; Thill, M. (2009): Expression of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase in benign and malignant ovarian cell lines and tissue. In: *Anticancer research* 29 (9), S. 3635–3639.
- Friedrich, M.; Diesing, D.; Cordes, T.; Fischer, D.; Becker, S.; Chen, T.C.; Flanagan, J.N.; Tangpricha, V.; Gherson, I.; Holick, M.F.; Reichrath, J. (2006): Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in normal and malignant breast tissue. In: *Anticancer research* 26 (4A), S. 2615–2620.
- Friedrich, M.; Villena-Heinsen, C.; Axt-Flidner, R.; Meyberg, R.; Tilgen, W.; Schmidt, W.; Reichrath, J. (2002): Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in cervical tissue. In: *Anticancer research* 22 (1A), S. 183–186.
- Granato, T.; Manganaro, L.; Petri, L.; Porpora, M.G.; Viggiani, V.; Angeloni, A.; Anastasi, E. (2016): Low 25-OH vitamin D levels at time of diagnosis and recurrence of ovarian cancer. In: *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 37 (2), S. 2177–2181. DOI: 10.1007/s13277-015-4055-1.
- Guillemant, J.; Cabrol, S.; Allemandou, A.; Peres, G.; Guillemant, S. (1995): Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. In: *Bone* 17 (6), S. 513–516.
- Hansen, C.M.; Hansen, D.; Holm, P.K.; Binderup, L. (2001): Vitamin D compounds exert anti-apoptotic effects in human osteosarcoma cells in vitro. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 77 (1), S. 1–11.

- Harris, H.R.; Chavarro, J.E.; Malspeis, S.; Willett, W.C.; Missmer, S.A. (2013): Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. In: *American journal of epidemiology* 177 (5), S. 420–430. DOI: 10.1093/aje/kws247.
- Hartwell, D.; Rødbro, P.; Jensen, S. B.; Thomsen, K.; Christiansen, C. (1990): Vitamin D metabolites--relation to age, menopause and endometriosis. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 50 (2), S. 115–121.
- Henry, H.L. (2011): Regulation of vitamin D metabolism. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 25 (4), S. 531–541. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.003.
- Herold, G. (2008): Innere Medizin 2008. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln. S. 704-705.
- Holick, M.F. (1994): McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. In: *The American journal of clinical nutrition* 60 (4), S. 619–630.
- Holick, M.F. (2007): vitamin_d_deficiency_medical_progress. In: *The New England Journal of Medicine* (357), S. 266–281.
- Horn, F.; Lindenmeier, G.; Moc, I.; Grillhösl, C.; Berghold, S.; Schneider, N.; Münster, B. (2002): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Stuttgart: Thieme. S. 392-393
- Hosono, S.; Matsuo, K.; Kajiyama, H.; Hirose, K.; Suzuki, T.; Kawase, T.; Kidokoro, K.; Nakanishi, T.; Hamajima, N.; Kikkawa, F.; Tajima, K.; Tanaka, H. (2010): Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. In: *European journal of clinical nutrition* 64 (4), S. 400–409. DOI: 10.1038/ejcn.2010.28.
- Imtiaz, S.; Siddiqui, N.; Raza, S.A.; Loya, A.; Muhammad, A. (2012): Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. In: *Indian journal of endocrinology and metabolism* 16 (3), S. 409–413. DOI: 10.4103/2230-8210.95684.
- Jacobs, E.T.; Kohler, L.N.; Kunihiro, A.G.; Jurutka, P.W. (2016): Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. In: *Journal of Cancer* 7 (3), S. 232–240. DOI: 10.7150/jca.13403.
- Jolfaie, N.R.; Rouhani, M.H.; Onvani, S.; Azadbakht, L. (2016): The association between Vitamin D and health outcomes in women: A review on the related evidence. In: *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 21, S. 76. DOI: 10.4103/1735-1995.189693.
- Jones, G. (2008): Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. In: *The American journal of clinical nutrition* 88 (2), S. 582S–586.
- Kang, Y.J.; Jeung, I.C.; Park, A.; Park, Y.J.; Jung, H.; Kim, T.D.; Lee, H.G.; Choi, I.; Yoon, S.R. (2014): An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 29 (10), S. 2176–2189. DOI: 10.1093/humrep/deu172.

- Ke, L.; Mason, R.S.; Kariuki, M.; Mporu, E.; Brock, K.E. (2015): Vitamin D status and hypertension: a review. In: *Integrated blood pressure control* 8, S. 13–35. DOI: 10.2147/IBPC.S49958.
- Kloss, M.; Fischer, D.; Thill, M.; Friedrich, M.; Cordes, T.; Salehin, D.; Diedrich, K.; Köster, F. (2010): Vitamin D, calcidiol and calcitriol regulate vitamin D metabolizing enzymes in cervical and ovarian cancer cells. In: *Anticancer research* 30 (11), S. 4429–4434.
- Kolben, T.; Hary, T.; Holdt, L.M.; Schwarz, T.M.; Goess, C.; Wuerstlein, R.; Gallwas, J.; Toth, B.; Weissenbacher, T.; Jeschke, U.; Harbeck, N.; Ditsch, N. (2016): Thyroid Hormones and Vitamin D in Patients with Breast Cancer with Mutations in BRCA1 or BRCA2 Genes. In: *Anticancer research* 36 (6), S. 3185–3190.
- Lerchbaum, E.; Rabe, T. (2014): Vitamin D and female fertility. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology* 26 (3), S. 145–150. DOI: 10.1097/GCO.000000000000065.
- Liu, J.J.; Bertrand, K.A.; Karageorgi, S.; Giovannucci, E.; Hankinson, S.E.; Rosner, B.; Maxwell, L.; Rodriguez, G.; De Vivo, I. (2013): Prospective analysis of vitamin D and endometrial cancer risk. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (3), S. 687–692. DOI: 10.1093/annonc/mds509.
- Liu, S.; Tang, W.; Zhou, J.; Stubbs, J.R.; Luo, Q.; Pi, M.; Quarles, L.D. (2006): Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17 (5), S. 1305–1315. DOI: 10.1681/ASN.2005111185.
- Mantell, D.J., Owens, P.E., Bundred, N.J., Mawer, E.B., Canfield, A.E. (2000): 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. In: *Circ Res.* 87 (3), S. 214–220.
- Michaëlsson, K.; Melhus, H. (2017): Response to 'Letter to the Editor' regarding the article 'The seasonal importance of serum 25-hydroxyvitamin D for bone mineral density in older women'. In: *Journal of internal medicine* 282 (3), S. 274–275. DOI: 10.1111/joim.12640.
- Minnemann, T.; Ludwig, M.; Bullmann C. (2011): Vitamin D Substitution. Die neue Leitlinie und ihre mögliche Anwendung in der täglichen Praxis. In: *Frauenarzt* (Nr. 10).
- Mosekilde, L. (2005): Vitamin D and the elderly. In: *Clinical endocrinology* 62 (3), S. 265–281. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x.
- Nakamura, K.; Nashimoto, M.; Matsuyama, S.; Yamamoto, M. (2001): Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 17 (11-12), S. 921–925.
- Nykjaer, A.; Dragun, D.; Walther, D.; Vorum, H.; Jacobsen, C.; Herz, J.; Melsen, F.; Christensen, E.I.; Willnow, T.E. (1999): An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. In: *Cell* 96 (4), S. 507–515.

- Olmos-Ortiz, A.; Avila, E.; Durand-Carbajal, M.; Díaz, L. (2015): Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. In: *Nutrients* 7 (1), S. 443–480. DOI: 10.3390/nu7010443.
- Özgü, E.; Yılmaz, N.; Başer, E.; Güngör, T.; Erkaya, S.; Yakut, Halil I. (2016): Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? In: *Journal of experimental therapeutics & oncology* 11 (3), S. 177–180.
- Ozkan, B.; Hatun, S.; Bereket, A. (2012): Vitamin D intoxication. In: *The Turkish journal of pediatrics* 54 (2), S. 93–98.
- Parker, J.; Hashmi, O.; Dutton, D.; Mavrodaris, A.; Stranges, S.; Kandala, N.B.; Clarke, A.; Franco O.H. (2010): Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. In: *Maturitas* 65 (3), S. 225–236. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
- Peterlik, M.; Grant, W.B.; Cross, H.S. (2009): Calcium, vitamin D and cancer. In: *Anticancer research* 29 (9), S. 3687–3698.
- Pittas, A.G.; Dawson-Hughes, B.; Li, T.; van Dam, R.M.; Willett, W.C.; Manson, J.E.; Hu, F.B. (2006): Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. In: *Diabetes care* 29 (3), S. 650–656.
- Pludowski, P.; Grant, W.B.; Bhattoa, H.P.; Bayer, M.; Povoroznyuk, V.; Rudenka, E. Ramanau, H.; Varbiro, S.; Rudenka, A.; Karczmarewicz, E.; Lorenc, R.; Czech-Kowalska, J.; Konstantynowicz, J. (2014): Vitamin d status in central europe. In: *International journal of endocrinology* 2014, S. 589587. DOI: 10.1155/2014/589587.
- Pramyothin, P.; Holick, M.F. (2012): Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. In: *Current opinion in gastroenterology* 28 (2), S. 139–150. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835004dc.
- Reichrath, J.; Rafi, L.; Muller, S. M.; Mink, D.; Reitnauer, K.; Tilgen, W.; Schmidt, W.; Friedrich, M. (1998): Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma. In: *The Histochemical journal* 30 (8), S. 561–567.
- Reinhold, U.; Schmitz, B.; Kurbacher, C.; Nagel, W.; Schmidt, M.; Malaisse, W.J. (2008): Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration in German cancer patients. In: *Oncology reports* 20 (6), S. 1539–1543.
- Ross, A.C.; Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; Durazo-Arvizu, R.A.; Gallagher, J.C.; Gallo, R.L.; Jones, G.; Kovacs, C.S.; Mayne, S.T.; Rosen, C.J.; Shapses, S.A. (2011): The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (1), S. 53–58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
- Salazar-Martinez, E.; Lazcano-Ponce, E.; Sanchez-Zamorano, L.M.; Gonzalez-Lira, G.; Escudero-DE Los Rios, P.; Hernandez-Avila, M. (2005): Dietary factors and endometrial cancer risk. Results of a case-control study in Mexico. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 15 (1), S. 1–7.

- logical Cancer Society* 15 (5), S. 938–945. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.00253.x.
- Salehin, D.; Haugk, C.; Thill, M.; Cordes, T.; Hornung, D.; Abu-Hechle, A.; Hemmerlein, B.; Friedrich, M. (2012a): Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with vulvar cancer. In: *Anticancer research* 32 (1), S. 265–270.
- Salehin, D.; Haugk, C.; Thill, M.; Cordes, T.; William, M.; Hemmerlein, B.; Friedrich, M. (2012b): Vitamin D receptor expression in patients with vulvar cancer. In: *Anticancer research* 32 (1), S. 283–289.
- Shirazi, L.; Almquist, M.; Malm, J.; Wirfält, E.; Manjer, J. (2013): Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. In: *BMC women's health* 13, S. 33. DOI: 10.1186/1472-6874-13-33.
- Sinaii, N.; Cleary, S.D.; Ballweg, M.L.; Nieman, L.K.; Stratton, P. (2002): High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 17 (10), S. 2715–2724.
- Somigliana, E.; Panina-Bordignon, P.; Murone, S.; Di Lucia, P.; Vercellini, P.; Vigano, P. (2007): Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 22 (8), S. 2273–2278. DOI: 10.1093/humrep/dem142.
- Souberbielle, J.-C. (2016): Épidémiologie du déficit en vitamine D. In: *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement* 14 (1), S. 7–15. DOI: 10.1684/pnv.2016.0589.
- Sylvia, V.L.; Schwartz, Z.; Ellis, E.B.; Helm, S.H.; Gomez, R.; Dean, D.D.; Boyan, B.D. (1996): Nongenomic regulation of protein kinase C isoforms by the vitamin D metabolites 1 alpha,25-(OH)2D3 and 24R,25-(OH)2D3. In: *Journal of cellular physiology* 167 (3), S. 380–393. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199606)167:3<380::AID-JCP2>3.0.CO;2-L.
- Thomas, L. (Hg.) (2012): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges.
- Twoogor, S.S.; Lee, I.M.; Buring, J.E.; Rosner, B.; Hollis, B.W.; Hankinson, S.E. (2007): Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of incident ovarian cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16 (4), S. 783–788. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0981.
- Vahedpoor, Z.; Jamilian, M.; Bahmani, F.; Aghadavod, E.; Karamali, M.; Kashanian, M.; Asemi, Z. (2017): Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: *Hormones & cancer* 8 (1), S. 58–67. DOI: 10.1007/s12672-016-0278-x.

- Vrieling, A.; Hein, R.; Abbas, S.; Schneeweiss, A.; Flesch-Janys, D.; Chang-Claude, J. (2011): Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. In: *Breast cancer research : BCR* 13 (4), S. R74. DOI: 10.1186/bcr2920.
- Walentowicz-Sadlecka, M.; Grabiec, M.; Sadlecki, P.; Gotowska, M.; Walentowicz, P.; Krintus, M.; Mankowska-Cyl, A.; Sypniewska, G. (2012): 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. In: *Clinical biochemistry* 45 (18), S. 1568–1572. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.110.
- Webb, P.M.; Fazio, A. de; Protani, M.M.; Ibiebele, T.I.; Nagle, C.M.; Brand, A.H.; Blomfield, P.I.; Grant, P.; Perrin, L.C.; Neale, R.E.; Australian Ovarian Cancer Study Group (2015): Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. In: *The American journal of clinical nutrition* 102 (1), S. 109–114. DOI: 10.3945/ajcn.114.102681.
- Wielders, J.P.M.; Wijnberg, F.A. (2009): Preanalytical stability of 25(OH)-vitamin D3 in human blood or serum at room temperature: solid as a rock. In: *Clinical chemistry* 55 (8), S. 1584–1585. DOI: 10.1373/clinchem.2008.117366.
- Zeleniuch-Jacquotte, A.; Gallicchio, L.; Hartmuller, V.; Helzlsouer, K.J.; McCullough, M.L.; Setiawan, V.W.; Shu, X.O.; Weinstein, S.J.; Weiss, J.M.; Arslan, A.A.; De Vivo, I.; Gao, Y.T.; Hayes, R.B.; Henderson, B.E.; Horst, R.L.; Koenig, K.L.; Patel, A.V.; Purdue, M.P.; Snyder, K.; Steplowski, E.; Yu, K.; Zheng, W.; Hankinson, S.E. (2010): Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. In: *American journal of epidemiology* 172 (1), S. 36–46. DOI: 10.1093/aje/kwq114.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1:	Prozentuale Verteilung der Karzinome	17
Abb. 2:	Verteilung der 25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen nach Jahreszeit	19
Abb. 3:	25(OH)D ₃ -Spiegel nach Jahr der Blutabnahme	20
Abb. 4:	Verteilung der 25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen nach Menopausenstatus	21
Abb. 5:	Abhängigkeit der 25(OH)D ₃ -Spiegel vom Alter bei Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen	22
Abb. 6:	25(OH)D ₃ -Spiegel nach Grading maligner Tumoren.....	24
Abb. 7:	Prozentuale Verteilung der malignen Fälle auf die 25(OH)D ₃ -Quartile nach Jahreszeit.....	29
Abb. 8:	Prozentuale Verteilung der benignen Fälle auf die 25(OH)D ₃ -Quartile nach Jahreszeit.....	29
Abb. 9:	Prozentuale Verteilung der 25(OH)D ₃ -Quartile nach Hormonrezeptorstatus.	31
Abb. 10:	25(OH)D ₃ -Spiegel (MW±SD) der Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen oder Endometriose unterteilt nach Jahreszeiten.....	34
Abb. 11:	25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit Karzinomen oder Endometriose – Vergleich Frühling / Sommer	36
Abb. 12:	25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit Karzinomen oder Endometriose – Vergleich Frühling / Herbst	36
Abb. 13:	25(OH)D ₃ Spiegel der Karzinome und Endometriose in Bezug auf kardiale Erkrankungen	42

Tabellen

Tab. 1:	Reagenzien des Testpack Vitamin D total der Firma Roche.....	14
Tab. 2:	Standardarbeitsanweisung zur Bestimmung des 25(OH)D ₃ -Spiegels	14
Tab. 3:	25(OH)D ₃ -Spiegel der benignen und malignen Erkrankungen	18
Tab. 4:	Vergleich der 25(OH)D ₃ -Spiegel zu den verschiedenen Jahreszeiten.....	20
Tab. 5:	25(OH)D ₃ -Spiegel der Patientinnen mit benignen und malignen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum.....	23
Tab. 6:	25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit und ohne maligne Anamnese..	24
Tab. 7:	25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit und ohne Begleiterkrankungen	25

Tab. 8: Vergleich der 25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit / ohne Begleiterkrankungen	26
Tab. 9: Vergleich der 25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit unterschiedlichen Karzinomen.....	26
Tab. 10: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel nach Jahreszeiten	28
Tab. 11: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit / ohne Begleiterkrankungen.....	32
Tab. 12: Vergleich der in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in den Subgruppen mit unterschiedlichen Karzinomen.....	33
Tab. 13: Unterschiede der 25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit verschiedenen Karzinomen oder Endometriose nach Jahreszeiten	35
Tab. 14: Unterschiede der in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel bei Patientinnen mit verschiedenen Karzinomen oder Endometriose nach Jahreszeiten	37
Tab. 15: Signifikanzprüfung der Unterschiede beim 25(OH)D ₃ -Spiegel / in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (Mann-Whitney-U-Test)	38
Tab. 16: Signifikanzprüfung der Unterschiede beim 25(OH)D ₃ -Spiegel / in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in Abhängigkeit vom Grading in den einzelnen Karzinomgruppen (Spearman-Rho-Koeffizient).....	39
Tab. 17: Einfluss der Medikation auf die 25(OH)D ₃ -Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in den Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe.....	40
Tab. 18: Einfluss der Begleiterkrankungen auf die 25(OH)D ₃ -Spiegel bzw. auf die in Quartile eingeteilten 25(OH)D ₃ -Spiegel in den verschiedenen Karzinom-Gruppen und in der Endometriose-Gruppe	41
Tab. 19: 25(OH)D ₃ -Spiegel von Endometriosepatientinnen im Vergleich zu übrigen benignen gynäkologischen Erkrankungen	43

8 Danksagung

Zunächst danke ich allen, die mir bei der Erstellung der Arbeit beiseite gestanden haben. Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Chef und Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Friedrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des HELIOS Klinikums Krefeld für die großzügige Überlassung des Themas und seine geduldige freundliche Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Ebenfalls möchte ich Prof. Dr. Nicolai Maass, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, für die Zusammenarbeit mit unserer Klinik herzlich danken.

Weiter danke ich Frau Dr. Marion Riffelmann, Frau Doris Kaeselar sowie den Medizinisch-technischen Laboratoriumsassistenten aus dem Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin des Helios Klinikums Krefeld für die Hilfe bei der Auswertung der Vitamin D Proben.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken, ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Sie haben mir das Studium überhaupt erst ermöglicht, mich mein ganzes Leben in allem immer unterstützt, mir liebevoll zur Seite gestanden und mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin. Dafür danke ich ihnen von ganzen Herzen.

Meinem lieben Freund, Daniel Schellnast, Papa unseres kleinen Jakob, danke ich sehr für seine ständige Motivation und Geduld, mit der er mir bei dem Schreiben der Promotion sehr geholfen und mich auf Höhen und Tiefen immer begleitet hat. Danke!