

Mammographische Dichte und Vitamin-D-Spiegel –
Eine Querschnittsuntersuchung

Loreen Straub

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK
DES KLINIKUMS RECHTS DER ISAR

Mammographische Dichte und Vitamin-D-Spiegel – Eine Querschnittsuntersuchung

Loreen Straub

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Vanadin R. Seifert-Klauss
2. Prof. Dr. Ernst J. Rummeny (mündliche Prüfung)
Prof. Dr. Marion Kiechle (schriftliche Beurteilung)

Die Dissertation wurde am 15.02.2017 bei der Technischen Universität
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018 angenommen.

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis:

1,25(OH) ₂ D	1,25-DiHydroxyvitamin D	Fam.	Familiär
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D	Ges.	Gesamt
7-DHC	7-Dehydrocholesterol	Gew./gew.	Gewicht/-gewicht
α	Signifikanzniveau	H.-K.	Herz-Kreislauf
Abb.	Abbildung	Histo	Histologie
ACR	American College of Radiology	HRT	Hormone replacement therapy
B	Regressionskoeffizient B	IGF	insulinlike growth factor
B3	B3-Läsion mit unsicherem biologischen Potential	J.	Jahre
bds.	beidseitig	Jog.	Joghurt
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System	k. A.	keine Angaben
BMI	Body-Mass-Index	Krea	Kreatinin
Ca	Calcium	MaCa	Mammacarcinom
χ ²	Chi-Quadrat-Koeffizient	männl.	männlich
Chron.	Chronisch	N	Anzahl
CI/KI	Konfidenzintervall	n.	nach
Co-Reg	Koregulator	n.a.	nicht angegeben
CYP	Cytochrom P450	neg.	negativ
D.m.	Diabetes mellitus	Normalgew.	Normalgewicht
DBP	Vitamin-D-Bindeprotein	Okt.	Oktober
Dez.	Dezember	Ovarek	Ovarektomie
df	Freiheitsgrad	OvCa	Ovarialcarcinom
EGF	epidermal growth factor	OR	Odds Ratio
eins.	einseitig	p	Signifikanzwert
ER	Estrogenrezeptor	Präp	Präparate
Erkr.	Erkrankung	PTH	Parathormon
et al.	et alii/aliae	Q./Quart.	Quartil
Exp.	Exponent	R ²	Bestimmtheitsmaß
FA	Familienanamnese	RXR	Retinoid X-Rezeptor

SD	Schilddrüse	unabh.	unabhängig
SE	Standardfehler	UV	Ultraviolettstrahlung
SGA	small for gestational age	VDR	Vitamin-D-Rezeptor
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin	VDR-RE	Vitamin-D-Rezeptor responsables Element
Sig.	Signifikanz	vgl.	vergleiche
SNP	Single-nucleotide polymorphism	Vit.	Vitamin
Ss	Schwangerschaft	weibl.	weiblich
Stand.fehler	Standardfehler	WHO	World Health Organization
Std.-Abw./SD	Standardabweichung	z.B.	zum Beispiel
Tab.	Tabelle	Z.n.	Zustand nach
u.a.	unter anderem		

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Überblick	1
1.2	Mammographische Dichte als Prädiktor für Brustkrebs	2
1.3	Vitamin D im menschlichen Körper	3
1.3.1	Quellen	3
1.3.2	Stoffwechsel	4
1.3.3	Funktionen	5
1.3.4	Wirkung im Brustgewebe	7
1.4	Fragestellung der Arbeit: Assoziation von Vitamin D und Brustdichte	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen	11
2.2	Datensammlung	11
2.2.1	Fragebogen-gestütztes Interview	11
2.2.2	Blutproben	13
2.2.3	Mammographie	14
2.3	Statistische Auswertung	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Charakteristika des Studienkollektivs	17
3.1.1	Allgemeine Parameter	17
3.1.2	Blutparameter	18
3.1.3	Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil	20
3.1.4	Brustparameter und Familiäres Risiko	20
3.1.5	Gynäkologische Parameter	22
3.1.6	Chronische Erkrankungen	23
3.2	Assoziationen der jeweiligen Charakteristika mit Vitamin D und Brustdichte	23
3.2.1	Assoziation mit 25-Hydroxyvitamin D	23
3.2.2	Assoziation mit ACR	31
3.3	Regressionsanalysen	35
3.3.1	Lineares Modell mit abhängiger Variable Vitamin D	35
3.3.2	Multinomiales logistisches Modell mit abhängiger Variable ACR	44
4	Diskussion	59
4.1	Wahl des Studienkollektivs	59
4.2	Statistische Analyseverfahren	60
4.2.1	Lineares Modell mit abhängiger Variable Vitamin D	60
4.2.2	Multinomiales logistisches Modell mit abhängiger Variable ACR	61
4.3	Ergebnisse	62
4.3.1	Vitamin D	62
4.3.2	Einflussfaktoren auf die Brustdichte	71

4.3.3	Assoziation von Vitamin D und Brustdichte	78
4.4	Limitationen.....	81
5	Ausblick.....	83
6	Zusammenfassung.....	85
7	Literaturverzeichnis	87
8	Anhang	99
8.1	Zusammenfassung empirischer Studien zu Vitamin D und Brustkrebs.....	99
8.2	Weitere Auswertungen.....	107
8.2.1	Deskriptive Statistik	107
8.2.2	Regressionsanalysen	131
8.3	Fragebogen.....	143
9	Danksagung	145
10	Vorveröffentlichungen	147

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland	1
Abbildung 2: Die fünf häufigsten Krebstodesursachen für Frauen in Deutschland & der Wandel der Mortalitätsrate innerhalb der letzten 60 Jahre	2
Abbildung 3: Schematische Darstellung von Stoffwechsel, endokrinen und autokrinen Effekten von Vitamin D	5
Abbildung 4: Spirale der physiologischen Entwicklungen bis hin zu Osteomalazie und Rachitis infolge von Vitamin-D-Mangel	6
Abbildung 5: Schematische Darstellung von Stoffwechsel und autokrinen Effekten von Vitamin D in der Brustepithelzelle	7
Abbildung 6: Verteilung der Altersgruppen.....	18
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der jeweiligen BMI-Gruppen	18
Abbildung 8: Verteilung der 25-HydroxyVitamin-D-Serumwerte	19
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der jeweiligen 25-HydroxyVitamin-D-Gruppen.....	20
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der jeweiligen ACR-Kategorien	21
Abbildung 11: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Altersgruppen	24
Abbildung 12: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach BMI-Gruppen	24
Abbildung 13: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Monat der Blutabnahme	25
Abbildung 14: Mittlere Vitamin-D-Spiegel und mittlere BMI-Werte, stratifiziert nach sportlichem Aktivitätslevel.....	26
Abbildung 15: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Sonnenaufenthalt und Verwendung von Sonnenschutz	27
Abbildung 16: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Alkoholkonsum	27
Abbildung 17: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach ACR-Gruppen.....	28
Abbildung 18: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach BIRADS-Gruppen	29
Abbildung 19: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach histologischer Abklärung	29
Abbildung 20: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Menopausenstatus	30
Abbildung 21: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Altersgruppen bei erster Schwangerschaft.....	31
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen	32

Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen BMI-Gruppen	32
Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen bei erster Schwangerschaft	34
Abbildung 25: Aufbau der jeweiligen linearen Regressionsmodelle mit Vitamin D als abhängige Variable	35
Abbildung 26: Aufbau der jeweiligen multilinenen logistischen Regressionsmodelle mit ACR als abhängige Variable	46
Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Menopausengruppen	48
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen des prämenopausalen Studienkollektivs.....	48

Tabellenverzeichnis (ohne Anhang):

Tabelle 1: Vitamin-D-Gehalt pro 100 g Lebensmittel	4
Tabelle 2: Familiäres BRCA-Mutationsrisiko	13
Tabelle 3: Klassifizierung der 25-OH-Vitamin-D-Versorgung	14
Tabelle 4: BIRADS-Kategorien 0-6 und ihre Bedeutung	15
Tabelle 5: ACR-Dichteindex und seine Bedeutung	15
Tabelle 6: Kriterien für nachträglichen Ausschluss aus der Studie	17
Tabelle 7: Mittlere Vitamin-D-Spiegel, stratifiziert nach Vitamin-D-Präparateinnahme	25
Tabelle 8: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variable: ACR.....	36
Tabelle 9: Vit. D-Modell 1	38
Tabelle 10: Vit. D-Modell 2	39
Tabelle 11: Vit. D-Modell 3	40
Tabelle 12: Vit. D-Modell 4	41
Tabelle 13: Vit. D-Modell 5	42
Tabelle 14: Wichtigste Confounder aus Vit. D-Modellen 1-6.....	44
Tabelle 15: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Menopausenstatus	47
Tabelle 16: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Menopause & Alter	49
Tabelle 17: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variable: Vitamin D	50
Tabelle 18: ACR-Modell 1	51
Tabelle 19: ACR-Modell 1 für prämenopausale Frauen.....	51
Tabelle 20: ACR-Modell 1 für postmenopausale Frauen	51
Tabelle 21: ACR-Modell 3a	53
Tabelle 22: ACR-Modell 3c	54
Tabelle 23: ACR-Modell 4	55
Tabelle 24: ACR-Modell 5a	56
Tabelle 25: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: Herz- Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2	57
Tabelle 26: ACR-Modell 6	57

Tabellenverzeichnis (Anhang):

Tabelle 27: Zusammenfassung empirischer Studien zu Vitamin D und Brustkrebs.....	106
Tabelle 28: Lage- und Streumaße einzelner Charakteristika im Studienkollektiv	107
Tabelle 29: Aufenthalt im Freien und Sonnenschutzverwendung je Altersgruppe.....	108
Tabelle 30: 25-Hydroxyvitamin D-Perzentile	108
Tabelle 31: 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel je Alter und Aufenthalt im Freien	108
Tabelle 32: Verwendung von Vitamin D- und Calciumpräparaten von Oktober bis Juni.....	108
Tabelle 33: Lage- und Streuungsmaße von Vitamin D in einzelnen Subgruppen.....	119
Tabelle 34: Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb des jeweiligen Vitamin D-Quartils	121
Tabelle 35: Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb der jeweiligen ACR-Kategorie	123
Tabelle 36: Verteilung, Lage- und Streuungsmaße von ACR in einzelnen Subgruppen	130
Tabelle 37: Lineares Modell, abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Alter, BMI.....	131
Tabelle 38: Lineares Modell, abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Alter	131
Tabelle 39: Lineares Modell, abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, Alter, BMI	131
Tabelle 40: Lineares Modell, abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Jahre seit Menopause	131
Tabelle 41: Vit. D-Modell 3 (vollständig).....	132
Tabelle 42: Vit. D-Modell 4 (vollständig).....	133
Tabelle 43: Vit. D-Modell 5 (vollständig).....	133
Tabelle 44: Vit. D-Modell 6	134
Tabelle 45: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Menopausenstatus	135
Tabelle 46: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: Alter, Menopausenstatus, Vitamin D	135
Tabelle 47: ACR-Modell 2	135
Tabelle 48: ACR-Modell 3a (vollständig).....	136
Tabelle 49: ACR-Modell 3b	137
Tabelle 50: ACR-Modell 3c (vollständig).....	138
Tabelle 51: ACR-Modell 4 (vollständig).....	139

Tabelle 52: ACR-Modell 5a (vollständig).....	140
Tabelle 53: ACR-Modell 5b	140
Tabelle 54: Logistisches Modell, abhängige Variable: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unabhängige Variablen: BMI, Alter.....	141
Tabelle 55: ACR-Modell 6 (vollständig).....	141
Tabelle 56: Wichtigste Confounder aus ACR-Modellen 1-6.....	142

1 Einleitung

1.1 Überblick

Brustkrebs ist mit einem Anteil von 31 Prozent aller Krebsneuerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2013) die häufigste bösartige Erkrankung (Abb. 1) und zudem die häufigste Krebstodesursache der Frau in Deutschland (Becker & Holzmeier, 2010), siehe Abbildung 2. Jede elfte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Schon et al., 2004). Umso mehr geht es nicht nur darum, Fortschritte in der Therapie von Brustkrebs zu erzielen, sondern auch die genauen Prozesse und Interaktionen verschiedener begünstigender sowie hemmender Faktoren für Brustkrebs zu verstehen. Einer dieser Faktoren könnte Vitamin D sein.

Vitamin D und dessen Einfluss auf Vorgänge im menschlichen Körper sind in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt und der Anteil an Publikationen dazu steigt weiterhin an (Imtiaz et al., 2012). So scheint Vitamin D neben seiner Funktion in der Regulierung des Calciumhaushaltes auch ein großes Spektrum an immungenetischen und antiproliferativen Eigenschaften zu besitzen. Aufgrund dieser zusätzlichen Funktionen wird derzeit unter anderem eine durch Vitamin D ausgelöste Risikoreduktion für verschiedene epitheliale Krebsarten einschließlich Brustkrebs diskutiert (K. A. Khan et al., 2011). Ein wichtiger Zwischenschritt auf dem Weg zur Senkung des Brustkrebsrisikos durch Vitamin D könnte dabei eine Veränderung der Brustdichte durch die Vitamin-D-induzierte Proliferationshemmung des Brustepithels sein.

In dieser Studie soll daher ein möglicher Zusammenhang von Vitamin D und der Brustdichte als etablierter Risikofaktor für Brustkrebs untersucht werden.

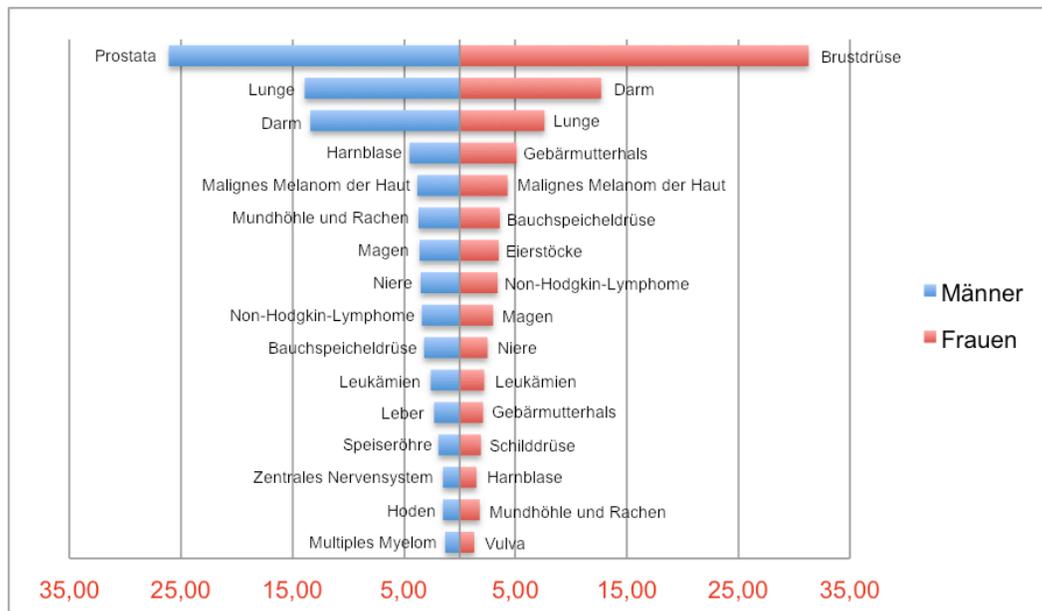


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorkategorien an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2010).

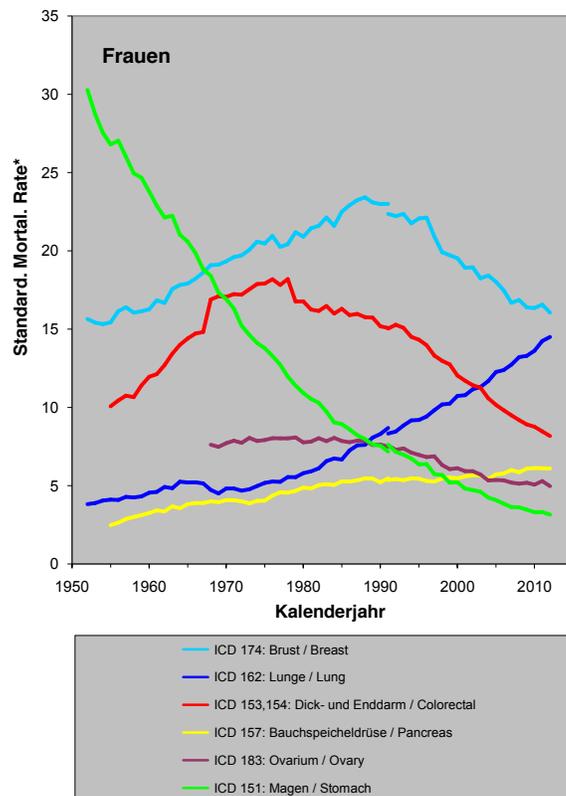


Abbildung 2: Die fünf häufigsten Krebstodesursachen für Frauen in Deutschland & der Wandel der Mortalitätsrate innerhalb der letzten 60 Jahre (Krebsforschungszentrum, 2014).

1.2 Mammographische Dichte als Prädiktor für Brustkrebs

Die mammographische Brustdichte gilt neben allgemein anerkannten Einflussfaktoren wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Parität, Familiärer Brust- oder Eierstockkrebs und Hormonersatztherapie als einer der stärksten Risikofaktoren für Brustkrebs (Byrne et al., 1995). Sie ergibt sich aus dem prozentualen Anteil der hellen und somit dichteren Areale an der Gesamtfläche der Brust in der Mammographie. Die unterschiedliche Dichteverteilung kommt durch die relativ größere Absorption der Röntgenstrahlen durch Epithel- und Stromagewebe (helle, dichte Bereiche) gegenüber Fettgewebe (dunkle, nicht-dichte Bereiche) zustande (Roth-Ganter, 2002). Demzufolge ist eine höhere Brustdichte in der Mammographie durch einen proportional erhöhten Anteil epi und Stroma-Zellen im Vergleich zu Fettgewebe bedingt. Eine vermehrte Proliferation von Stroma- und Epithelgewebe geht nicht nur mit einer dichteren Brust, sondern auch mit einer gesteigerten Entartungswahrscheinlichkeit einher (Boyd et al., 2005). Zudem korreliert die mammographische Dichte positiv mit der Anzahl von Brustdrüsenstammzellen, welche wiederum anfälliger zur Entartung sind (Trichopoulos et al., 2008; Trichopoulos & Lipman, 1992). Somit ergibt sich der Verdacht auf eine Assoziation von hoher Brustdichte mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Entsprechend zeigten bereits einige klinische Studien ein vier- bis sechsfach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei sowohl prä- als auch postmenopausalen Frauen mit hoher Brustdichte – das heißt mit mindestens 75 Prozent

fibroglandulärem Gewebe – im Vergleich zu Frauen mit höchstens 25 Prozent Brustdrüsenanteil in der Mammographie (Boyd et al., 1995; Byrne et al., 1995).

Die Brustdichte ist kein statisches Charakteristikum, sondern verändert sich im Laufe des Lebens durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren wie Menopausenstatus, Ernährungsgewohnheiten, BMI und Hormonersatztherapie (Li et al., 2005). Diese können die Mamma-Involution – den physiologischen, altersabhängigen Ersatz des Drüsengewebes durch Fettgewebe – beeinflussen (Pinto Pereira et al., 2009). Damit wäre nicht nur der bereits oben erwähnte direkte Einfluss einiger der hier genannten Faktoren auf das Brustkrebsrisiko möglich: Sie könnten auch durch ihre Wirkung auf das Drüsengewebe zu einer Veränderung der Brustdichte führen und dadurch zusätzlich indirekt auf das Brustkrebsrisiko einwirken (Bertrand et al., 2015).

1.3 Vitamin D im menschlichen Körper

1.3.1 Quellen

Vitamin D₃, oder auch Cholecalciferol genannt, ist ein Prohormon, das sowohl exogen durch die Nahrung aufgenommen werden kann als auch zum überwiegenden Teil vom Körper selbst mit Hilfe von Sonnenlicht – vor allem durch UV-B-Strahlung – aus 7-Dehydrocholesterol, einem Abkömmling des Cholesterols, hergestellt wird. Der Begriff „Vitamin“ ist somit im eigentlichen Sinne falsch, da echte Vitamine ausschließlich mit der Nahrung zugeführt werden.

Bildung durch Sonnenlicht

Der erste Schritt in der Herstellung des Vitamin D erfolgt in der Leber: Hier wird Cholesterol zu 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) umgewandelt (Kirchner & Mühlhäußer, 2009). Dieses wird über das Blut zur Haut transportiert, wo der B-Ring im 7-DHC-Molekül durch eintreffende UV-B-Strahlung aufgebrochen wird und Prävitamin D entsteht. Das thermodynamisch sehr instabile Prävitamin D erfährt einen Protonenshift von C-19 nach C-9 mit anschließender Isomerisierung, wodurch sich das Secosteroid Cholecalciferol (kurz: Vitamin D) bildet (Holick, 2005).

Die kutane Vitamin-D-Synthese steigt exponentiell mit Höhe des Sonnenstandes an und ist daher stark jahreszeit- und ortsabhängig. Je höher der Sonnenstand ist, desto kürzer ist der Weg des Sonnenlichtes durch die Atmosphäre, welche dadurch weniger UV-B-Licht absorbieren kann. Daher erreicht die menschliche Vitamin-D-Synthese während der Sommermonate auf der Nordhalbkugel ihr Maximum (Grashoff, 2009) und ist in diesem Zeitraum je nach Aufenthaltsdauer im Freien, Hauttyp und Ort mit einem Anteil von bis zu 90 Prozent der Hauptlieferant von Vitamin D in unserem Körper (Endokrinologikum, 2013).

Neben der Sonneneinstrahlung hat auch die Beschaffenheit der Haut entscheidenden Einfluss auf die kutane Vitamin-D-Synthese. So kommt es zum Beispiel im Laufe des Lebens zu einer zunehmenden Atrophierung in allen drei Hautschichten (Epidermis, Dermis und Subcutis). Dies hat zur Folge, dass die 7-Dehydrocholesterolkonzentration und damit auch die Vitamin-D-Bildung in der Epidermis mit steigendem Alter deutlich sinkt (Holick, 1995).

Aufnahme durch die Nahrung

Die exogene Zufuhr von Vitamin D trägt ebenfalls zur Vitamin-D-Bereitstellung bei und kann besonders in den Wintermonaten von entscheidender Bedeutung für den Vitamin-D-Stoffwechsel sein. In der Nahrung lässt sich Vitamin D vor allem in Fisch mit hohem Fettgehalt sowie in Pilzen und Milchprodukten finden, wie in Tabelle 1 ersichtlich ist. Unter der Annahme einer fehlenden körpereigenen Vitamin-D-Synthese liegt der von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. empfohlene Referenzwert für die Vitamin-D-Zufuhr bei 20 µg pro Tag (Gahl, 2012).

Lebensmittel		Vit. D-Gehalt in µg/100g	Lebensmittel		Vit. D-Gehalt in µg/100g
Milchprodukte, Ei	Quark 20 %	0,09	Fleisch, Geflügel, Fisch	Kasseler	0,2
	Joghurt 3,5 %	0,11		Hühnerleber	1,3
	Schlagsahne 30 %	1,1		Makrele	4
	Vollmilch	1,24		Thunfisch	4,54
	Gouda 40 %	1,25		Lachs	16,3
	Ei	2,93		Aal	20,13
	Schmelzkäse 45 %	3,13		Forelle	22
Fette, Öle	Butter	1,24	Hering	26,35	
	Margarine	2,5	Matjeshering	28	
	Lebertran	330	Aal, geräuchert	90	
Pilze	Champignons	1,94	Getränke	Rotwein	2,7
	Pfifferlinge	2,1		Sekt	2,7
	Steinpilze	3,1		Weißwein	2,7

Tabelle 1: Vitamin-D-Gehalt pro 100 g Lebensmittel, angegeben in µg, nach Gehring & Grospietsch, DocMedicus Verlag, 2015.

1.3.2 Stoffwechsel

Das durch die Nahrung aufgenommene oder synthetisierte Vitamin D wird nach hämatogenem Transport zu den Mikrosomen der Leberzellen durch die Enzyme Cytochrom P450 2R1 und 27A1 zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) hydroxyliert (Giovannucci, 2005; Q. J. Khan et al., 2010). 25(OH)D gelangt anschließend über das Blut vor allem in die Niere, aber auch in andere Gewebe einschließlich des Brustepithels (Cui & Rohan, 2006; Q. J. Khan et al., 2010) und wird durch die 1-alpha-Hydroxylase in seinen biologisch aktiven Metaboliten 1,25-DiHydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) umgewandelt (Abb. 3).

Das im Nierengewebe gebildete 1,25(OH)₂D reguliert – gemeinsam mit Parathormon (PTH) aus den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen und zu einem geringen Teil auch mit Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse – den Calcium- und Phosphathaushalt im menschlichen Körper (Scherberich, 2008). Der Abbau des im Körper synthetisierten 1,25(OH)₂D erfolgt mittels 24-Hydroxylase durch Umwandlung zu wasserlöslicher Calcitroinsäure, welche über die Galle ausgeschieden werden kann (Dusso et al., 2005).

Anders als das renale 1,25(OH)₂D wird die im Brustgewebe gebildete Form nur gering von PTH und Serum-Calcium-Spiegeln, jedoch durch die Menge an zirkulierendem 25(OH)D reguliert. Auch wirkt es in der Brust nur lokal und wird nicht in den Kreislauf abgegeben (Cui & Rohan, 2006; Q. J. Khan et al., 2010).

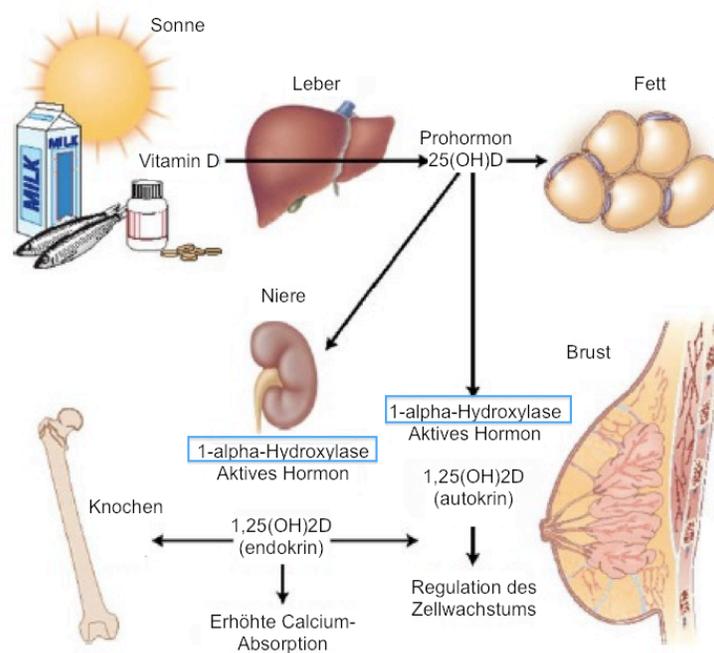


Abbildung 3: Schematische Darstellung von Stoffwechsel, endokrinen und autokrinen Effekten von Vitamin D nach Khan et al. (2010).

1.3.3 Funktionen

Regulation des Calcium-Spiegels

Vitamin D und dessen Abkömmlinge sind essentiell für die Absorption von Calcium und Phosphat im Dünndarm. So vermittelt die Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ („Calcitriol“) an den intrazellulären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) die Transkription der darmseitig gelegenen Calciumkanäle TRPV5 und TRPV6 und verstärkt dadurch die Calciumaufnahme. Ferner steigert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die aktive Phosphat-Aufnahme aus dem Darmlumen durch Expression des Na-Pi -Kotransporters (Dusso et al., 2005).

Neben dem Darm ist der Knochen der zweite große Wirkort von Calcitriol. Hier agieren $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-Komplex, Parathormon und Calcium-Spiegel in komplexer Weise miteinander. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ induziert über VDR in den Osteoblasten die Bildung von Osteocalcin, welches wiederum den Calciumeinbau in den Knochen fördert (Plaza & Lamson, 2005). Zusätzlich unterdrückt es die Parathormonsynthese sowohl direkt durch verminderte Transkription des PTH-Gens als auch indirekt durch die Erhöhung des Serumcalciums.

Störung des Calcium-Regelkreises bei inadäquater Vitamin-D-Zufuhr

Wird Vitamin D in starken Überdosen gegeben, so fördert es im verstärkten Maße die Reifung der Osteoklasten-Progenitorzelle zum Osteoklasten und führt somit zu vermehrtem Knochenabbau (Dusso et al., 2005). Ist die Vitamin-D-Aufnahme über Darm oder Haut jedoch vermindert, so wird auch die Calciumresorption im Darm gedrosselt. Folglich produzieren die Nebenschilddrüsen vermehrt Parathormon, welches kurzfristig die Calcitriolsynthese aus noch vorhandenem Calcidiol triggert und damit wiederum die intestinale Calciumabsorption steigert.

Durch weiterhin bestehende reduzierte Vitamin-D-Aufnahme und den daraus entstandenen sekundären Hyperparathyreoidismus wird Calcium langfristig jedoch aus dem Knochen resorbiert. Dadurch kommt es zur Vitamin-D-Ausschöpfung und Knochenerweichung sowie Abnahme der Knochendichte (Abb. 4).

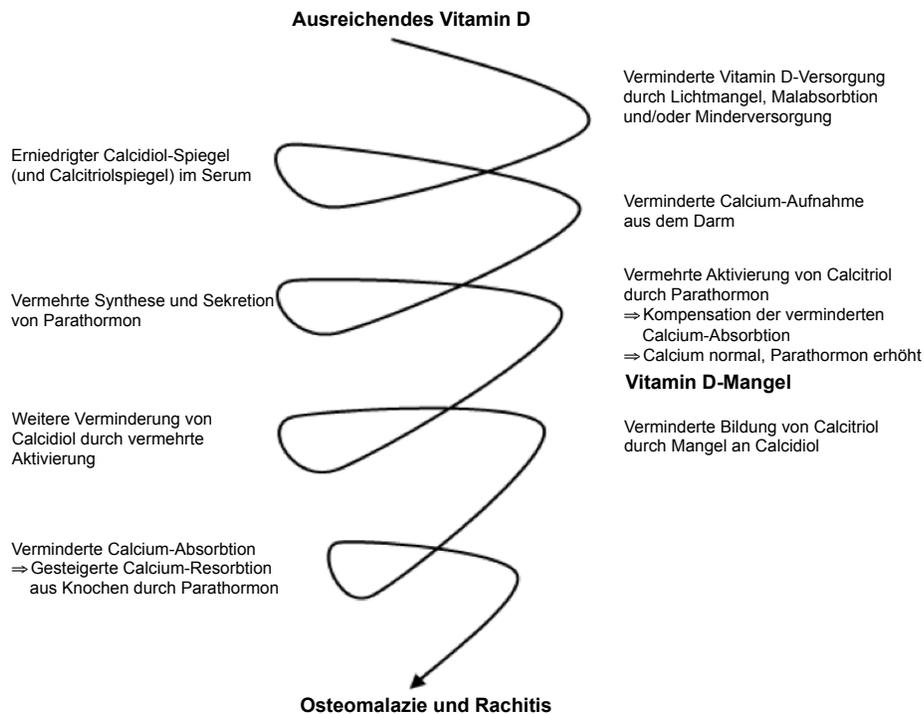


Abbildung 4: Spirale der physiologischen Entwicklungen bis hin zu Osteomalazie und Rachitis infolge von Vitamin-D-Mangel nach Hollis, B.W. (2005), modifiziert.

Weitere vermutete Aufgaben im Körper

Zusätzlich zu seiner Funktion als Regulator des Calcium-Spiegels im Blut und im Knochen scheint Vitamin D noch andere wichtige Rollen im menschlichen Organismus zu haben. In einigen Studien wird der Zusammenhang von Vitamin-D-Unterversorgung und gehäuftem Auftreten von Autoimmunkrankheiten wie Multipler Sklerose, Morbus Crohn, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Diabetes mellitus Typ 1 diskutiert (Amital et al., 2010; Ascherio et al., 2010; Joseph et al., 2009; Judd & Tangpricha, 2009; Szodoray et al., 2008). So lässt sich laut Lee et al. beispielsweise die Diabetes mellitus Typ 1-Risikoreduktion mittels Vitamin D unter anderem durch dessen Förderung der Insulinsekretion in pankreatischen beta-Zellen erklären (1994).

Auch Wirkungen von Vitamin D auf Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Atemwegsinfekte (Cannell et al., 2008; Sowers et al., 1985; Urashima et al., 2010), sowie auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Metabolisches Syndrom, Fibromyalgie und Muskelschwäche werden aktuell untersucht (Ciccone et al., 2015; Gheita et al., 2014; Lopes et al., 2014; Minambres et al., 2014).

Eine mögliche Verknüpfung von vermindertem Krebsrisiko bei erhöhter Sonneneinstrahlung und damit verbundenem höheren Vitamin-D-Spiegel wird derzeit ebenfalls diskutiert (Garland & Garland, 2006; Grant, 2002; Lappe et al., 2007). Sowohl in vitro- als auch in vivo-Studien zeigen, dass Calcitriol durch Komplexbildung mit dem intrazellulären Vitamin-D-Rezeptor in diversen Körperzellen Proteine kodiert, die eine wichtige Rolle bei der Induktion von Zelldifferenzierungen und Apoptose sowie bei der Inhibition von Zellproliferationen und Angiogenese spielen. Somit könnte durch Vitamin D eine unkontrollierte Zellproliferation verhindert und neoplastische Zellen zur Apoptose gezwungen werden.

1.3.4 Wirkung im Brustgewebe

Autokrine Effekte des Vitamin D auf die Brustepithelzelle

Zu den von Vitamin D und VDR beeinflussten Zellen gehören auch die Brustepithelzellen (Cui & Rohan, 2006; Deeb et al., 2007; Q. J. Khan et al., 2010; Lowe et al., 2005) wie in Abbildung 5 dargestellt wird.

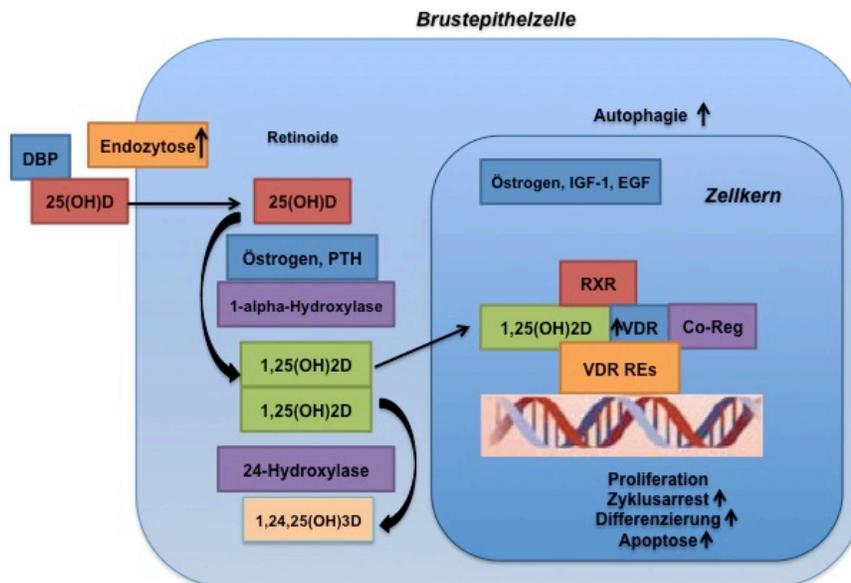


Abbildung 5: Schematische Darstellung von Stoffwechsel und autokrinen Effekten von Vitamin D in der Brustepithelzelle nach Khan et al. (2010), modifiziert.

Im Blut zirkulierendes 25(OH)D wird an sein Bindeprotein (DBP) gekoppelt und mittels Endozytose in die Brustepithelzelle eingeschlossen. Nach Konversion zu 1,25(OH)D und Aufnahme in den Zellkern heftet es sich an seinen intranukleären Rezeptor (VDR) und dimerisiert mit dem Retinoid X-Rezeptor (RXR). Dieser Komplex zieht Koregulator-Moleküle (Co-Reg) an, bindet an Vitamin-D-responsible Elemente (VDR-REs) auf der genomischen DNA und setzt die Transkription in Gang. Dadurch kommt es zu verminderter Proliferation und erhöhtem Zell-Zyklus-Arrest, sowie zu entweder gesteigerter Differenzierung, Autophagie oder Apoptose der Zelle.

Dieser sehr komplexe Mechanismus ist abhängig von der Verfügbarkeit sowohl von 25(OH)D als auch von vielen anderen Hormonen und Wachstumsfaktoren. So erhöhen Retinoide beispielsweise die Zellaufnahme von Calcidiol. Östrogene und zu einem sehr geringen Anteil

auch Parathormone sorgen für eine gesteigerte Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase und insulinähnliche sowie epidermale Wachstumsfaktoren (IGF-1 und EGF) steigern wiederum die Aktivität des VDR.

Einfluss von Vitamin D auf das Brustkrebsrisiko

Eine Störung des oben beschriebenen Regelkreises mit daraus resultierender gesteigerter Proliferation sowie verminderter Differenzierung und Apoptose könnte mit einer höheren Anfälligkeit für Entartungen einhergehen. Basierend auf dieser Annahme konnten bereits einige experimentelle Studien ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko bei bestimmten vorhandenen Polymorphismen innerhalb der VDR-kodierenden Genabschnitte feststellen (W. Y. Chen et al., 2005; Giovannucci, 2005). So gab es in einer Tierstudie von Welsh (2004) nach Unterbrechung der VDR-Signalkaskade vermehrt morphologische Auffälligkeiten an den Milchgängen, höhere Raten an Krebsvorstufen und eine rasantere Entwicklung von malignen Tumoren. In Wildtyp-Mäusen führte Calcitriol zu einem G(0)/G(1)-Zellzyklusarrest und zu Apoptose von Brustkrebszellen (Zinser et al., 2003). Dies konnte jedoch nicht bei Mäusen mit zuvor deaktiviertem Vitamin-D-Rezeptor (sogenannte „VDR knockout Mäuse“) erreicht werden.

Auch wird derzeit ein negativer Zusammenhang zwischen Vitamin D und Östrogen-Stoffwechsel diskutiert. Östrogen scheint nicht nur stimulierend auf die Zellproliferation zu wirken, sondern auch genotoxisch durch gesteigerte Mutationsraten und Induktion von Aneuploidie zu sein, wodurch sich sein Zusammenhang mit Brustkrebs erklären ließe (Russo & Russo, 2006). Eine durch Vitamin D induzierte Hemmung von Östrogen und seinen Abkömmlingen könnte somit ebenfalls zu einer Risikoreduktion für Brustkrebs führen. So zeigte sich in einer Studie von Swami et al. (2013), dass Calcitriol zusammen mit seinem Rezeptor (VDR) sowohl die Expression des Östrogenrezeptors (ER), als auch Östrogen-vermittelte Signalübertragungen hemmen kann. Auch scheint Calcitriol direkt die Östrogen-Biosynthese zu unterdrücken. In Mäusen mit implantiertem menschlichen Brustgewebe wirkte Calcitriol sowohl inhibierend auf die p450-Aromatase mit daraus folgender verminderter Östrogenproduktion als auch hemmend auf die Synthese von Prostaglandinen, welche die Aromatase aktivieren (Krishnan et al., 2010).

In Anbetracht der genannten Ergebnisse experimenteller Studien ließe sich also ein sowohl direkt als auch indirekt durch Vitamin D vermittelter hemmender Einfluss auf Brustkrebs vermuten. Einige empirische Forschungsarbeiten zu diesem Thema konnten ebenfalls eine inverse Assoziation von Serum-Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebsrisiko beobachten (Colston et al., 2006; Crew et al., 2009; Imtiaz & Siddiqui, 2014; Knight et al., 2007; Lowe et al., 2005; Robien et al., 2007; Rossi et al., 2009). Andere Studien wiesen jedoch keinen Zusammenhang auf (Chlebowski et al., 2008; Freedman et al., 2008; John, Schwartz, Dreon, & Koo, 1999; Lin et al., 2007). In einer Metaanalyse von neun Studien mit insgesamt 6147 Fällen (Yin et al., 2010) fand sich bei gepoolter Analyse der Fall-Kontroll-Studien eine deutliche Risikoreduktion bei erhöhtem Vitamin-D-Spiegel (RR=0,59, 95 %-KI 0,48-0,73), diese Relation zeigte sich jedoch nicht bei Prospektivstudien (RR=0,92, 95 %-KI 0,82-1,04).

Ein Teil der Daten der Querschnittsstudie, auf welcher diese Dissertation beruht, wurde kürzlich veröffentlicht und zeigt, dass Frauen mit malignem Befund in der Brustbiopsie häufiger einen

Vitamin-D-Mangel (< 10 ng/ml) und seltener optimale Vitamin-D-Spiegel (≥ 30 ng/ml) hatten als Frauen mit benignem Histologiebefund (Riedel et al., 2016), was die Hypothese eines inversen Zusammenhanges zwischen Vitamin D und Brustkrebs bestärken würde. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant bei teilweise sehr kleinen Gruppengrößen.

Studien, die sich hauptsächlich mit der Vitamin-D-Aufnahme durch die Nahrung und deren Auswirkung auf das Brustkrebsrisiko beschäftigten, erzielten ebenfalls keine einheitlichen Ergebnisse. Eine aktuelle Metaanalyse von Chen et al. (2010) ergab zwar nach gepoolter Analyse von sechs Kohortenstudien eine statistisch signifikante Risikoabnahme bei hohem Vitamin-D-Konsum (RR=0,90; 95 % KI 0,83-0,98); die Analyse von fünf Fall-Kontroll-Studien sprach aber nicht für einen derartigen Zusammenhang (RR=0,95; 95 % KI 0,69-1,32), was jedoch der Heterogenität der Studien zugeschrieben wurde.

Tabelle 27 im Anhang der Dissertation soll einen Überblick über hier und im Folgenden erwähnte empirische Studien zu dem Einfluss von Vitamin D auf das Brustkrebsrisiko geben.

1.4 Fragestellung der Arbeit: Assoziation von Vitamin D und Brustdichte

Durch seine Wirkung auf das Brustepithel könnte Vitamin D sowohl das Brustkrebsrisiko als auch die Brustdichte beeinflussen, welche als etablierter Risikofaktor für Brustkrebs gilt. Bei nicht gleichzeitiger Änderung des Fettanteils der Brust, müsste die Vitamin-D-bedingte Hemmung der epithelialen Proliferation längerfristig zu einer Abnahme der Brustdichte führen. Eine derartige Wirkung von Vitamin D auf die Brustdichte könnte somit essentiell für die Prävention von Brustkrebs sein.

Obwohl es bereits einige Beobachtungsstudien zu täglicher Vitamin-D-Präparateinnahme und der Konsequenz für die mammographische Brustdichte gibt (Berube et al., 2004; Green et al., 2010; Masala et al., 2006; Mishra et al., 2008; Tseng et al., 2007), fielen die Ergebnisse sehr unterschiedlich aus.

Auch die Assoziation von im Serum bestimmten 25-Hydroxyvitamin-D-Werten mit der mammographischen Brustdichte wurde in einigen Querschnittsstudien beurteilt (Bertrand et al., 2015; Green et al., 2010), jedoch noch in keinem deutschen Kollektiv untersucht.

Ziel dieser Querschnittsstudie war es, zu überprüfen, inwiefern Serumvitamin-D-Spiegel und mammographisch bestimmte Brustdichte miteinander korrelieren und durch welche weiteren Faktoren diese beiden Parameter beeinflusst werden. Zudem wurde untersucht, ob sich Vitamin-D-Synthese und enterale Vitamin-D-Zufuhr in ihrem jeweiligen Einfluss sowohl auf 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel als auch auf die mammographische Brustdichte unterscheiden und ob der Vitamin-D-Spiegel mit dem Auftreten bestimmter chronischer Erkrankungen assoziiert ist. Auch die Rolle des Menopausenstatus und dessen Assoziation mit sämtlichen betrachteten Parameter wurde analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

Nachdem die Querschnittsstudie auf ethische und rechtliche Zulässigkeit durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München überprüft worden war, rekrutierte die Arbeitsgruppe *Gynäkologische Endokrinologie* von Oktober 2009 bis Juni 2010 in Kooperation mit Dr. Almut Artmann der Abteilung Mamma-Diagnostik (Direktor: Prof. Ernst Rummeny) des Klinikums rechts der Isar der TU München 1104 Frauen im Alter von 20 bis 88 Jahren. Von diesen Probandinnen erhielten 984 eine mammographische Brustdichtebestimmung.

Einschlusskriterien waren die Einwilligung an der Studienteilnahme sowie eine gegebene und geprüfte klinische Indikation zur Mammographie. Die klinischen Indikationen umfassten dabei eine Zu- oder Überweisung zur kurativen Mammographie oder Second Opinion bei auffälligem klinischen Befund (Tastbefund, Haut- oder Areolaveränderungen, pathologische Sekretion, umschriebener einseitiger Schmerz), Selbsteinweisung zur Vorsorge, auffälligem sonographischen Befund oder bereits erfolgter Diagnosestellung einer suspekten mammographischen Veränderung (BIRADS 4 oder 5). Im Wesentlichen gehörten zum Kollektiv Frauen, die das 40. Lebensjahr bereits überschritten hatten, aber auch symptomatische oder genetisch belastete Patientinnen mit einem Langzeiterkrankungsrisiko von mindestens 30 Prozent für Brustkrebs, sowie Mutationsträgerinnen des BRCA1- oder BRCA-2-Gens. Die Berechnung des empirischen Langzeiterkrankungsrisikos erfolgte nach den Tabellen von Becher und Chang-Claude (1996) und mit Hilfe der Software Cyrillic (BRCAPRO).

Von der Studie ausgeschlossen wurden Schwangere und stillende Probandinnen. Weitere Ausschlusskriterien waren der Zustand nach Brustaugmentation mit Implantaten, Mammakarzinom in der Eigenanamnese sowie bereits erfolgte Operationen an der Mamma bei B3-Läsion (pathologische Klassifikation für Läsionen unsicheren biologischen Potentials).

Zu den B3-Läsionen zählten gemäß der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) (2010) flache epitheliale Atypien, lobuläre intraepitheliale Neoplasien, atypische duktale Hyperplasien, komplexe sklerosierende, papilläre, adenomyoepitheliale oder fibroepitheliale Läsionen, sowie radiäre Narben.

2.2 Datensammlung

2.2.1 Fragebogen-gestütztes Interview

Nach persönlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Probandinnen erfolgte ein Fragebogen-gestütztes Interview. Dieses umfasste neben einer allgemeinen Anamnese eine Dokumentation von mutmaßlichen und bereits bekannten Einflussfaktoren von Vitamin D, Brustdichte und Brustkrebs. Der hier verwendete Fragebogen wurde der Dissertation angehängt (siehe 9.3).

Die allgemeine Anamneseerhebung beinhaltete unter anderem Angaben zu Alter, Körpergröße und Körpergewicht. Aus den beiden letztgenannten Parametern ließ sich der jeweilige Body-Mass-Index (BMI) der Probandinnen anhand der Formel $BMI=(\text{Körpergewicht in$

$\text{Kilogramm})/(\text{Körpergröße in Metern})^2$ berechnen. Bei fehlenden Angaben (N=11) wurde ein Wert von $24,9 \text{ kg/m}^2$ entsprechend dem deutschlandweiten Durchschnitts-BMI von Frauen festgelegt (Mikrozensus, 2009). Ferner wurden Eigenangaben zu Alkohol- und Nikotinkonsum (jeweilige Einteilung in: ja/nein/gelegentlich) sowie zu bestehenden chronischen Erkrankungen dokumentiert.

Des Weiteren erfolgte eine gynäkologische Befragung zu Alter bei Menarche und erster Schwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften und dazu, ob die erste Schwangerschaft zur Geburt eines lebenden Kindes führte. Auch Informationen zu Menstruationszyklus, Menopausenstatus, Hormonersatztherapie, und eventuell erfolgter Hyster- und Ovariectomie wurden schriftlich festgehalten. Die Menopause galt dabei als der Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruation im Leben einer Frau (Janni et al., 2008). Entsprechend wurden Frauen als postmenopausal eingestuft, wenn sie seit mindestens zwölf Monaten keine Menstruation mehr hatten, wobei die ausbleibende Blutung nicht durch Einnahme von Verhütungsmitteln oder durch sonstige unphysiologische Faktoren verursacht wurde. Frauen, die durch Hormonersatztherapie weiterhin Blutungen aufwiesen sowie Frauen mit Hysterektomie in der Vorgeschichte galten nur dann als postmenopausal, wenn bereits Wechseljahresbeschwerden eingetreten waren. In diesem Fall wurde der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Wechseljahresbeschwerden als Menopause festgelegt. Ebenso waren Frauen ab dem Tag der erfolgten beidseitigen Ovariectomie postmenopausal, wenn nicht bereits schon vorher eine natürliche Menopause oder oben genannte Kriterien eingetreten waren. Waren keinerlei Informationen zu letzter Periode und damit Menopausenstatus vorhanden (N=10), galten die Patientinnen ab einem Alter von 51 Jahren – entsprechend dem durchschnittlichen Menopausenalter in Deutschland – als postmenopausal (Strowitzki, 2005). Gaben diese letztgenannten Patientinnen jedoch Wechseljahrsbeschwerden an (N=4), so wurde der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Beschwerden als Menopause definiert. Frauen, deren letzte Periode über zwölf Monate zurücklag, die aber unter 40 Jahre alt waren und weder Wechseljahresbeschwerden noch beidseitige Ovariectomie in der Vorgeschichte hatten, wurden als prämenopausal eingestuft (N=15).

Bezüglich der Vorgeschichte von Brustkrankungen wurden die Art und das Datum von Entzündungen, benignen Veränderungen und bereits erfolgten Eingriffen an der Brust sowie Angaben zu Brust- oder Eierstockkrebsfällen in der Familie dokumentiert. Ein familiäres Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs lag definitionsgemäß vor, wenn mindestens eine der in Tabelle 2 links dargestellten familiären Konstellationen nach den Kriterien von Meindl et al. (2011) erfüllt wurde. Waren Familienmitglieder zwar erkrankt, aber es konnte keine Aussage über Erkrankungsalter oder ein- beziehungsweise beidseitiges Vorkommen des Tumors gemacht werden, wurden diese Fälle der Gruppe „ungewiss“ zugeordnet. Frauen ohne betroffene Familienmitglieder und Frauen, deren erkrankte Familienmitglieder die Kriterien von Meindl et al. eindeutig nicht erfüllten, galten nicht als familiär belastet.

Zur besseren Evaluierung der kutanen Vitamin-D-Synthese erfolgte eine Selbsteinschätzung der Teilnehmerinnen mittels eines semiquantitativen Fragebogens zu körperlicher Aktivität, Aufenthaltsdauer im Freien und Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit den jeweiligen

Antwortmöglichkeiten "selten", "gelegentlich", "häufig". Des Weiteren wurde im Interview gezielt nach dem quantitativen Konsum von Lebensmitteln mit besonders hohem Vitamin-D-Gehalt, wie etwa Fisch und Milchprodukten (vgl. Tab. 1), sowie nach regelmäßiger Einnahme von Calcium- und Vitamin-D-Präparaten gefragt. Da die meisten Frauen erst am gleichen Tag ihrer Mammographie über die Studie in Kenntnis gesetzt und rekrutiert wurden, konnten oft keine näheren Angaben zu Dosis und Art des verwendeten Präparates gemacht werden. Somit wurde lediglich dokumentiert, ob eine supplementäre Vitamin-D- beziehungsweise Calcium-Einnahme erfolgte oder nicht.

Konstellation	Empirische Mutations-Wskt.
≥3 MaCa, davon 2 unter 51 J., kein OvCa, kein männl. MaCa	30,7 %
≥ 3 MaCa, unabh. von Alter, kein OvCa, kein männl. MaCa	22,4 %
Genau 2 MaCa, beide unter 51 J., kein OvCa, kein männl. MaCa	19,3 %
Genau 2 MaCa, davon 1 unter 51 J., kein OvCa, kein männl. MaCa	9,2 %
≥ 1 MaCa und ≥ 1 OvCa unabh. von Alter, kein männl. MaCa	48,4 %
2 oder mehr OvCa unabh. Von Alter, kein weibl. oder männl. MaCa	45,0 %
1 MaCa unter 36 J., kein OvCa, kein männl. MaCa	10,1 %
1 bilaterales MaCa, das erste unter 51 J., kein OvCa, kein männl. MaCa	24,8 %
≥ 1 männl. MaCa und ≥1 weibl. MaCa oder OvCa	42,1 %

Table 2: Familiäres BRCA-Mutationsrisiko nach Meindl et al. (2011).

2.2.2 Blutproben

Am Tag der Befragung wurde bei allen Teilnehmerinnen einmalig peripheres venöses Blut mittels 7,5ml-Serum-Gel-Monovette abgenommen. Aus der Probe bestimmte das Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar neben 25-OH-Vitamin-D- auch Calcium-, Phosphat- und Kreatininspiegel im Serum der Probandinnen.

Da sommerliche Schwankungen die Aussagekraft von Analysen mit Vitamin D deutlich reduzieren und zu systematischen Fehlern führen könnten, wurden die Rekrutierung der Patientinnen und die Blutentnahmen von Oktober 2009 bis Juni 2010 durchgeführt.

Die 25-Hydroxyvitamin-D-Bestimmung erfolgte mittels eines VD3-Radioimmunoassay-Kits der Firma DiaSorin (Dietzenbach, Deutschland). Diese Methode weist eine hohe analytische Spezifität bei geringer Kreuzreaktivität mit anderen Metaboliten auf und wurde durch Vergleich mit anderen Goldstandardmethoden, die mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC; $R^2=0,98$) oder Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS; $R^2=0,74-0,96$) arbeiten, validiert (Hollis, 1997; Saenger et al., 2006; Tsugawa et al., 2005). Entsprechend der Herstellerangaben lag der Referenzbereich für Vitamin D mit der oben genannten Methode zum Zeitpunkt der Rekrutierung bei 20-100 ng/ml. Ein schwerer Mangel bestand bei <5 ng/ml und eine Intoxikation bei >150 ng/ml. Tabelle 3 zeigt die Einteilung der 25(OH)D-Serumspiegel.

Zusätzlich zu 25(OH)D wurden die Werte Calcium, Phosphat und Kreatinin im Serum miterfasst, da Veränderungen dieser Serumspiegel sowohl den Stoffwechsel als auch die Funktion von Vitamin D beeinflussen und somit indirekt auch Einfluss auf die in dieser Querschnittsstudie untersuchten Assoziationen von Vitamin D haben können.

Die Messung von Kreatinin im Serum erfolgte mittels enzymatischem Farbtest mit Kreatinkinase, Kreatinase, Sarcosinoxidase und Peroxidase auf dem Modular P der Firma Roche (Mannheim, Deutschland). Auch die photometrische Ermittlung der Phosphat- und Calcium-Werte wurde mittels Modular P durchgeführt. Für Phosphat erfolgte dabei ein UV-Test mit Ammoniummolybdat und für Calcium ein Farbtest mit o-Kresolphthalein-Komplex. Zum Rekrutierungszeitpunkt lagen die Richtwerte für Calcium bei 2,20-2,65 mmol/l, für Phosphat bei 2,5-4,5 mg/dl und für Kreatinin bei 0,5-1,1 mg/dl für Frauen.

25(OH)D-Spiegel in ng/ml	Klassifikation
< 5	schwerster Vitamin-D-Mangel
5 - 10	schwerer Vitamin-D-Mangel
10 - 20	Vitamin-D-Mangel
20 - 30	insuffiziente Vitamin-D-Versorgung (relativer Mangel)
30 - 50	optimaler Vitamin-D-Spiegel
50 - 70	obere Norm
70 - 150	überdosiert, jedoch nicht toxisch
> 150	Vitamin-D-Intoxikation

Tabelle 3: Klassifizierung der 25-OH-Vitamin-D-Versorgung in ng/ml; Tabelle von Labor Enders, nach Holick (2007).

2.2.3 Mammographie

Mammographie, Blutabnahme und Befragung wurden bei den meisten Patientinnen (N=920) am gleichen Tag durchgeführt. Die Bildgebung erfolgte mittels dreier konventioneller Mammographiegeräte namens Mammomat 3000 Nova der Firma Siemens mit digitaler Auslesestation sowie einem konventionellen Mammographiegerät namens Planmed Sophie Classic. Alle Geräte erfüllten die europäischen Richtlinien bezüglich der Abnahme- und Konstanzprüfungen (Deutsches-Ärzteblatt, 2006). Die mammographischen Röntgenaufnahmen wurden jeweils von zwei speziell ausgebildeten und unabhängig voneinander arbeitenden Radiologen bezüglich Architekturstörungen, Mikroverkalkungen und Abgrenzung von Herdbefunden bewertet und nach BIRADS-Kategorie 0-6 klassifiziert, wie in Tabelle 4 zu sehen ist. Diese BIRADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System) wurde vom American College of Radiology (ACR) eingeführt und stellt eine Empfehlung zur einheitlichen Beschreibung und Interpretation mammographischer Befunde auf internationaler Ebene dar. Der Empfehlung gingen einige Studien voraus, die sich mit der Variationsbreite der Qualität von Mammographien und deren Befundung befassten (Conway et al., 1990; McLelland et al., 1991).

Um eine Aussage über die Sensitivität der Mammographie treffen zu können, wurde außerdem vom American College of Radiology (ACR) vorgeschlagen, die Parenchymdichte der Brust zu kategorisieren (Kopans, 1998). Diese ACR-Klassifikation lässt sich wie in Tabelle 5 ersichtlich einteilen und wurde auch für die Mammographien dieser Querschnittsstudie verwendet.

Die histopathologischen Ergebnisse von Probandinnen, die aufgrund suspekter Befunde in der Mammographie biopsiert oder operiert wurden, wurden schriftlich festgehalten.

Die Studienteilnehmerinnen stimmten schriftlich der Verwendung ihrer Mammographie- und Histologie-Befunde im Rahmen dieser Querschnittsstudie zu.

BIRADS	Bedeutung
0	Mammographische Untersuchung unvollständig. Weitere Bildgebung oder Vergleichsmammographien nötig.
1	Normales Erscheinungsbild
2	Gutartiger Befund: Mammographisch erkennbare Veränderung ohne Hinweis auf Vorliegen maligner Läsion. Veränderungen sind u.a. kalzifizierte Fibroadenome, verkalkte Sekretgänge, Ölzysten, Lipome, Galaktozelen, Hamartome, Implantate.
3	Vermutlich gutartiger Befund. Weniger als 2 % Malignomwahrscheinlichkeit. Kontrolluntersuchung in kurzem Intervall empfohlen.
4	Suspekter Befund: Kein charakteristischer, aber möglicher Hinweis auf Malignität. Eine Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden.
5	Hochgradiger Verdacht auf Malignität. Mehr als 95 % Karzinom-Wahrscheinlichkeit. Histologische Sicherung notwendig.
6	Biopsie durchgeführt, Malignität nachgewiesen, Dokumentation vor definitiver Therapie.

Tabelle 4: BIRADS-Kategorien 0-6 und ihre Bedeutung nach Ojeda-Fournier und Nguyen (2009).

ACR	Bedeutung
1	Involutionsbrust; die Brust besteht nahezu ausschließlich aus Fettgewebe (Drüsenanteil < 25 %)
2	verstreute fibroglanduläre Verdichtungen (Drüsenanteil 25-50 %)
3	überwiegend dichte Brust (Drüsenanteil 51-75 %)
4	extreme Dichte (Drüsenanteil > 75 %), weiße Brust

Tabelle 5: ACR-Dichteindex und seine Bedeutung nach American College of Radiology (2014),

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der ermittelten Daten erfolgte unter Verwendung der Softwareprogramme SPSS (Versionen 21 und 23) und Microsoft Excel 2011.

Vor der eigentlichen Evaluierung des Zusammenhanges von Vitamin-D-Spiegel und mammographischer Dichte sollte eine Übersicht des umfangreichen empirischen Datenmaterials gegeben werden. Dazu wurden zunächst die jeweiligen Lage- und Streuungsmaße – einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite und Quantilen – sowie die Häufigkeitsverteilungen der Charakteristika des Studienkollektivs bestimmt. Anschließend wurde überprüft, inwiefern die erhobenen Studienparameter zum einen mit dem im Serum gemessenen 25(OH)D und zum anderen mit der mammographischen Dichte korrelierten. Dafür erfolgte eine Gliederung einzelner Parameter in Unterkategorien, innerhalb derer die 25-Hydroxyvitamin-D- und ACR-Mittelwerte bestimmt wurden. Um zu evaluieren, inwiefern sich die jeweiligen ermittelten Mittelwerte von einander unterschieden, erfolgte ein t-Test für unabhängige Stichproben. Für sämtliche Auswertungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt.

Des Weiteren wurden die Lage- und Streuungsmaße sowie Häufigkeitsverteilungen der Studiencharakteristika für die jeweilige ACR-Kategorie 1-4 und für das jeweilige 25-Hydroxyvitamin-D- Quartil ermittelt. Dadurch konnte näher untersucht werden, ob sich die Frauen mit höherer Brustdichte oder hohen 25(OH)D-Spiegeln in ihren Befunden oder Eigenschaften von Frauen mit sehr geringer mammographischer Dichte oder niedrigen

25(OH)D-Serumspiegeln unterschieden. Auch hier wurde zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Zur Evaluierung einer Assoziation von Vitamin-D-Serumwert und Brustdichte wurden mit Hilfe des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (Beratung: Dr. Alexander Hapfelmeier und Dr. Tibor Schuster) sowie mit Hilfe von Ludwig Straub (Master of Advanced Study in Mathematics, Department of Economics am Massachusetts Institute of Technology) verschiedene Regressionsanalysen durchgeführt und dabei mögliche Confounder untersucht.

Confounder sind Störfaktoren, die sowohl auf die Exposition als auch auf den beobachteten Endpunkt Einfluss ausüben und somit einen möglichen Zusammenhang dieser beiden Faktoren vortäuschen oder verschleiern können (Rothman et al., 2012). Wird in der Analyse für entsprechende Confounder adjustiert, so wird deren Wirkung herausgefiltert und der tatsächliche Zusammenhang von Ausgangs- und Zielvariable kann besser beurteilt werden.

Um zu untersuchen, welche Variablen Einfluss auf den beobachteten Vitamin-D-Serumspiegel haben könnten und inwiefern der Vitamin-D-Spiegel von ihnen abhängig ist, wurde ein lineares Modell mit 25(OH)D als beobachteter Endpunkt aufgestellt. Zusätzlich wurde geprüft, welche Charakteristika im Studienkollektiv mit höherer oder niedrigerer Brustdichte assoziiert sind. Dafür erfolgten diverse multinomiale logistische Regressionsanalysen mit der Brustdichte nach ACR-Klassifikation als abhängiger Faktor.

Sowohl in der linearen als auch in der logistischen Regressionsanalyse wurde das jeweilige Bestimmtheitsmaß R^2 ermittelt. Dieses ist eine Maßzahl zwischen 0 und 1 und sie gibt an, wie gut die jeweiligen unabhängigen Variablen geeignet sind, die abhängige Variable vorherzusagen, wobei $R^2=0$ für keinen und $R^2=1$ für einen perfekten Zusammenhang stehen.

3 Ergebnisse

Es erfolgte die Auswertung der Charakteristika von 984 Probandinnen. Die übrigen 120 Frauen wurden aufgrund mindestens eines der folgenden Kriterien aus der Studie ausgeschlossen:

Ausschlusskriterium	Anzahl
Keine Mammographie erfolgt	105
Nachträgliche Ablehnung der Studienteilnahme von Seiten der Patientin	1
Z.n. maligner Brustveränderung	
- Invasives Mamma-Carcinom	8
- DCIS	2
- LCIS	1
Z.n. Brustaugmentation	9

Tabelle 6: Kriterien für nachträglichen Ausschluss von 120 Probandinnen aus der Studie.

Um die Ergebnisse der statistischen Analyse im Rahmen der Dissertationsarbeit überschaubar zu machen, wurden im Folgenden nur ausgewählte Tabellen und Abbildungen zur Veranschaulichung verwendet. Alle weiteren durchgeführten Auswertungen, auf die im Text nicht explizit verwiesen wird, befinden sich im Anhang der Dissertation.

3.1 Charakteristika des Studienkollektivs

In diesem Abschnitt wurden sämtliche erfasste Charakteristika des Studienkollektivs bezüglich Häufigkeitsverteilungen, Lage- und Streuungsmaße untersucht und prä- mit postmenopausalen Probandinnen bezüglich ihrer Charakteristika verglichen. Die entsprechenden Übersichtstabellen dazu befinden sich im Anhang (Tabellen 28-30, 33).

3.1.1 Allgemeine Parameter

Das mittlere Alter der 984 in die Studie eingeschlossenen Probandinnen betrug zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung 54,5 Jahre (Spanne: 25-87 Jahre), wobei die Hälfte der Frauen zwischen 50 und 69 Jahre alt war. Der Anteil der unter Vierzig-Jährigen lag bei lediglich 7,3 Prozent (Abb. 6).

Der mittlere BMI des Studienkollektivs betrug 24,5 kg/m² bei einem Minimum von 16,6 und einem Maximum von 56,0 kg/m². 26,5 Prozent der Teilnehmerinnen waren präadipös (25 ≤ BMI < 30 kg/m²) und 10,7 Prozent adipös (BMI ≥ 30 kg/m²) war. Die Mehrheit der Frauen (61,1%) war jedoch normalgewichtig (18,5 ≤ BMI < 25 kg/m²) und lediglich 1,6 Prozent hatten Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²).

Bei Vergleich des BMI von prä- (N=412) und postmenopausalen (N=572) Teilnehmerinnen war der relative Anteil an Normalgewichtigen prämenopausal deutlich höher als postmenopausal (71,6% vs. 53,6%) und die Präadipositas-Rate lag entsprechend niedriger (16,7 % vs. 33,6 %), wie in Abbildung 7 ersichtlich. Auch der durchschnittliche BMI war mit 23,6 kg/m² prämenopausal geringer als postmenopausal (25,1 kg/m²).

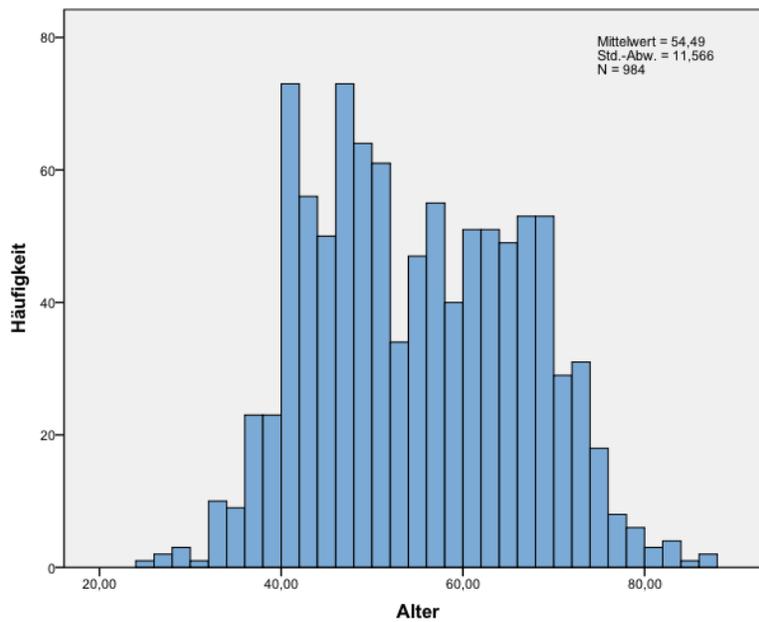


Abbildung 6: Verteilung der Altersgruppen im Studienkollektiv (in 2-Jahres-Schritten) zum Zeitpunkt der Rekrutierung, Spanne: 25-87 Jahre.

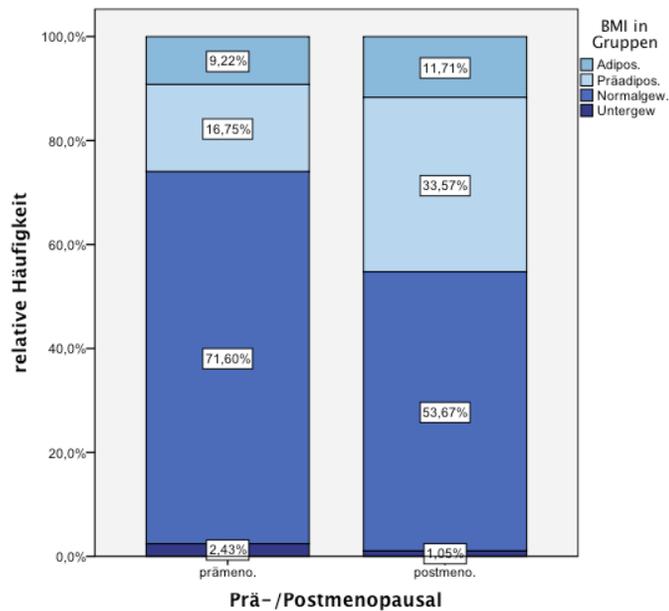


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der jeweiligen BMI-Gruppen (Untergewicht: < 18,5 kg/m², Normalgewicht: 18,5-25 kg/m², Präadipositas: 25-30 kg/m², Adipositas: ≥ 30 kg/m²) im prä- (N=412) bzw. postmenopausalen (N=572) Studienkollektiv.

3.1.2 Blutparameter

Die 984 Teilnehmerinnen wurden im Zeitraum Oktober 2009 bis Juni 2010 rekrutiert und entsprechend des Zeitpunktes der Blutabnahme in drei verschiedene Gruppen (Oktober-Dezember, Januar-März, April-Juni) eingeteilt. So wurde von Oktober bis Dezember bei 371 Frauen, von Januar bis März bei 384 Frauen und von April bis Juni bei den übrigen 229 Frauen

Blut abgenommen und die jeweiligen Serumwerte von Vitamin D, Calcium, Phosphat und Kreatinin ermittelt.

Abbildung 8 gibt die Serum-Vitamin-D-Verteilung im Studienkollektiv wieder. Bei einem Vitamin-D-Mittelwert von 17,2 ng/ml hatten 66,2 Prozent der Teilnehmerinnen ein 25(OH)D-Defizit (< 20 ng/ml). Bei insgesamt 14,2 Prozent fanden sich Werte unter 10 ng/ml und lediglich 6 Prozent aller Probandinnen hatten optimale Vitamin-D-Werte von mindestens 30 ng/ml (Abb. 9). Die höchste im Kollektiv ermittelte Serumkonzentration lag bei 52 ng/ml. Prämenopausale Frauen hatten häufiger einen Vitamin-D-Mangel (70,7 % vs. 63 %) und im Mittel niedrigere 25(OH)D-Spiegel (16,3 ng/ml vs. 17,8 ng/ml) als postmenopausale Frauen. Die Vitamin-D-Spiegel wurden für weitere Analysen in ihre Quartile eingeteilt (1. Quartil: 4-11 ng/ml; 2. Quartil: 12-16 ng/ml; 3. Quartil: 17-21 ng/ml; 4. Quartil: 22- 52 ng/ml).

Im Mittel hatten die Teilnehmerinnen Calcium-Serumwerte von 2,35 mmol/l (Spanne: 2,06-3,01 mmol/l; Normbereich: 2,20-2,65 mmol/l), Phosphat-Werte von 3,5 mg/dl (Spanne: 0,8-8,2mg/dl; Normbereich: 2,5-4,5 mg/dl) und Kreatinin-Werte von 0,76 mg/dl (Spanne: 0,4-2,5 mg/dl; Normbereich: 0,5-1,1 mg/dl). Prämenopausale Frauen hatten um 0,16 Einheiten niedrigeren Phosphat-Spiegel als postmenopausale Frauen (3,46 vs 3,62 mg/dl). Serumcalcium und -kreatinin waren dagegen jeweils ähnlich bei prä- und postmenopausalen Probandinnen.

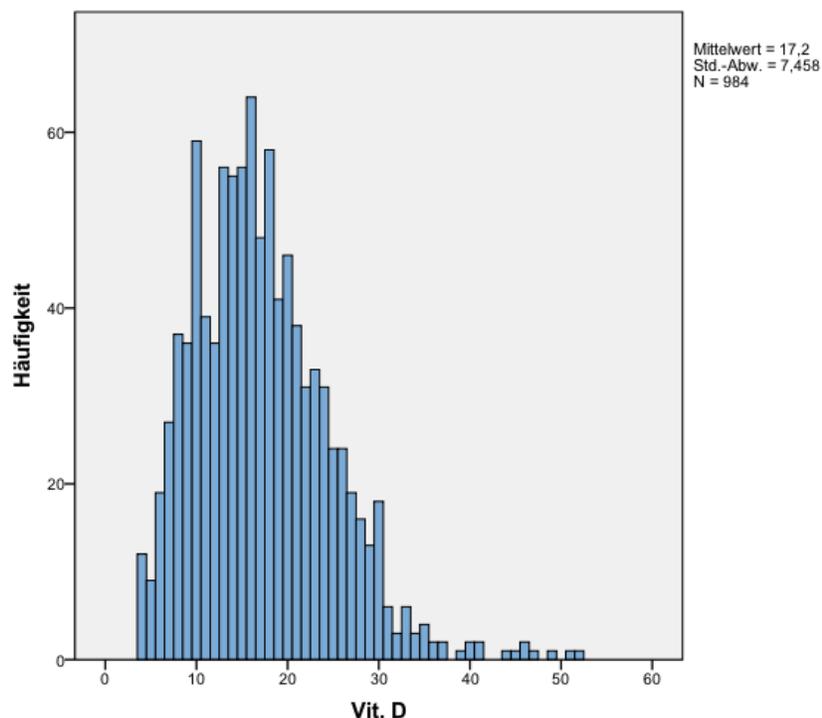


Abbildung 8: Verteilung der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte im Studienkollektiv, Spanne 4-52 ng/ml.

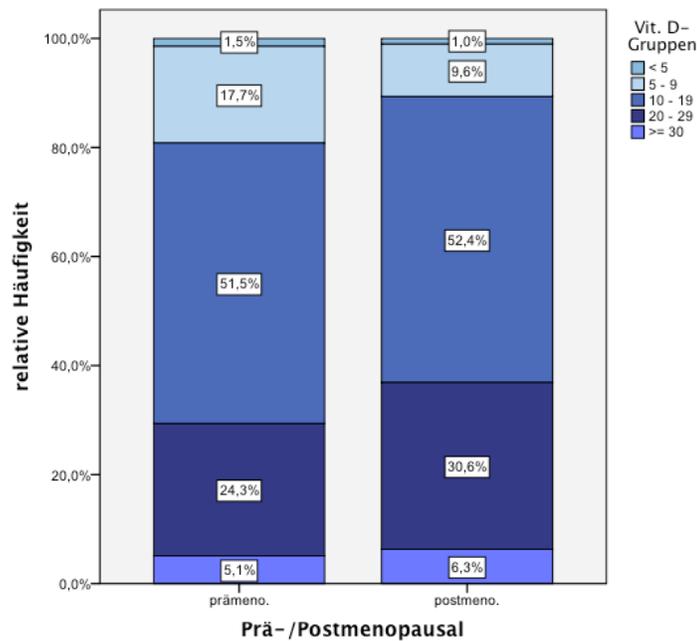


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der jeweiligen 25-HydroxyVitamin-D-Gruppen (schwerster Mangel: <5 ng/ml, schwerer Mangel: 5-9 ng/ml, Mangel: 10-19 ng/ml, Insuffizienz: 20-29 ng/ml, Optimum: \geq 30 ng/ml) im prä- (N=412) bzw. postmenopausalen (N=572) Studienkollektiv.

3.1.3 Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil

87 der 984 Teilnehmerinnen nahmen regelmäßig Vitamin-D-Präparate ein und 59 Frauen machten keine Angabe dazu. Postmenopausale Frauen verwendeten häufiger als prämenopausale Frauen Vitamin-D-Präparate (13,3 % vs. 2,7 %). Von 885 Frauen, die eine Angabe zur Calcium-Präparateinnahme machten, nahmen 12,7 Prozent regelmäßig Präparate ein. Auch hier unterschied sich das Einnahmeverhalten sehr zwischen post- und prämenopausalen Frauen (17,5 % vs 3,2 %). Die Probandinnen konsumierten durchschnittlich dreimal im Monat Fisch (Spanne: 0 – 25) und fünfmal pro Woche Milchprodukte (Spanne: 0-7). Der Anteil an Frauen, die sich nach eigenen Angaben selten im Freien aufhielten, schien mit zunehmendem Alter anzusteigen (< 40 J.: 27,7%; 40 – 49 J.: 28,9%; 50 – 59 J.: 38,8%; 60 – 69 J.: 36,1%; \geq 70 J.: 50%). Gleichzeitig verwendeten Frauen im höheren Alter seltener Sonnenschutz (Seltener Sonnenschutz: < 40 J.: 30,5%; 40 – 49 J.: 31,6%; 50 – 59 J.: 41,7%; 60 – 69 J.: 40,8%; \geq 70 J.: 52,9%). 39 Prozent der Frauen machten mindestens dreimal pro Woche Sport. Weder das Alter noch der Menopausenstatus schienen dabei quantitativen Einfluss auf die sportliche Aktivität der Frauen zu haben.

81 Prozent der Probandinnen war zum Rekrutierungszeitpunkt mindestens ein Jahr Nichtraucher und 14 Prozent rauchten regelmäßig. 19,4 Prozent waren abstinent von Alkohol, 62,8 Prozent konsumierten gelegentlich und 17,7 Prozent regelmäßig Alkohol.

3.1.4 Brustparameter und Familiäres Risiko

Die Mehrheit der Frauen hatte ACR-Werte von 2 (N=463) beziehungsweise 3 (N=343). Eine niedrige Brustdichte (ACR 1) fand sich bei 83 und eine hohe Brustdichte (ACR 4) bei 95 Probandinnen. Prämenopausal hatten deutlich mehr Frauen eine hohe Brustdichte als 20

postmenopausal (ACR 4: 17,7 % vs. 3,8 %) und umgekehrt war eine geringe Brustdichte vor Eintritt in die Menopause deutlich seltener als danach (ACR 1: 2,9 % vs. 12,4 %) (Abb. 10).

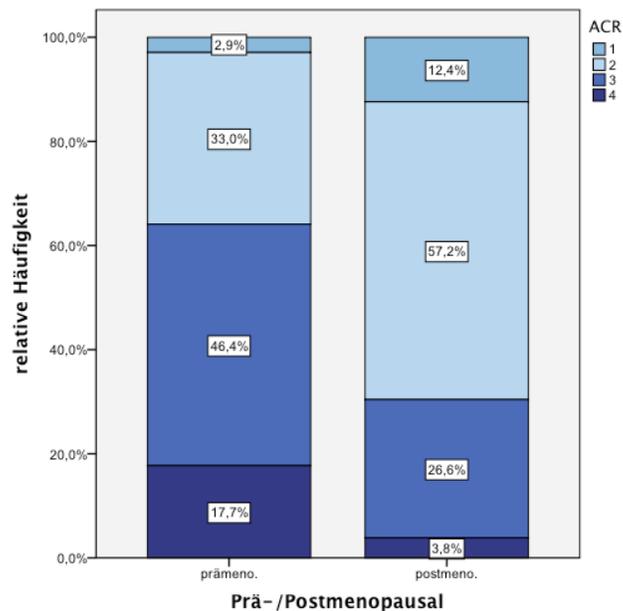


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der jeweiligen ACR-Kategorien (Drüsenanteil <25%: ACR 1, Drüsenanteil 25-50%: ACR 2, Drüsenanteil 51-75%: ACR 3, Drüsenanteil > 75%: ACR 4) im prä- (N=412) bzw. postmenopausalen (N=572) Studienkollektiv.

Die Mehrheit der Mammographie-Befunde entsprach der BIRADS-Kategorie 2 (62,2%). 9,9 Prozent der Probandinnen hatten Mammographie-Befunde, die einer bioptischen Abklärung bedurften (BIRADS 4 oder 5) oder bei denen die Malignität bereits bioptisch nachgewiesen wurden (BIRADS 6).

102 der 984 Frauen erhielten eine histologische Abklärung (10,4%). Davon hatten 38 Probandinnen gutartige Befunde. jeweils zehn Frauen hatten ein histologisch gesichertes DCIS oder einen prämaligen Befund und die übrigen 44 Befunde waren maligne. Prämenopausale Frauen hatten deutlich häufiger einen benignen histologischen Befund als postmenopausale Frauen (46,8 % vs. 29,1 %), wobei die jeweiligen Stichproben mit 47 prä- und 55 postmenopausalen Histologiebefunden sehr klein waren.

Von 277 Frauen hatten 55 mindestens einmal in ihrem Leben eine Mastitis (nonpuerperalis oder puerperalis). Für die übrigen 707 Probandinnen liegen keine Daten vor, da Fragen zu zurückliegenden Entzündungen und Eingriffen an der Brust erst nachträglich in den Studienfragebogen aufgenommen wurden. 207 von 395 Frauen hatten bereits Eingriffe an der Brust in der Vorgeschichte. Meist handelte es sich dabei um histologische Abklärungen (N=160), Exzisionen von gutartigen Knoten (N=26), sowie Punktionen (N=11). 88 von 984 Probandinnen hatten mindestens eine gutartige Veränderung an der Brust in der Vorgeschichte. Hierzu zählten vor allem Fibroadenome (N=41), Zysten (N=16) und Pappillome (N=10).

46,6 Prozent der prä- und 36 Prozent der postmenopausalen Probandinnen gaben mindestens einen Brustkrebsfall in der Familie an. Für Eierstockkrebs lag der Anteil bei 2,2 Prozent prä- und

fünf Prozent postmenopausal. Eine erbliche Belastung für Brust- oder Eierstockkrebs entsprechend der Einteilung von Meindl et al. (2011) zeigte sich bei 11,4 Prozent der Prä- und 8,6 Prozent der Postmenopausalen. In 255 Fällen war die Familienanamnese ungewiss; bei diesen Fällen gab es zwar erkrankte Familienmitglieder, aber es fehlten Angaben zu Erkrankungsalter oder zu ein- oder beidseitigem Vorkommen. Wurde jedoch evaluiert, ob unabhängig von Anzahl, Erkrankungsalter oder Lokalisation mindestens ein familiärer Fall von Brust- und/oder Eierstockkrebs bekannt war, so wiesen 407 aller Teilnehmerinnen eine familiäre Belastung auf (46,8 % der prä- und 37,4% der postmenopausalen Frauen). Bei genauerer Betrachtung der Verwandtschaftsverhältnisse hatte ein Viertel aller 984 Teilnehmerinnen (29,3% der prä- und 23,3% der postmenopausalen Frauen) mindestens einen an Brustkrebs erkrankten erstgradigen Verwandten (leibliche Eltern, Geschwister, Kinder).

3.1.5 Gynäkologische Parameter

Das mittlere Menarchealter der Studienpopulation betrug 13,2 Jahre (Spanne: 8-18 Jahre), wobei 68 Prozent bei der Menarche mindestens 13 Jahre alt waren.

Von insgesamt 984 Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung 412 Frauen prä- und 572 Frauen postmenopausal. Das durchschnittliche Menopausenalter lag bei 49,9 Jahren und 244 von 572 postmenopausalen Probandinnen war bei der Menopause zwischen 49 und 52 Jahren alt. Bei 290 aller postmenopausalen Teilnehmerinnen lag die Menopause bereits mehr als zehn Jahre zurück.

386 Frauen – hiervon waren 94 Prozent bei Fragebogenerhebung postmenopausal – gaben an, sich in der Vorgeschichte bereits einer Hormonersatztherapie aufgrund von Wechseljahresbeschwerden unterzogen zu haben. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme verwendeten davon noch 111 Frauen Hormonpräparate.

205 (20,8 %) Probandinnen hatte bereits eine Hysterektomie. Auch hier waren die meisten Frauen bei Befragung bereits postmenopausal (93 %). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der erfolgten Hysterektomie betrug 44,2 Jahre. 114 Frauen hatte bereits eine ein- oder beidseitige Ovarektomie (N=51 und N=63), bei einem Durchschnittsalter von 44,8 Jahren zum Zeitpunkt des Eingriffes.

Der Anteil der Nulligravidae unter allen Probandinnen betrug prämenopausal 24 und postmenopausal 6,8 Prozent. Die übrigen Probandinnen wurden im Mittel 1,8-mal (Spanne: 1-10 mal) schwanger. Das Alter bei der ersten Schwangerschaft lag bei durchschnittlich 26,1 Jahren (Spanne: 15-50 J.). 344 der angegebenen 789 ersten Schwangerschaften führten aufgrund von Fehlgeburten, Totgeburten oder Schwangerschaftsabbrüchen nicht zur Geburt eines lebenden Kindes, wobei einzelne Ursachen nicht abgefragt wurden. 130 dieser 344 Schwangerschaften (37,8 Prozent) fanden sich bei Erstgravidae, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft mindestens 30 Jahre alt waren. Der relative Anteil an mindestens 30 Jährigen an allen 445 ersten Schwangerschaften, die zu einer Lebendgeburt führten, war dagegen mit lediglich 18% (N=80) deutlich niedriger.

3.1.6 Chronische Erkrankungen

42 Prozent der prämenopausalen (N=173) und 65 Prozent der postmenopausalen Frauen (N=372) gaben in der Eigenanamnese mindestens eine chronische Erkrankung (Gesamt-N: 545) an.

Schilddrüsen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen machten dabei den Hauptanteil mit je 212 (davon 75 prä- und 137 postmenopausal) und 180 (davon 28 prä- und 152 postmenopausal) betroffenen Frauen aus, wobei hier am häufigsten Hypothyreosen (N=111) und Hypertonie (N=161) aufgelistet wurden. Allergien (N=59), Diabetes mellitus Typ 2 (N=37), Autoimmun- (N=30) und Atemwegserkrankungen (N=47) waren mit einem Anteil von jeweils drei bis sechs Prozent im Gesamtkollektiv vertreten. Zu den übrigen selteneren Systemerkrankungen zählten neurogene (N=11), muskuloskelettale (N=10), gastrointestinale (N=20) und dermatologische Erkrankungen (N=26).

3.2 Assoziationen der jeweiligen Charakteristika mit Vitamin D und Brustdichte

In einem weiteren Schritt wurde geprüft, inwiefern die unter Abschnitt 3.1 beschriebenen Parameter jeweils mit 25-OH-Vitamin D sowie mit der Brustdichte korrelieren. Die Ergebnisse zu sämtlichen hier durchgeführten Auswertungen sind im Anhang tabellarisch dargestellt (Tabellen 31-36).

3.2.1 Assoziation mit 25-Hydroxyvitamin D

Allgemeine Parameter

Wie in Abbildung 11 zu erkennen wiesen Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren (N=257) mit durchschnittlich 18,39 ng/ml einen um 2 ng/ml höheren Vitamin-D-Spiegel auf als Frauen unter 40 Jahren (N=72; Mittelwert: 16,33 ng/ml). Nach Durchführung des t-Tests für die zwei unabhängigen Stichproben "60-69 Jahre" und "<40 Jahre" ergab sich, dass sich die Mittelwerte mit $t=2,29$ und $p=0,024$ signifikant voneinander unterschieden. Der Vitamin-D-Spiegel stieg nahezu linear bis zum 70. Lebensjahr der Patienten an, fiel danach jedoch wieder ab (Abb.11).

Zwischen Vitamin D und BMI ließ sich ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang vermuten, wie in Abbildung 12 zu erkennen ist. Im Mittel hatten normalgewichtige Frauen den höchsten Vitamin-D-Serumspiegel (18,04 ng/ml) mit abfallenden Werten für sowohl niedrigere als auch höhere BMI-Werte. Die Mittelwerte zwischen normalgewichtigen und adipösen Probandinnen unterschieden sich dabei hochsignifikant voneinander ($t=4,23$, $p<0,001$), wohingegen der Unterschied zwischen Normal- und Untergewichtigen bei einer sehr kleinen Stichprobe von lediglich 16 untergewichtigen Probandinnen nicht signifikant war ($t=1,05$, $p=0,31$). Prämenopausale normalgewichtige Frauen hatten einen um 2 ng/ml niedrigeren Vitamin-D-Spiegel ($17,01 \text{ ng/ml} \pm 7,91 \text{ SD}$) als postmenopausale Normalgewichtige ($19,02 \text{ ng/ml} \pm 7,55 \text{ SD}$) bei $t=3,18$ und $p=0,002$. Bei adipösen Frauen war dieser Unterschied sogar fast doppelt so hoch (prämenopausal: $12,53 \text{ ng/ml} \pm 6,21 \text{ SD}$; postmenopausal: $16,10 \text{ ng/ml} \pm 7,31 \text{ SD}$; $t=2,66$; $p=0,009$).

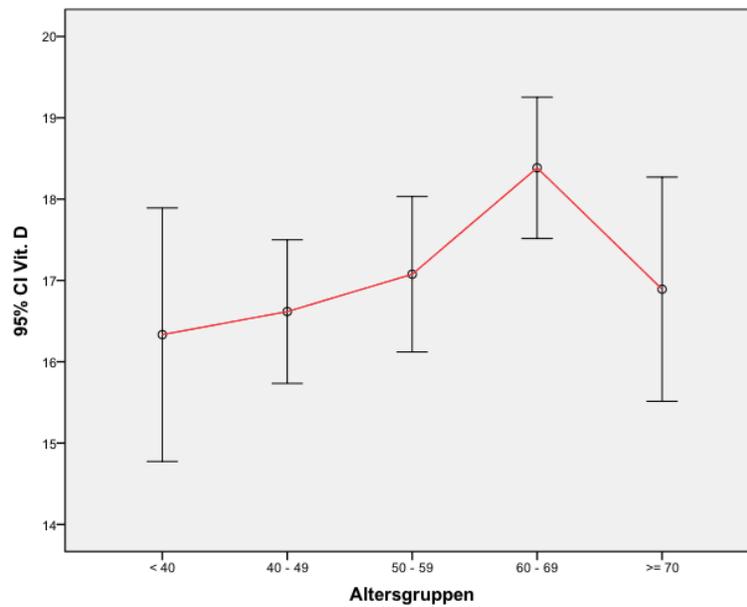


Abbildung 11: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Altersgruppen in Jahren (< 40: N=72, 40-49: N=314, 50-59: N=237, 60-69: N=257, \geq 70: N=102 Probandinnen). t-Test für zwei unabhängige Stichproben „60-69“ Jahre und „<40“ Jahre: $t=2,29$; $p=0,024$.

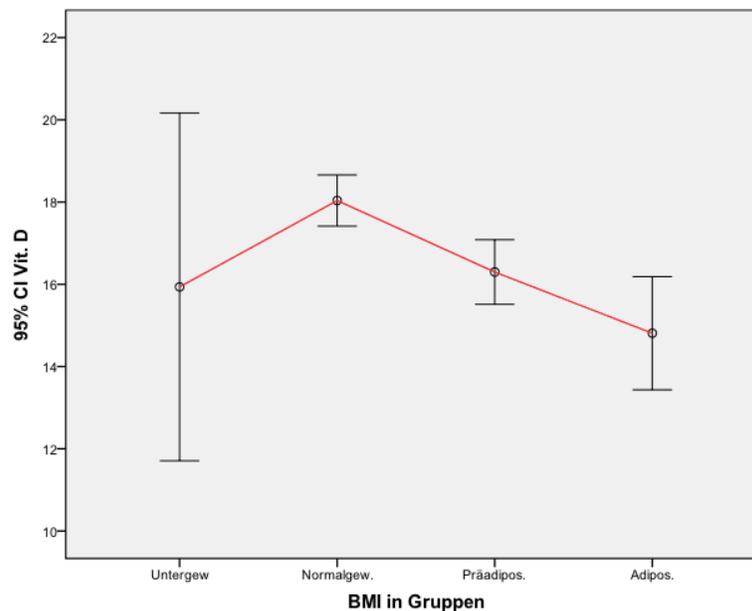


Abbildung 12: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach BMI-Gruppen (Untergewicht: N=16, Normalgewicht: N=602, Präadipositas: N=261, Adipositas: N=105 Probandinnen). t-Test für zwei unabhängige Stichproben „Normalgewicht“ und „Adipositas“: $t=4,23$; $p<0,001$; t-Test für zwei unabhängige Stichproben „Normalgewicht“ und „Untergewicht“: $t=1,05$; $p=0,031$.

Blutabnahme

Die niedrigsten Vitamin-D-Mittelwerte fanden sich erwartungsgemäß in den Wintermonaten bei einem Minimum im März (14,65 ng/ml) und einem Maximum im November (20,78), siehe Abbildung 13.

Der Calcium-Serumspiegel-Unterschied zwischen niedrigstem und höchstem Vitamin-D-Quartil (2,33 ng/ml vs. 2,36 ng/ml) war hochsignifikant bei $t=4,05$ und $p<0,001$. Ähnlich verhielt es sich bei Vergleich der durchschnittlichen Phosphatspiegel im jeweiligen Vitamin-D-Quartil: Hier fand sich der größte Unterschied zwischen zweitem und viertem Quartil (3,46 ng/ml vs. 3,67 ng/ml bei $t=3,92$ und $p<0,001$). Kreatinin- und 25(OH)D-Serumspiegel korrelierten nicht miteinander.

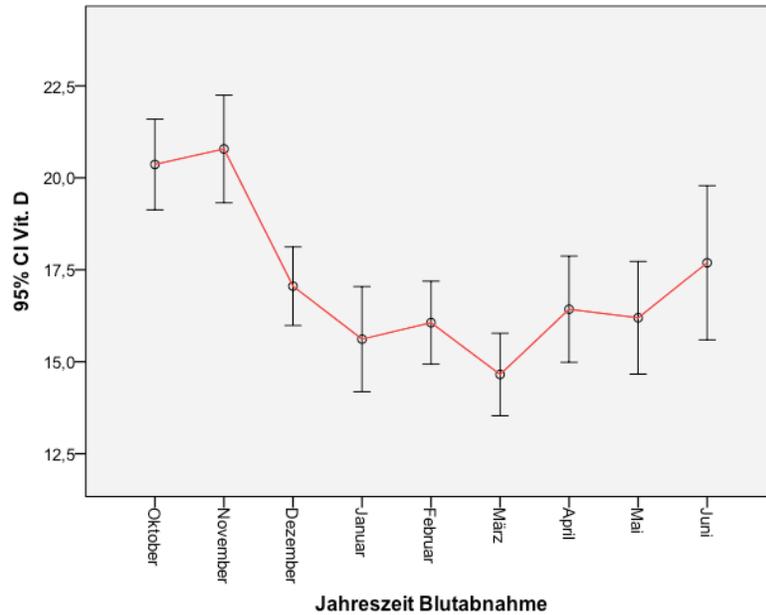


Abbildung 13: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Monat der Blutabnahme (Oktober: N=88, November: N=153, Dezember: N=130, Januar: N=88, Februar: N=160, März: N=136, April: N=105, Mai: N=82, Juni: N=42 Probandinnen).

Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil

Probandinnen, die angaben, täglich Vitamin-D-Präparate einzunehmen (9 %), wiesen durchschnittliche Vitamin-D-Werte von 23,29 ng/ml auf (Tab. 7).

Menopausenstatus	Vit. D-Präparate	Vit. D-Mittelwert	N	SD
prämenopausal	nein	16,21	388	7,483
	regelmäßig	20,64	11	6,104
	keine Angabe	16,31	13	10,843
	Insgesamt	16,33	412	7,588
postmenopausal	nein	16,81	450	6,820
	regelmäßig	23,67	76	7,822
	keine Angabe	18,02	46	6,591
	Insgesamt	17,82	572	7,308
insgesamt	nein	16,53	838	7,137
	regelmäßig	23,29	87	7,663
	keine Angabe	17,64	59	7,651
	Insgesamt	17,20	984	7,458

Tabelle 7: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Vitamin-D-Präparateinnahmeverhalten (nein/regelmäßig/keine Angabe) der Probandinnen. Keine Informationen zu Dosis und Art des Vitamin-D-Präparates vorhanden.

Keine Vitamin-D-Substitution ging dagegen mit hochsignifikant niedrigeren Werten (16,53 ng/ml) einher ($t=7,87$, $p<0,001$). Bei getrennter Betrachtung des prä- und postmenopausalen Kollektivs ergaben sich ebenfalls sehr hohe Serumwert-Unterschiede bei regelmäßiger Vitamin-D-Präparateinnahme im Vergleich zu keiner Einnahme, wie in Tabelle 7 zu sehen ist.

Postmenopausale Frauen hatten deutlich höhere Vitamin-D-Spiegel, wenn sie regelmäßig Calcium substituierten (22,1 vs. 16,8 ng/ml; $t=6,729$; $p<0,001$). Prämenopausal schien keine Korrelation zu bestehen, jedoch war die Aussagekraft durch die kleine Stichprobe von 13 Probandinnen mit regelmäßiger Calcium-Einnahme stark eingeschränkt. Untersuchte man, ob sich das Einnahmeverhalten von Calcium- oder Vitamin-D-Präparaten während des Rekrutierungszeitraumes änderte, so ergaben sich für die jeweiligen Monate der Rekrutierung (Oktober bis Juni) keine signifikanten Unterschiede.

Der Konsum Vitamin-D- und Calciumreicher Nahrungsmittel wie Milchprodukte und Fisch zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf den 25(OH)D-Spiegel.

Wie zu erwarten fanden sich deutlich höhere Vitamin-D-Mittelwerte bei Frauen, die sich häufig im Freien aufhielten im Gegensatz zu Frauen, die angaben, selten draußen zu sein (14,68 ng/ml \pm 6,687 SD vs. 20,08 ng/ml \pm 7,518 SD, $t=8,85$, $p<0,001$). Dieser Unterschied verhielt sich ähnlich bei allen Altersgruppen (< 40 J., 40-49 J., 50-59 J., 60-69 J., ≥ 70 J.).

Frauen, die nach Eigenangaben selten sportlich aktiv waren, hatten deutlich niedrigere Serumspiegel und einen höheren BMI als sportlich sehr aktive Frauen, wie in Abbildung 14 zu erkennen ist.

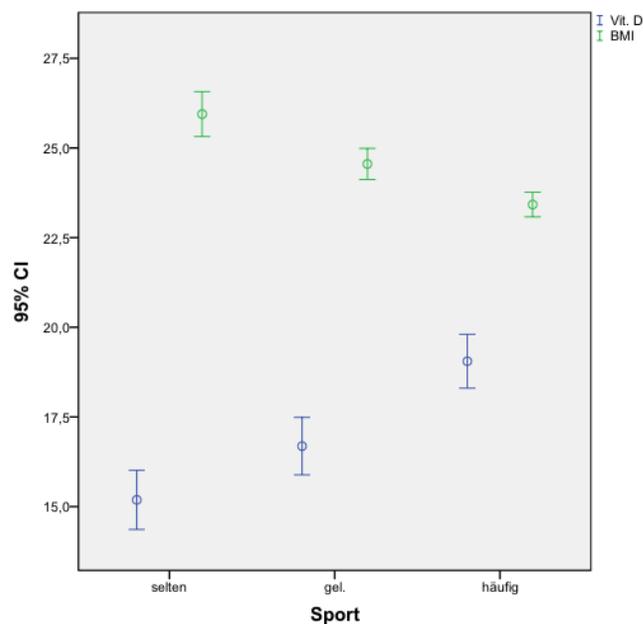


Abbildung 14: Mittlere Vitamin-D-Spiegel und mittlere BMI-Werte mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach sportlichem Aktivitätslevel. Definition und Gruppengröße: selten Sport: ≤ 1 mal/Woche, $N=271$; gelegentlich Sport: 2mal/Woche, $N=329$; häufig Sport: ≥ 3 mal/Woche, $N=384$).

Die Verwendung von Sonnenschutz zeigte auch nach Berücksichtigung des Alters der Probandinnen keine Auswirkung auf den Vitamin-D-Spiegel. Untersuchte man dagegen den Zusammenhang von Sonnenschutz und Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Aufenthalt im

26

Freien, so hatten Frauen, die häufig Sonnenschutzmittel verwendeten und sich selten im Freien aufhielten, niedrigere Vitamin-D-Spiegel als Frauen, die sowohl selten draußen waren als auch selten Sonnenschutz auftrugen ($t=2,03$, $p=0,044$), siehe Abbildung 15.

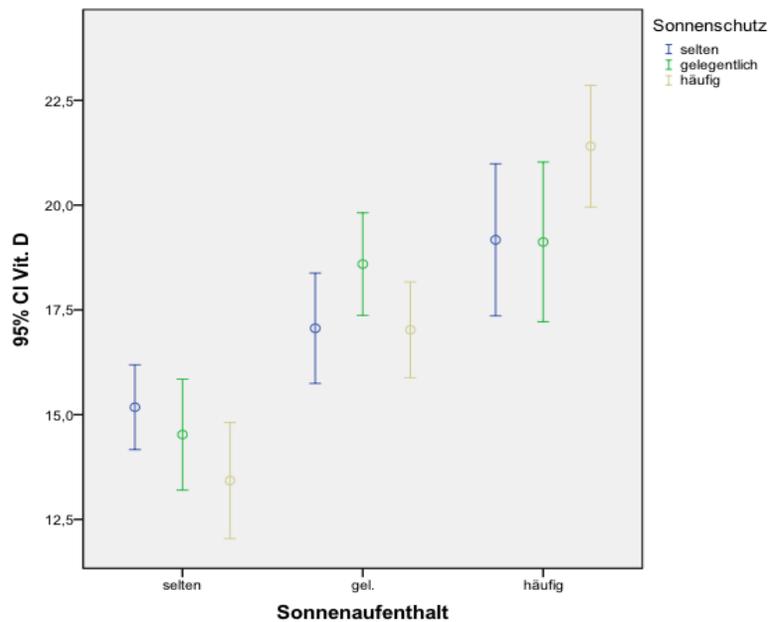


Abbildung 15: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Sonnenaufenthalt und Verwendung von Sonnenschutz (Einteilung nach Selbsteinschätzung der Probandinnen in selten/gelegentlich/häufig); selten Sonnenaufenthalt: $N=347$ (davon Sonnenschutz selten/gelegentlich/häufig: $N=197/82/68$), gelegentlich Sonnenaufenthalt: $N=405$ (davon Sonnenschutz selten/gelegentlich/häufig: $N=113/172/120$), häufig Sonnenaufenthalt: $N=232$ (davon Sonnenschutz selten/gelegentlich/häufig: $N=70/66/96$). t -Test für zwei unabhängige Stichproben „Sonnenschutz häufig & Sonnenaufenthalt selten“ und „Sonnenschutz selten & Sonnenaufenthalt selten“: $t=2,03$; $p=0,044$.

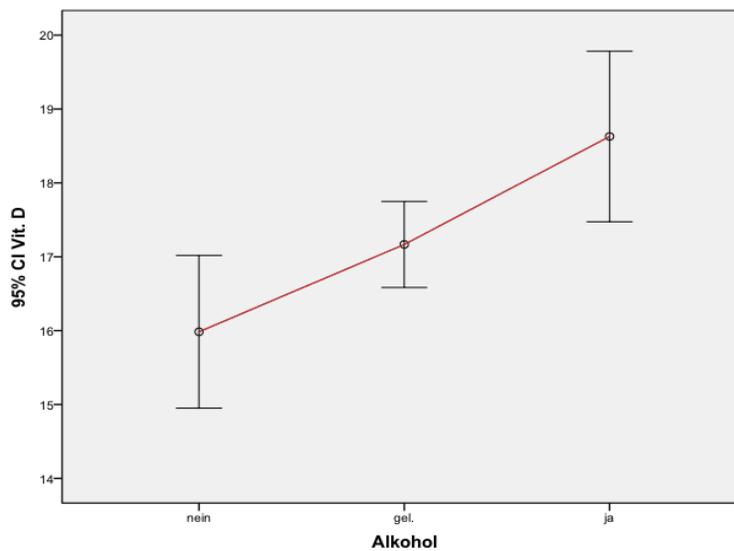


Abbildung 16: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Alkoholkonsum (Einteilung nach Selbsteinschätzung der Probandinnen in nein: $N=191$, gelegentlich: $N=618$, ja/regelmäßig: $N=175$). t -Test für zwei unabhängige Stichproben „Alkohol: ja“ und „Alkohol: nein“: $t=3,37$; $p=0,001$.

Es konnte kein Zusammenhang von Rauchen und durchschnittlichem Vitamin-D-Spiegel gefunden werden. Ein regelmäßiger Alkoholkonsum korrelierte dagegen mit höheren mittleren 25(OH)D-Spiegeln (18,63 ng/ml) als Alkoholabstinenz (15,98 ng/ml) mit $t=3,37$ und $p=0,001$, wie in Abbildung 16 dargestellt ist.

Brustparameter und Familiäres Risiko

Nach Bestimmung der Vitamin-D-Mittelwerte für die jeweiligen ACR-Kategorien 1 bis 4 hatten Frauen mit sehr dichter Brust (ACR 4) signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel als Frauen mit ACR 3 (15,91 ng/ml \pm 7,84 SD vs. 17,74 ng/ml \pm 7,77 SD, $t=2,03$, $p=0,044$). Nach weiterer Unterteilung bezüglich des Menopausenstatus der Probandinnen waren die Unterschiede nicht mehr signifikant (Abb. 17), bei jedoch teilweise sehr kleinen Gruppengrößen (N=22 für ACR 4 & postmenopausal).

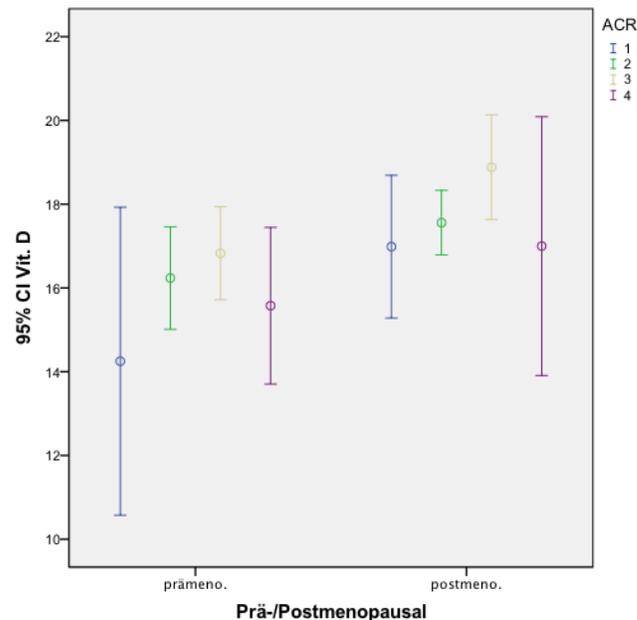


Abbildung 17: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach ACR-Gruppen (Gruppengröße prämenopausal/postmenopausal: ACR1: N=12/71, ACR2: N=136/327, ACR3: N=191/152, ACR4: 73/22).

Innerhalb der jeweiligen Brustdichtekategorien ACR 1 bis 3 war der Anteil an Probandinnen mit Vitamin-D-Spiegeln von ≥ 20 ng/ml etwa gleich groß (ACR 1: 31,3 %, ACR 2: 33,9 %, ACR 3: 37 %), erreichte bei sehr hoher Brustdichte (ACR 4) jedoch nur noch 25,1 Prozent. Somit unterschieden sich die ACR-Gruppen 1 bis 3 kaum bezüglich ihrer Vitamin-D-Spiegel, ACR 4 korrelierte dagegen mit erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln.

Frauen mit BIRADS 5 oder 6 (N=39) hatten zwar mit 15,9 ng/ml niedrigere Vitamin-D-Spiegel als Frauen mit BIRADS 1 oder 2 (N=728, 17,23 ng/ml), siehe Abbildung 18, jedoch unterschieden sich die Mittelwerte nicht signifikant voneinander ($p=0,25$).

Frauen, die eine histologische Abklärung erhielten, hatten um 1,6 ng/ml niedrigere Vitamin-D-Werte als Frauen ohne Histologie (15,67 ng/ml \pm 6,81 SD vs. 17,37 ng/ml \pm 7,51 SD, $t=2,37$, $p=0,019$). Postmenopausal betrug der Unterschied sogar 2,4 ng/ml (Abb. 19). Die jeweiligen

Serumspiegel innerhalb der vier Histologiebefundkategorien (benigne/B3/DCIS/maligne) unterschieden sich nicht voneinander.

Weder Eingriffe an der Brust noch gutartige Brustveränderungen oder Mastitiden in der Vorgeschichte waren mit unterschiedlichen Vitamin-D-Spiegeln assoziiert.

Auch das familiäre Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs (gleich nach welcher unter 3.1.4 genannten Definition) korrelierte nicht mit 25(OH)D.

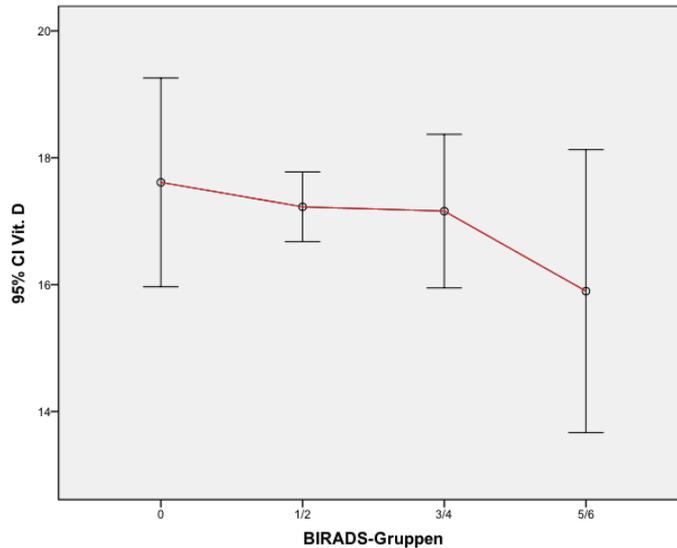


Abbildung 18: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach BIRADS-Gruppen (BIRADS 0: N=67, BIRADS 1 oder 2: N=728, BIRADS 3 oder 4: N=145, BIRADS 5 oder 6: N=39 Probandinnen). t-Test für zwei unabhängige Stichproben „BIRADS-Gruppen: 5/6“ und „BIRADS-Gruppen: 1/2“: $p=0,025$.

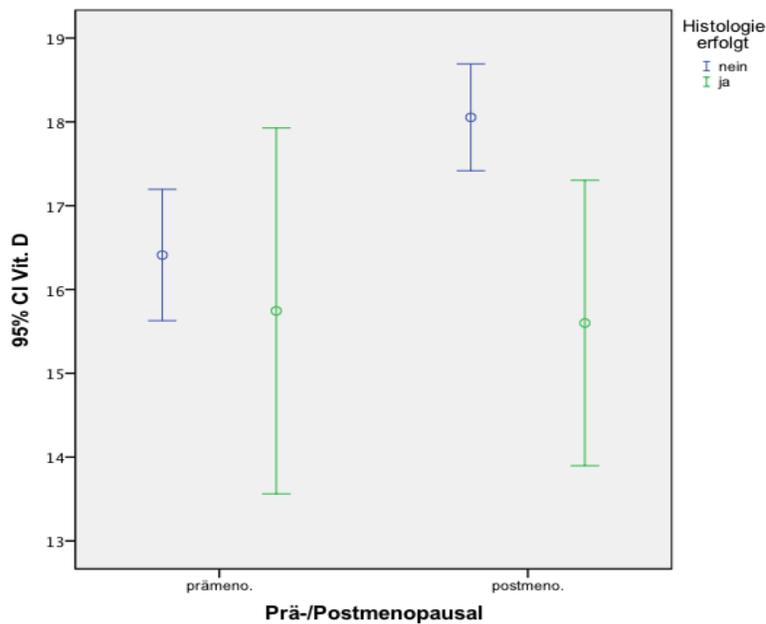


Abbildung 19: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach erfolgter/nicht erfolgter histologischer Abklärung und Menopausenstatus (Histologie erfolgt prämenopausal/postmenopausal: ja: N=47/55, nein: 365/517 Probandinnen).

Gynäkologische Parameter

Weder das Menarche- noch das Menopausenalter oder die Jahre, die bereits seit der Menopause vergangen waren, zeigten eine Assoziation mit dem Vitamin-D-Spiegel zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Auffällig war jedoch, dass prämenopausale Frauen einen um 1,5 ng/ml niedrigeren Vitamin-D-Spiegel als postmenopausale Frauen hatten (16,33 ng/ml vs. 17,82 ng/ml, $t=3,07$, $p=0,002$), siehe Abbildung 20.

Frauen, die angaben, jemals Hormone im Sinne einer Hormonersatztherapie eingenommen zu haben, hatten signifikant höhere mittlere 25(OH)D-Spiegel als Frauen ohne jemalige HRT (18,19 ng/ml \pm 7,15 SD vs. 16,55 ng/ml \pm 7,59 SD, $t=3,41$, $p=0,001$).

Eine erfolgte Hysterektomie sowie das Alter bei Hysterektomie schienen nicht mit unterschiedlichen Vitamin-D-Serumspiegeln in Verbindung zu stehen. Frauen mit bereits erfolgter einseitiger Ovariectomie hatten höhere Vitamin-D-Spiegel als Frauen ohne Ovariectomie (17,07 ng/ml vs. 19,04 ng/ml, $t=1,87$, $p=0,066$).

Nullgravidae hatten niedrigere Vitamin-D-Spiegel als Frauen, die bereits mindestens einmal schwanger waren (17,49 ng/ml \pm 7,39 SD vs. 16,03 ng/ml \pm 7,65 SD, $t=2,4$, $p=0,017$). Auch der Unterschied der 25(OH)D-Mittelwerte für ältere Erstgravidae (≥ 30 Jahre) verglichen mit jüngeren Erstgebärenden (<25 Jahre) war signifikant (18,59 ng/ml \pm 7,53 SD vs. 16,1 ng/ml \pm 7,46 SD, $t=3,8$, $p<0,001$), siehe Abbildung 21. Das Alter bei der ersten Schwangerschaft, die nicht zu einer Lebendgeburt führte, schien nicht mit Serum-Vitamin D assoziiert zu sein.

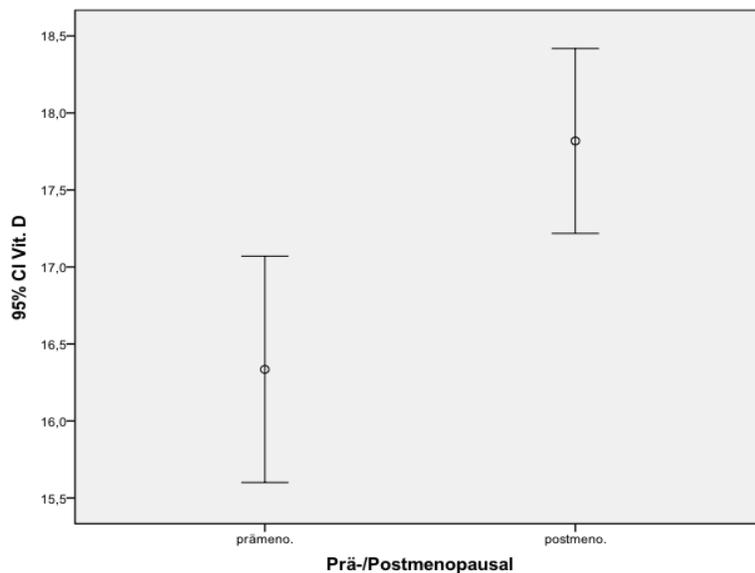


Abbildung 20: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Menopausenstatus (N=412 bzw. N=572). *t*-Test für zwei unabhängige Stichproben „prämenopausal“ und „postmenopausal“: $t=3,07$; $p=0,002$.

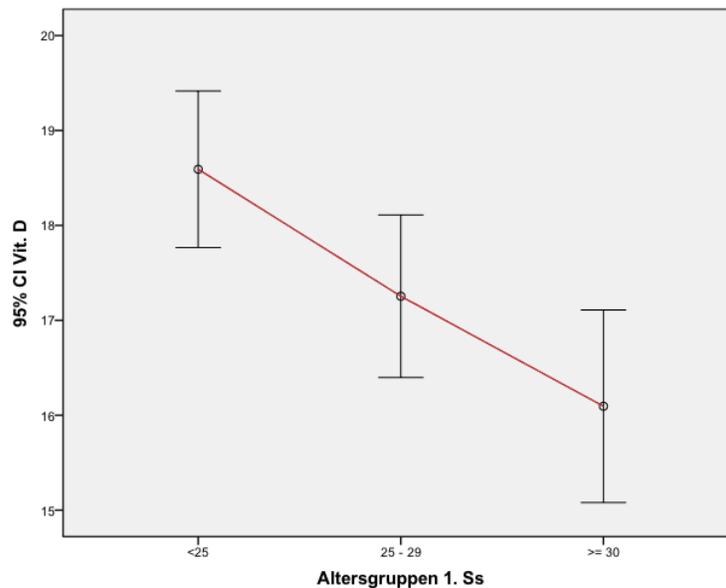


Abbildung 21: Mittlere Vitamin-D-Spiegel mit 95%-Konfidenzintervall, stratifiziert nach Altersgruppen bei erster Schwangerschaft (<25 J.: N=323, 25-29 J.: N=256, ≥30 J.: N=210; Gesamt: N=789). t-Test für zwei unabhängige Stichproben „Altersgruppen 1. Ss ≥30“ und „Altersgruppen 1. Ss <25“: $t=3,8$; $p<0,001$.

Chronische Erkrankungen

Keine der untersuchten chronischen Erkrankungen korrelierte mit 25-Hydroxyvitamin D.

Überblick über Parameter, die mit Vitamin D korrelieren

Aus den Analysen dieses Kapitels geht hervor, dass sowohl ein höheres Alter als auch der Eintritt in die Postmenopause positiv mit dem Vitamin-D-Serumspiegel korrelieren. Eine derartige Korrelation zeigte sich auch bei häufigerem Sport und Aufenthalt im Freien, sowie bei regelmäßiger Einnahme von Vitamin-D- und Calciumpräparaten, höherem Stand der Sonne und bei regelmäßigem Alkoholkonsum. Ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang ließ sich zwischen BMI und Vitamin D vermuten. Ein höheres Alter bei der ersten Schwangerschaft schien invers mit 25-Hydroxyvitamin D assoziiert zu sein.

Diese ermittelten Korrelationen werden im Kapitel 3.3 genauer im Hinblick auf ihren Einfluss auf den Zusammenhang von Vitamin D und ACR betrachtet.

3.2.2 Assoziation mit ACR

Allgemeine Parameter

Im Durchschnitt waren Frauen mit sehr hoher Brustdichte (ACR 4) 16 Jahre jünger als Frauen mit ACR 1 (45,65 Jahre \pm 8,0 SD vs. 61,49 Jahre \pm 9,31 SD, $t=12,08$, $p<0,001$). So fiel auch der Anteil an Frauen mit ACR 4 mit zunehmenden Alter zugunsten einer niedrigeren Brustdichte stark ab (50-59 Jahre: 8,4 %; 60-69 Jahre: 1,2 %), siehe Abbildung 22.

Der BMI korrelierte ebenfalls invers mit der Brustdichte. Lag er bei Frauen mit ACR 1 bei 28,56 kg/m^2 (\pm 5,25 SD), so hatten Frauen mit ACR 4 einen durchschnittlichen BMI von nur 21,32 kg/m^2 (\pm 2,13 SD) bei $t=12,32$ und $p<0,001$ (siehe Tabelle 35a im Anhang). Fünf der 16 untergewichtigen Frauen hatten eine sehr hohe Brustdichte (ACR 4), bei präadipösen

Patientinnen waren es nur vier von 261 Frauen und unter den 105 Frauen mit Adipositas gab es keine mit ACR 4. Im Gegenzug war der relative Anteil an Frauen mit ACR 1 und 2 umso höher, je höher der BMI war (Abb. 23).

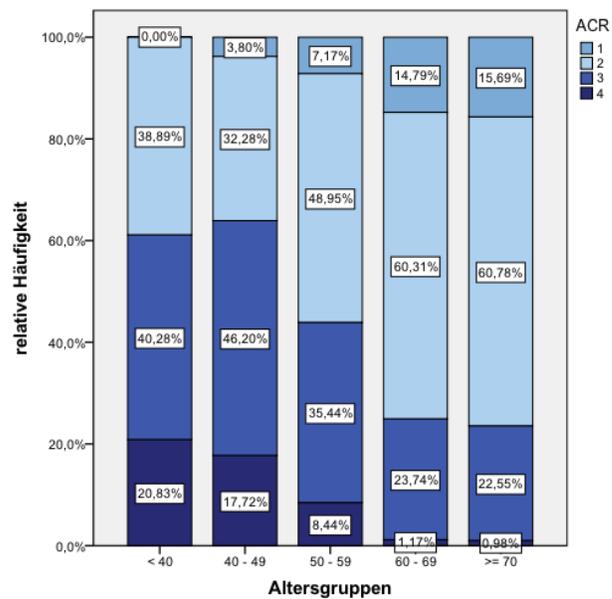


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen (< 40J.: N=72, 40-49 J.: N=314, 50-59 J.: N=237, 60-69 J.: N=257, ≥ 70 J.: N=102 Probandinnen).

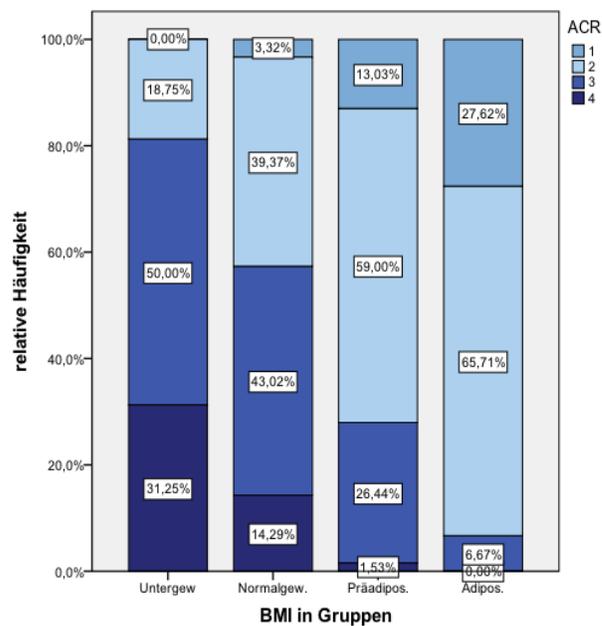


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen BMI-Gruppen (Untergewicht: N=16, Normalgewicht: N=602, Prädiapositas: N=261, Adipositas: N=105 Probandinnen).

Blutabnahme

Wie bereits unter 3.2.1 beschrieben, hatten Frauen mit hoher Brustdichte leicht signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel, jedoch war dieser Unterschied nach Unterteilung der Probandinnen in prä- und postmenopausal nicht mehr signifikant (Abb. 17). Es zeigte sich kein mammographischer Unterschied bei Frauen mit Vitamin-D-Mangel verglichen mit Frauen, die normale Vitamin-D-Spiegel hatten. Auch optimale 25(OH)D-Spiegel (≥ 30 ng/ml) gingen nicht mit unterschiedlicher mammographischer Dichte einher.

Die jeweiligen Blutparameter Calcium, Phosphat und Kreatinin korrelierten ebenfalls nicht mit der Brustdichte.

Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil

Von 87 Probandinnen, die angaben, regelmäßig Vitamin D zu substituieren, hatte lediglich eine Teilnehmerin eine sehr hohe Brustdichte (ACR 4) und 76 Teilnehmerinnen wiesen mittlere Brustdichten (ACR 2 oder 3) auf. Ähnliches zeigte sich bei Frauen mit regelmäßiger Verwendung von Calcium-Präparaten: Hier hatten nur vier der 113 Probandinnen eine sehr dichte Brust (ACR 4).

Weder eine Vitamin-D-reiche Ernährung durch Fisch und Milchprodukte, noch Sport, Sonnenaufenthalt oder die Verwendung von Sonnenschutzmitteln gingen mit Veränderungen der Brustdichte einher.

Auch Rauchen zeigte keinen Einfluss auf die Brustdichte, wohingegen Alkoholkonsum prämenopausal mit einer höheren Brustdichte einherging. So hatten 71,4 Prozent der regelmäßig alkoholtrinkenden prämenopausalen Frauen ACR-Werte von 3 oder 4, bei abstinent Lebenden war dieser Anteil mit 52,8 Prozent deutlich geringer. Postmenopausal konnte kein Unterschied beobachtet werden.

Brustparameter und Familiäres Risiko

Prämenopausale Frauen mit mindestens einer gutartigen Brustveränderung in der Vorgeschichte hatten häufiger höhere Brustdichten (ACR 3 oder 4) als prämenopausale Frauen ohne Brustveränderungen (Anteil von ACR 3 und 4: 78,2 % versus 62,3 %). Postmenopausal ließ sich kein derartiger Zusammenhang finden.

Postmenopausale Frauen hatten bei positiver Familienanamnese, gleich nach welcher oben genannten Definition, häufiger eine höhere Brustdichte (ACR 3 oder 4) als bei negativer Familienanamnese. Der größte Unterschied fand sich bei Vorliegen eines der Kriterien von Meindl et al. (40,8 % versus 28,8 %). Bei prämenopausalen Frauen zeigte sich kein Zusammenhang.

Gynäkologische Parameter

Prä- und postmenopausale Frauen hatten häufiger eine höhere Brustdichte, wenn die Menarche nach dem 13. Lebensjahr einsetzte (Anteil von ACR 3/4: 50,9% prä- und 17,9% postmenopausal bei Menarche < 12 Jahre vs. 71,7 % prä- und 32,9 % postmenopausal bei Menarche > 13 Jahre).

Bei Prüfung der Assoziation von Menopause und Brustdichte zeigte sich, dass niedrigere Brustdichten häufiger vorkamen, je länger die Frauen bereits postmenopausal waren (Abb. 27). Dieser Zusammenhang wird in 3.3.2 ausführlicher untersucht.

Wie in Abbildung 24 dargestellt wird, hatten Frauen, die bei der ersten Schwangerschaft mindestens 30 Jahre alt waren, häufiger höhere Brustdichten (ACR 3 oder 4) als jüngere Erstgravidaen.

Eine aktuelle Hormoneinnahme sowie eine Hyster- oder Ovarrektomie in der Vorgeschichte zeigten keinen Zusammenhang mit der mammographischen Brustdichte.

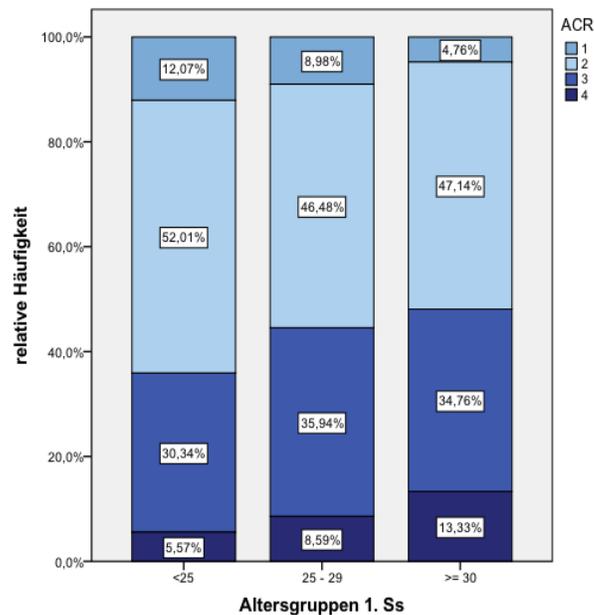


Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen bei erster Schwangerschaft (<25 J.: N=323, 25-29 J.: N=256, ≥30 J.: N=210; Gesamt: N=789).

Chronische Erkrankungen

Prämenopausale Probandinnen mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen hatten häufiger eine niedrigere Brustdichte als herzgesunde Frauen (ACR 1 und 2: 64,3 % vs. 33,9 %). Alle übrigen Erkrankungskategorien schienen nicht in Zusammenhang mit der Brustdichte zu stehen.

Überblick über Parameter, die mit ACR korrelieren

BMI, Alter und die Jahre, die seit der Menopause vergangen waren, korrelierten negativ mit ACR. Ebenso schien eine regelmäßige Vitamin-D- und Calcium-Substitution mit einer reduzierten Brustdichte assoziiert zu sein. Dagegen waren eine spätere Menarche, sowie ein höheres Alter bei der ersten Schwangerschaft mit höherer Brustdichte assoziiert. Die Wirkung dieser Parameter als mögliche Confounder des Zusammenhanges von Vitamin D und ACR wird unter 3.3.2 näher untersucht.

3.3 Regressionsanalysen

3.3.1 Lineares Modell mit abhängiger Variable Vitamin D

Im Folgenden wurde mittels linearer Regressionsanalysen evaluiert, welche unabhängigen Variablen Einfluss auf die abhängige Variable – den Vitamin-D-Spiegel – zu haben schienen und inwiefern sich diese untereinander beeinflussten.

Für jede unabhängige Variable wurde ein entsprechender Regressionskoeffizient ermittelt. Dieser gibt an, wie stark sich der Vitamin-D-Serumspiegel bei Zu- oder Abnahme der betrachteten Variable um eine Einheit änderte. Der jeweilige p -Wert wurde mittels des Wald-Chi-Quadrat-Hypothesentests berechnet. Eine Vitamin-D-Serumspiegel-Änderung galt ab einem zweiseitigem Signifikanzwert p von unter 0,05 als statistisch signifikant und die Nullhypothese, dass Vitamin D nicht mit der Variable zusammenhing, konnte in diesem Fall verworfen werden. Zusätzlich wurde in jeder Analyse das Bestimmtheitsmaß R^2 ermittelt. Dieses kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und gibt an, wie stark der lineare Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable und den unabhängigen Variablen ist.

In *Vit.D-Modell 1* wurden für unabhängige Variablen adjustiert, die bereits in der deskriptiven statistischen Analyse mit 25(OH)D korrelierten und auch in univariaten Regressionsanalysen einen deutlich signifikanten Zusammenhang zu 25(OH)D zeigten. Diese Hauptparameter waren Menopausenstatus, BMI und Blutabnahmezeitpunkt. ACR wurde als vierter Faktor ebenfalls in die Analyse einbezogen (siehe Tabelle 9: *Vit. D-Modell 1*). Alle darauffolgenden verallgemeinerten linearen Modelle basieren auf *Vit. D-Modell 1* unter Betrachtung zusätzlicher möglicher Confounder. Hierzu gehören Blutparameter, Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil, Brustveränderungen und -Eingriffe, familiäres Risiko, Gynäkologische Parameter und chronische Erkrankungen. Abbildung 25 soll den systematischen Aufbau der Regressionsanalysen wiedergeben.

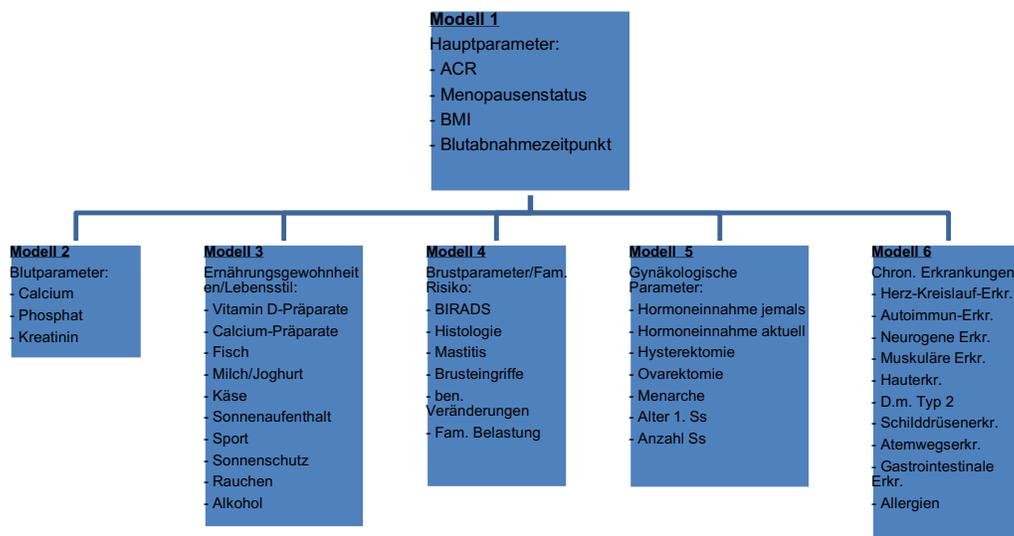


Abbildung 25: Aufbau der jeweiligen linearen Regressionsmodelle mit Vitamin D als abhängige Variable. Unabhängige Variablen: Hauptparameter (in allen Modellen), Blutparameter (Modell 2), Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil (Modell 3), Brustparameter und Familiäres Risiko (Modell 4), Gynäkologische Parameter (Modell 5), Chronische Erkrankungen (Modell 6).

Um die folgenden Abschnitte überschaubar zu machen, wurden lediglich ausgewählte Analysen beziehungsweise Teilergebnisse einzelner Parameter tabellarisch abgebildet, die eine Auswirkung auf den Vitamin-D-Spiegel zu haben schienen. Weitere Auswertungen sind der Dissertation unter 9.2.2 in tabellarischer Form angehängt (Tabellen 37-44).

Ermittlung der Hauptparameter

ACR

Zunächst wurde die Assoziation zwischen mammographischer Dichte nach ACR-Klassifikation und *Vitamin D* (25(OH)D-Serumspiegel) mittels eines linearen Regressionsmodells betrachtet (siehe Tabelle 8, wichtige Werte wurden hier fett markiert). Die Brustdichtekategorie ACR 4 wurde dabei als Referenzkategorie gewählt.

Es zeigte sich, dass eine Frau mit einer Brustdichte von ACR 3 einen um 1,832 ng/ml höheren Vitamin-D-Spiegel hatte als eine Frau mit sehr hoher Brustdichte (ACR 4) bei $p=0,034$. Ein um 0,685 oder 1,265 ng/ml erhöhter Vitamin-D-Spiegel bei ACR 1 beziehungsweise ACR 2 verglichen mit ACR 4 war jedoch nicht statistisch signifikant ($p(\text{ACR } 1)=0,540$, $p(\text{ACR } 2)=0,131$). Das Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,005 sprach stark gegen einen linearen Zusammenhang von ACR und Vitamin D.

Um zu prüfen, ob sich die 25(OH)D-Spiegel der jeweiligen Gruppen ACR 1, 2 und 3 signifikant voneinander unterscheiden, wurde die Analyse erneut, jedoch diesmal zuerst mit ACR 2 und anschließend mit ACR 3 als Referenzkategorie durchgeführt. Es ergab sich jedoch weiterhin nur zwischen den Brustdichtekategorien ACR 3 und 4 ein signifikanter Unterschied des Vitamin-D-Spiegels. Alle anderen Unterschiede waren nicht signifikant und die jeweiligen Regressionskoeffizienten waren deutlich kleiner. Demzufolge wurde auch in den weiteren Analysen ACR 4 als Referenzgruppe festgelegt.

Soweit nicht anders gekennzeichnet, wurde ACR in allen unten-stehenden linearen Regressionsmodellen als unabhängige Variable berücksichtigt.

1. Modellzusammenfassung

	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
Modell	,073	,005	,002	7,450

2. Parameterschätzer

Parameter	Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler (SE)	Signifikanz (p)
(Konstanter Term)	15,905	,7628	,000
ACR1	,685	1,1171	,540
ACR2	1,265	,8374	,131
ACR3	1,832	,8620	,034
ACR4	0 ^a	.	.
(Skala)	55,277 ^b	2,4921	

Tabelle 8: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variable: ACR. 1. Modellzusammenfassung, 2. Parameterschätzer. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Alter und BMI

Anschließend wurden als weitere unabhängige Variablen neben ACR auch das Alter und der BMI in der Analyse berücksichtigt (siehe Tabelle 37 im Anhang). Dabei zeigte sich, dass pro

zusätzlichem Lebensjahr der Teilnehmerinnen der Vitamin-D-Wert signifikant um durchschnittlich 0,049 ng/ml zunahm ($p=0,024$). Die Erhöhung des BMI um eine Einheit ging dagegen hochsignifikant ($p<0,001$) mit einer Erniedrigung des Vitamin-D-Spiegels um 0,367 ng/ml einher. Zudem erreichte hier der 25(OH)D-Spiegel-Unterschied der jeweiligen ACR-Gruppen 1, 2 und 3 im Vergleich zu ACR 4 ebenfalls Signifikanz ($p(\text{ACR } 1)=0,036$; $p(\text{ACR } 2)=0,012$; $p(\text{ACR } 3)=0,012$). Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag mit 0,045 deutlich höher als bei Betrachtung von ACR als einzige unabhängige Variable. Ließ man in der Regression den BMI als Confounder weg (Tab. 38 im Anhang), so waren Alter und Brustdichte nur noch geringfügig mit Vitamin D assoziiert und R^2 sank auf 0,009 ab. Somit wurde der BMI-Spiegel als möglicherweise starker Einflussfaktor auf den Vitamin-D-Spiegel in den folgenden Analysen berücksichtigt.

Menopause

Betrachtete man den Menopausenstatus als zusätzliche unabhängige Variable neben Alter, BMI und ACR (Tab. 39 im Anhang), so hatten Frauen, die postmenopausal waren, um 2,086 ng/ml höhere Vitamin-D-Werte als prämenopausale Frauen bei $p=0,007$ und die inverse Assoziation von Vitamin D und BMI war weiterhin hochsignifikant. R^2 betrug 0,052. Allerdings zeigte das Alter nun keine signifikante Korrelation mehr mit Vitamin D ($p=0,575$). Schloss man den Faktor *Alter* aus der Analyse aus, so ergaben sich für die übrigen Confounder weiterhin ähnliche Ergebnisse und R^2 lag auch hier bei 0,052, was zu dem Schluss führte, dass das Alter in den folgenden Analysen vernachlässigt werden könnte.

Um zu überprüfen, ob das Fortschreiten der Postmenopause ebenfalls mit Änderungen des Vitamin-D-Spiegels einherging, wurden die Variablen *Prämenopausal*, *Postmenopausal* und *Alter* durch die Variable *Jahre seit Menop.* (vergangene Jahre seit der Menopause) ersetzt (Tab. 40 im Anhang). BMI und ACR wurden als weitere unabhängige Faktoren in das Modell mit einbezogen. Die Variable *Jahre seit Menop.* wurde in die Kategorien 1-6 unterteilt, wobei „6“ allen prämenopausalen Frauen entsprach, „1“ die Frauen einschloss, deren Menopauseneintritt maximal 5 Jahre zurücklag und die übrigen Kategorien 2-4 in aufsteigender Reihenfolge die jeweils nächsten 5 postmenopausalen Jahre beinhalteten. In Kategorie 5 fielen allen Frauen, die bereits mindestens 20 Jahre postmenopausal waren. Die Anzahl der Jahre seit der Menopause korrelierte dabei positiv mit dem Vitamin-D-Serumspiegel (Referenz: Kategorie 6). Die Erniedrigung des 25(OH)D-Spiegels mit zunehmenden BMI war weiterhin hochsignifikant, Vitamin D und Brustdichte waren jedoch nicht mehr signifikant miteinander assoziiert (ACR3: $p=0,065$). R^2 betrug weiterhin 0,052. Genaueres dazu ist in Tabelle 40 im Anhang ersichtlich.

Die Unterteilung der prämenopausalen Frauen in Altersgruppen (<40 J., 40-49 J., 50- 59 J.) ergab keine signifikanten Unterschiede dieser Gruppen hinsichtlich ihres jeweiligen Vitamin-D-Spiegels. Jedoch hatten alle drei Gruppen im Mittel deutlich niedrigere Serumwerte als die Gruppe der postmenopausalen Frauen.

Durch die starke Korrelation mit dem Vitamin-D-Spiegel wurde der Menopausenstatus in allen weiteren Auswertungen als möglicher weiterer starker Confounder berücksichtigt, das Alter der Probandinnen jedoch nicht mehr.

Zeitpunkt der Blutabnahme

Da der Stand der Sonne starken Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hat (Stingl, 2009), wurde der Zeitpunkt der Blutabnahme (Gruppeneinteilung: *Oktober-Dezember, Januar-März, April-Juni*) als weiterer Hauptparameter festgelegt. Adjustierte man lediglich für den Zeitpunkt der Blutabnahme ohne Betrachtung anderer unabhängiger Variablen, ergab sich erwartungsgemäß eine deutliche und hochsignifikante Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels während der Monate Oktober bis Dezember (Differenz: 2,801 ng/ml bei $p < 0,001$ und $R^2 = 0,055$) und eine knapp nicht signifikante Erniedrigung während der Monate Januar bis März (Differenz: -1,115 ng/ml bei $p = 0,065$) im Vergleich zu April bis Juni.

Analyse einzelner Vit. D-Modelle

Hauptparameter

In einem nächsten Schritt wurden zusätzlich zum Zeitpunkt der Blutabnahme auch die Variablen BMI, Menopausenstatus und ACR in die Regressionsanalyse eingeschlossen (Tab. 9). Dieses Modell wurde als *Vit. D-Modell 1* definiert.

1. Modellzusammenfassung

	R	R ²	Korrigiertes R ²	SE des Schätzers
Modell	,319	,101	,095	7,095

2. Parameterschätzer

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	23,594	1,5489	,000
ACR1	1,594	1,1847	,178
ACR2	1,620	,8660	,061
ACR3	1,989	,8319	,017
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-1,848	,4906	,000
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,328	,0591	,000
Okt.-Dez.	2,931	,5955	,000
Januar-März	-,739	,5926	,212
April-Juni	0 ^a	.	.
(Skala)	49,934 ^b	2,2512	

Tabelle 9: Vit. D-Modell 1; abhängige Variable: Vitamin D; unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme. 1. Tests der Modelleffekte, 2. Parameterschätzer. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Hier waren die Vitamin-D-Unterschiede zwischen den Abnahmemonaten und ihre ermittelten Signifikanzen ähnlich zu den Ergebnissen, die in der univariaten Analyse mit der Zeit der Blutabnahme als einzige unabhängige Variable ermittelt wurden: Der Regressionskoeffizient B lag für den Abnahmezeitraum Oktober bis Dezember bei 2,801 verglichen mit der Referenzgruppe *April-Juni*, bei einer Signifikanz von $p < 0,001$. Weiterhin ergab sich ein fortbestehender signifikanter Unterschied der Vitamin-D-Serumwerte bei einer Brustdichte von ACR-Kategorie 3 im Vergleich zu ACR 4 ($p = 0,017$) und ein knapp nicht signifikanter Unterschied zwischen ACR 2 und 4 ($p = 0,061$). Die negative Korrelation von BMI und Vitamin D

war weiterhin hochsignifikant, ebenso der Unterschied von prä- zu postmenopausal (jeweils mit $p < 0,001$).

Das Bestimmtheitsmaß des Modells betrug 0,101. Da R^2 umso größer wird, je größer die Zahl der unabhängigen Variablen ist, egal ob diese unabhängigen Variablen wirklich Einfluss auf die abhängige Variable haben oder nicht, würde das Modell mit zunehmender Anzahl an Variablen immer unübersichtlicher und die Aussagekraft von R^2 schlechter werden. Aus diesem Grund soll im Folgenden das korrigierte R^2 betrachtet werden, welches die Anzahl an unabhängigen Variablen berücksichtigt und „bestraft“, wobei der „Strafterm“ mit der Anzahl der Variablen steigt. Das hier ermittelte korrigierte R^2 beträgt 0,095. Alle folgenden Modelle basieren auf *Vit. D-Modell 1* unter Betrachtung weiterer unabhängiger Variablen.

Blutparameter

In *Vit. D-Modell 2* wurde zusätzlich zu den Variablen aus Tabelle 9 für die Blutparameter Calcium (*Ca*), Phosphat (*Phos*) und Kreatinin (*Krea*) adjustiert (Tab. 10). Für die Hauptparameter ergaben sich ähnliche Regressionskoeffizienten und Signifikanzwerte wie in *Vit. D-Modell 1*, jedoch war nun der Unterschied von ACR 2 zu 4 hier ebenfalls signifikant ($p = 0,04$). Eine Erhöhung des Calcium-Spiegels um eine Einheit ging mit einer hoch signifikanten durchschnittlichen Erhöhung des Vitamin D um 9,5 ng/ml einher ($p < 0,001$). Auch Phosphat und Vitamin D korrelierten bei $p = 0,024$ positiv miteinander. Kreatinin schien jedoch keinen Einfluss zu haben. Das korrigierte R^2 lag bei 0,113.

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	-3,983	6,0890	,513
ACR1	1,833	1,1720	,118
ACR2	1,755	,8563	,040
ACR3	2,093	,8226	,011
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-1,303	,4985	,009
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,336	,0586	,000
Okt.-Dez.	2,929	,5934	,000
Januar-März	-,646	,5909	,274
April-Juni	0 ^a	.	.
Ca	9,465	2,3971	,000
Phos	,969	,4300	,024
Krea	2,250	1,5636	,150
(Skala)	48,763 ^b	2,1984	

Tabelle 10: *Vit. D-Modell 2*; abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: Hauptparameter, Blutparameter (Calcium, Phosphat, Kreatinin). a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer. Korrigiertes $R^2 = 0,113$.

Lebensstil

Betrachtete man den Aufenthalt im Freien, die sportliche Aktivität, sowie die Verwendung von Sonnenschutzmitteln als zusätzliche mögliche Einflussfaktoren des Vitamin-D-Haushaltes, so ging der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln mit keiner, die beiden erstgenannten Faktoren jedoch mit einer deutlichen Veränderung des Vitamin-D-Spiegels einher. Die übrigen

Ergebnisse waren sehr ähnlich zu denen in *Vit. D-Modell 1*.

Bei Berücksichtigung von Vitamin-D-haltigen Nahrungsmitteln und -Präparaten als weitere unabhängige Variablen zusätzlich zu den vier Hauptparametern, korrelierten nicht nur ein geringerer BMI, die Postmenopause und ein späterer Blutabnahmezeitpunkt, sondern auch die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten hochsignifikant mit höheren Vitamin-D-Spiegeln. Auch ein gelegentlicher Milch- oder Joghurtkonsum ging mit signifikant höheren Serumwerten verglichen mit seltenem Konsum einher. Konsumierten. Bei Frauen mit mittlerer Brustdichte (ACR 2 oder 3) konnten ebenfalls signifikant höhere Werte gemessen werden (Referenz: ACR 4). Die übrigen Parameter zeigten keinen Einfluss auf Vitamin D.

Untersuchte man, inwiefern Alkohol und Rauchen mit 25(OH)D in Verbindung standen, so schien Alkoholabstinenz mit deutlich niedrigerem Vitamin D einherzugehen ($p=0,004$) verglichen mit regelmäßigem Alkoholkonsum. Gelegentliche Raucher hatten höhere Vitamin-D-Werte als regelmäßige Raucher, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,07$).

Anschließend wurde für die Hauptparameter sowie alle eben genannten Lebensstil-Parameter adjustiert (Tab. 11).

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	20,318	2,2630	,000
ACR1	2,859	1,1969	,017
ACR2	2,509	,8778	,004
ACR3	2,713	,8529	,001
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-1,379	,5185	,008
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,272	,0650	,000
Okt.-Dez.	2,627	,6295	,000
Januar-März	-,291	,6140	,636
April-Juni	0 ^a	.	.
Vit.D Präp k.A.	-,405	1,2599	,748
Vit.D Präp regelmäßig	4,414	1,1836	,000
Vit.D Präp nein	0 ^a	.	.
Sonne selten	-3,557	,6348	,000
Sonne gelegentlich	-2,302	,5968	,000
Sonne häufig	0 ^a	.	.
Sport selten	-1,547	,6132	,012
Sport gelegentlich	-1,076	,5698	,059
Sport häufig	0 ^a	.	.
Rauchen nein	,320	,6657	,631
Rauchen gelegentlich	2,157	1,2003	,072
Rauchen häufig	0 ^a	.	.
Alkohol nein	-1,582	,7588	,037
Alkohol gelegentlich	,140	,6126	,819
Alkohol häufig	0 ^a	.	.
(Skala)	41,306 ^b	2,0449	

Tabelle 11: *Vit. D-Modell 3; abhängige Variable: Vitamin D; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Vit. D-Präparateinnahme, Aufenthalt im Freien („Sonne“), Sportliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: Ca-Präparateinnahme, Fisch-, Milch-/Joghurt-, Käsekonsum, Sonnenschutz. Abkürzungen: k.A.= keine Angaben. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer. Korrigiertes R²=0,189.*

Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei einzelner Betrachtung der Lebensstil-Parameter, jedoch führte hier der gelegentliche Milch- und Joghurtkonsum nicht mehr zu signifikanten Änderungen des Vitamin-D-Spiegels. Da unter allen Lebensstilparametern nur die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten, der Aufenthalt im Freien, die sportliche Aktivität und der Alkoholkonsum der Frauen signifikant und das Rauchen knapp nicht signifikant ($p=0,072$) mit Vitamin D zu korrelieren schienen, wurden zur besseren Übersicht in Tabelle 11 (*Vit. D-Modell 3*) nur diese Parameter zusätzlich zu den Hauptparametern aufgelistet. Das korrigierte R^2 lag hier bei 0,189.

Brustparameter und Familiäres Risiko

In einer weiteren Analyse wurden etwaige Veränderungen an der Brust in der Eigenanamnese, die ermittelte BIRADS-Kategorie in der Mammographie sowie die Familiäre Belastung für Brust- oder Eierstockkrebs zusätzlich zu den Faktoren aus *Vit. D-Modell 1* als mögliche Confounder betrachtet (*Vit. D-Modell 4*). Zu den Brustveränderungen gehörten: Mastitis, Eingriffe an der Brust, benigne Brustveränderungen in der Vorgeschichte sowie eine histologische Abklärung aufgrund einer zum Zeitpunkt der Rekrutierung auffälligen Mammographie.

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	22,217	2,6006	,000
ACR1	1,500	1,2001	,211
ACR2	1,494	,8720	,087
ACR3	1,861	,8387	,027
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-1,841	,5005	,000
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,320	,0598	,000
Okt.-Dez.	3,038	1,0559	,004
Januar-März	-,756	,9781	,439
April-Juni	0 ^a	.	.
Histologie nein	2,318	1,2413	,062
Histologie ja	0 ^a	.	.
(Skala)	49,439 ^b	2,2380	

Tabelle 12: *Vit. D-Modell 4*; abhängige Variable: Vitamin D; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, erfolgte Histologie; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: BIRADS, Mastitis, Brusteingriffe, benigne Brustveränderungen, familiäre Belastung. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer. Korrigiertes $R^2=0,502$.

Dabei zeigten Patientinnen, bei denen keine histologische Abklärung notwendig war, einen um 2,318 ng/ml deutlich höheren Vitamin-D-Spiegel als Frauen mit erfolgter Biospie, der jedoch knapp nicht signifikant war ($p=0,062$). Bei allen übrigen Brustparametern fand sich keine Assoziation mit Vitamin D. Das Familiäre Risiko schien ebenfalls nicht mit einer Änderung des 25(OH)D-Spiegels einherzugehen, unabhängig davon, ob man es als positiv bei Vorliegen mindestens eines der Kriterien von Meindl et al. (Tab. 2), bei generellem Vorkommen von mindestens einem Brust- und/oder Eierstockkrebsfall in der Verwandtschaft, beziehungsweise bei mindestens einem betroffenen erstgradigen Verwandten definierte. Zur einfacheren Darstellung wurden in Tabelle 12 nur die Hauptparameter sowie *Histologie nein/ja* aufgelistet, da nur diese unter allen in *Vit. D-Modell 4* untersuchten Faktoren eine Korrelation mit Vitamin D

vermuten lassen.

Auch bei separater Adjustierung für je familiäre Belastung und Brustparameter (Mastitis, Eingriffe an der Brust, benigne Brustveränderungen, BIRADS) ergaben sich sehr ähnliche Ergebnisse wie in *Vit. D-Modell 4* und der Effekt der Hauptparameter auf Vitamin D blieb weiterhin relativ unbeeinflusst.

Gynäkologische Parameter

In der darauffolgenden Analyse für *Vit. D-Modell 5* wurden sämtliche erfragte gynäkologische Parameter als weitere Confounder betrachtet (Tab. 13). Hierzu zählten Alter bei Menarche, jemals oder aktuell erfolgte Hormonersatztherapie, Zustand nach Hyster- oder Ovarrektomie, Anzahl der Schwangerschaften sowie das Alter bei erster Schwangerschaft.

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	30,674	3,5937	,000
ACR1	,699	1,2965	,590
ACR2	1,164	,9728	,231
ACR3	1,669	,9515	,079
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-1,192	,6391	,062
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,353	,0649	,000
Okt.-Dez.	2,945	,6492	,000
Januar-März	-,777	,6489	,231
April-Juni	0 ^a	.	.
Hormone jemals nein	-1,207	,6740	,073
Hormone jemals ja	0 ^a	.	.
Alter 1.Ss	-,192	,0475	,000
(Skala)	47,010 ^b	2,3668	

Tabelle 13: Vit. D-Modell 5; abhängige Variable: Vitamin D; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, jemals erfolgte Hormonersatztherapie, Alter bei 1. Schwangerschaft; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: aktuell erfolgte HRT, Hysterektomie, Ovarrektomie, Menarche, Anzahl der Schwangerschaften. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer. Korrigiertes R²=0,119.

Die Faktoren BMI und Jahreszeit korrelierten weiterhin hochsignifikant mit 25(OH)D. Der Vitamin-D-Unterschied prä- im Vergleich zu postmenopausal sowie bei Frauen mit weniger dichter Brust (ACR 3) verglichen mit ACR 4 war jeweils knapp nicht mehr signifikant ($p(\text{Prämenopausal})=0,062$, $p(\text{ACR 3})=0,079$). Da durch die gleichzeitige Betrachtung des Schwangerschaftsalters als weiteren möglichen Confounder nur Frauen, die bereits mindestens einmal schwanger waren, in die Analyse eingeschlossen wurden, war die Stichprobenzahl mit 789 Probandinnen geringer als bei den vorherigen Analysen und machte die Regression damit ungenauer.

Eine jemals erfolgte Hormoneinnahme ging mit knapp nicht signifikant höheren Vitamin-D-Spiegeln einher im Vergleich zu keiner Einnahme ($p=0,073$). Mit zunehmendem Alter bei erster Schwangerschaft reduzierte sich der Vitamin-D-Spiegel hochsignifikant um 0,2 ng/ml pro Jahr. Die restlichen Parameter zeigten keinen Zusammenhang mit der abhängigen Variable Vitamin D. Führt man die Regression ohne Berücksichtigung einer jemals oder aktuell erfolgten Hormonersatztherapie durch, so blieben die Korrelationen weitgehend gleich, jedoch war der

Zusammenhang von Menopausenstatus und Vitamin D wieder hochsignifikant.

Da die Betrachtung der ersten Schwangerschaft, die nicht zu einem lebenden Kind führte, als weiterer Confounder mit einer sehr kleinen Stichprobe einhergegangen wäre (N=344) und damit die Ergebnisse deutlich an Aussagekraft verlieren würden, wurde dieser Faktor aus dem Modell ausgeschlossen.

Chronische Erkrankungen

Des Weiteren wurde in *Vit. D-Modell 6* geprüft, inwiefern bestimmte Systemerkrankungen zusätzlich zu den Hauptparametern mit Veränderungen des Vitamin-D-Spiegels korrelierten (siehe dazu Tabelle 44 im Anhang). Bei keiner der gefragten Erkrankungen schien eine Assoziation mit Veränderungen des Vitamin-D-Wertes zu bestehen. Auch bei separater Betrachtung von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie der Schilddrüse, welche im Studienkollektiv relativ häufig vorkamen (18,3% und 21,5%), ließ sich kein Zusammenhang feststellen. Die Hauptparameter schienen ebenfalls unbeeinflusst von den angegebenen chronischen Erkrankungen zu sein, da sie mit Veränderungen des Vitamin-D-Spiegels, die sehr ähnlich zu denen aus *Vit. D-Modell 1* waren, einhergingen. Auch das korrigierte Bestimmtheitsmaß war mit 0,094 fast genauso hoch wie in Modell 1 (hier: 0,095), was ebenfalls gegen einen Einfluss der erfragten chronischen Erkrankungen auf den Vitamin-D-Spiegel spricht.

Betrachtung der wichtigsten Confounder in einer Analyse

Anschließend wurde für alle unter 4.3.1 betrachteten unabhängigen Variablen, die eine deutliche Korrelation mit Vitamin D aufwiesen, adjustiert (Tab. 14).

Dazu zählten die Parameter Brustdichte, Menopausenstatus, BMI, Blutabnahmezeitpunkt, Calcium- und Phosphatspiegel, Vitamin-D-Präparateinnahme, Aufenthalt im Freien, Sportliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, erfolgte histologische Untersuchung nach der letzten Mammographie, jemals durchgeführte Hormonersatztherapie und Alter bei erster Schwangerschaft.

Auffallend war, dass die Parameter *häufiger Sport*, *häufiger Alkoholkonsum* und *keine erfolgte histologische Abklärung* weiterhin positiv, aber mit kleinerem *p*-Wert und damit signifikanter mit Vitamin D korrelierten als in den vorher beschriebenen Modellanalysen. Das Gegenteil war der Fall bei Betrachtung der Parameter *ACR*, *Calcium* und *BMI*, welche allesamt leicht weniger signifikante Korrelationen mit 25(OH)D zeigten. Keine Verbindung zu Vitamin D schienen dagegen in diesem Modell der Menopausenstatus, eine jemals erfolgte Hormonersatztherapie sowie die Phosphat-Serumwerte zu haben. Die restlichen Variablen (*Jahreszeit bei Blutabnahme*, *Vitamin-D-Präparateinnahme*, *Aufenthalt im Freien* und *Alter bei erster Schwangerschaft*) zeigten recht ähnlich *p*-Werte wie in den vorherigen Modellen.

Parameter	B	SE	p
(Konstanter Term)	11,794	6,4769	,069
ACR1	,939	1,2067	,437
ACR2	,897	,9054	,322
ACR3	1,666	,8911	,061
ACR4	0 ^a	.	.
Prämenopausal	-,581	,5979	,331
Postmenopausal	0 ^a	.	.
BMI	-,185	,0618	,003
Okt.-Dez.	2,690	,6429	,000
Januar-März	-,833	,6191	,178
April-Juni	0 ^a	.	.
Ca	5,276	2,4801	,033
Phos	,685	,4500	,128
Vit.D Präp k.A.	-1,005	1,0050	,317
Vit.D Präp regelmäßig	5,091	,8258	,000
Vit.D Präp nein	0 ^a	.	.
Sonne selten	-4,056	,6339	,000
Sonne gelegentlich	-2,357	,6004	,000
Sonne häufig	0 ^a	.	.
Sport selten	-1,979	,6050	,001
Sport gelegentlich	-1,219	,5750	,034
Sport häufig	0 ^a	.	.
Rauchen nein	,212	,6821	,756
Rauchen gelegentlich	1,570	1,1910	,187
Rauchen häufig	0 ^a	.	.
Alkohol nein	-1,693	,7560	,025
Alkohol gelegentlich	-,372	,6252	,552
Alkohol häufig	0 ^a	.	.
Hormone jemals nein	-,375	,5684	,509
Hormone jemals ja	0 ^a	.	.
Histologie nein	1,629	,8036	,043
Histologie ja	0 ^a	.	.
Alter 1.Ss	-,157	,0427	,000
(Skala)	40,189 ^b	2,0234	

Tabelle 14: Wichtigste Confounder aus Vit. D-Modellen 1-6: abhängige Variable: Vitamin D; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Calcium, Vitamin-D-Präparateinnahme, Aufenthalt im Freien, Sportliche Aktivität, Alkoholkonsum, erfolgte Histologie, Alter bei 1. Schwangerschaft, Phosphat, Rauchen, jemals erfolgte Hormonersatztherapie. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer. Korrigiertes $R^2=0,241$.

3.3.2 Multinomiales logistisches Modell mit abhängiger Variable ACR

Um eine Aussage darüber treffen zu können, wie stark der Vitamin-D-Serumspiegel mit der Brustdichte assoziiert ist und inwiefern dieser Zusammenhang durch weitere Einflussfaktoren abhängig ist, wurden weitere Regressionsmodelle erstellt, in denen ACR jeweils als abhängige Variable fungierte. Da die abhängige Variable ACR jedoch nicht linear, sondern ordinal ist, ist eine lineare Regressionsanalyse nicht möglich. Um auch hier annähernde Linearität zwischen den unabhängigen Variablen und dem Endpunkt zu gewähren, wurden multinomiale logistische Regressionsmodelle gewählt. Der Endpunkt ist hier anders als in den obigen linearen Modellen

allerdings nicht die abhängige Variable – hier ACR – selbst, sondern der Logarithmus des Odds einer bestimmten ACR-Kategorie, welcher im Folgenden auch als Logit oder Regressionskoeffizient (B) bezeichnet wird. Odds lassen sich aus dem Quotienten der Wahrscheinlichkeit (p) für das Eintreten eines Ereignisses und dessen Gegenwahrscheinlichkeit (1-p) berechnen.

Bei Festlegen der Brustdichtekategorie ACR 4 als Referenzkategorie entspricht somit die Wahrscheinlichkeit (p) der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der jeweiligen unabhängigen Variable innerhalb der jeweiligen ACR-Kategorien 1, 2 oder 3. Die Gegenwahrscheinlichkeit (1-p) bedeutet dagegen ein Vorliegen der betrachteten unabhängigen Variable innerhalb der Referenzkategorie ACR 4. Mit anderen Worten kann mit Hilfe der logistischen Regressionsanalysen evaluiert werden, inwiefern Frauen mit einer bestimmten Merkmalsausprägung eher eine hohe oder eine niedrige Brustdichte aufweisen, gegeben dass alle anderen adjustierten Parameter konstant gehalten werden.

Ähnlich wie in obigen linearen Regressionsanalysen wurden auch hier neben den jeweiligen Regressionskoeffizienten die Signifikanzwerte p sowie die Odds Ratios mit jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und das Bestimmtheitsmaß für das gesamte Modell ermittelt.

Statt des obigen korrigierten Bestimmtheitsmaßes für lineare Korrelationen wurde allerdings das Pseudo-Bestimmtheitsmaß (nach Nadelkerke) für nominale oder ordinale Skalenniveaus ermittelt. Dieses Pseudo- R^2 ist dem korrigiertem R^2 in der Hinsicht ähnlich, dass es ebenfalls Werte zwischen 0 und 1 aufweist und ein höherer Wert für einen höheren Zusammenhang der unabhängigen Variablen mit der abhängigen Variable spricht.

Odds Ratios berechnen sich aus den jeweiligen Potenzen e^B und geben in den folgenden Analysen an, um welchen Faktor die Odds eine bestimmte Brustdichte (ACR 1, 2 oder 3) zu haben an- oder absteigen bei gleichzeitiger Zunahme der unabhängigen Variable um eine Einheit.

Auch hier wurden Variablen, die bereits in der deskriptiven Statistik eine Korrelation zu ACR zeigten, als Hauptparameter festgelegt. Dazu gehörten Alter, Menopausenstatus und BMI (Tabelle 40: *ACR-Modell 1*). Der vierte Faktor, für den adjustiert wurde, war 25(OH)D zur Prüfung der Fragestellung dieser Studie. In darauffolgenden Modellen wurden zusätzlich zu den Hauptparametern weitere mögliche Confounder des Zusammenhanges von Vitamin D und ACR untersucht. Abbildung 26 soll den systematischen Aufbau der hier verwendeten Regressionsmodelle verdeutlichen.

Wie bereits im Kapitel 3.3.1 erfolgt, wurden auch in diesem Abschnitt zur besseren Übersicht lediglich Analyseergebnisse von bestimmten Parametern, die auf einen Zusammenhang mit Vitamin D hinwiesen, abgebildet. Die übrigen Resultate sind im Anhang unter 9.2.2 aufgelistet (Tabellen 45-56).

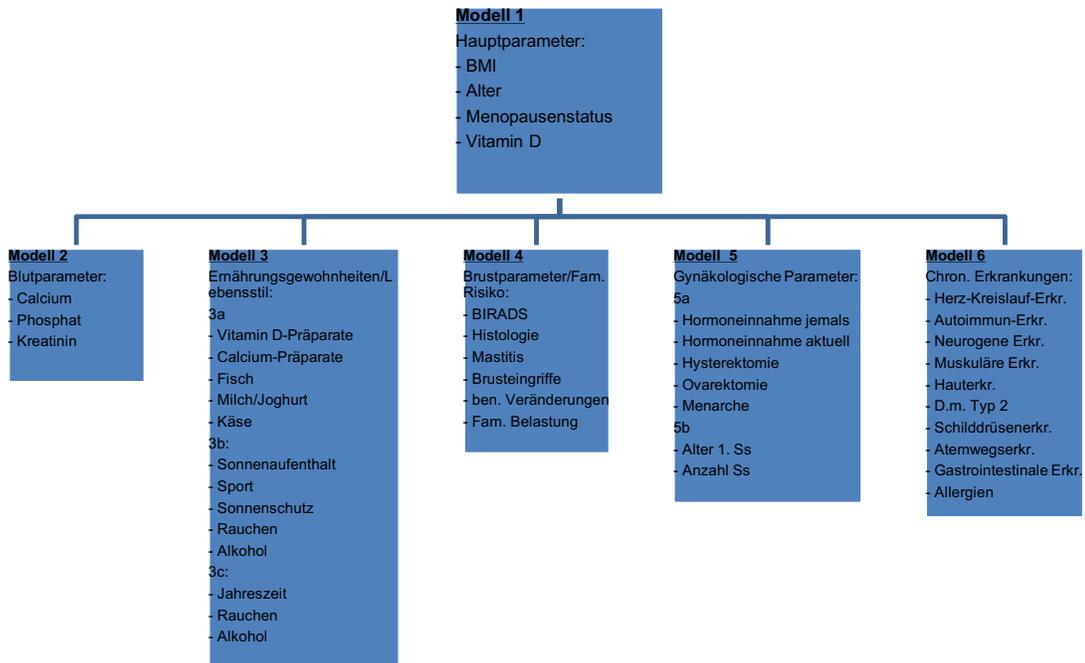


Abbildung 26: Aufbau der jeweiligen multivariaten logistischen Regressionsmodelle mit ACR als abhängige Variable. Unabhängige Variablen: Hauptparameter (in allen Modellen), Blutparameter (Modell 2), Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil (Modell 3), Brustparameter und Familiäres Risiko (Modell 4), Gynäkologische Parameter (Modell 5), Chronische Erkrankungen (Modell 6).

Ermittlung der Hauptparameter

Menopause und BMI

Zunächst wurden BMI und Menopausenstatus als unabhängige Variablen betrachtet (Tab. 15), da deren Einfluss auf die Brustdichte bereits als bekannt vorausgesetzt wurde (N. Boyd et al., 2002; Boyd et al., 2006).

Das für ACR 1 und BMI ermittelte Odds Ratio ($Exp(B)$) von 1,747 bedeutet, dass sich die Odds zugunsten einer niedrigen Brustdichte (ACR 1) verglichen mit einer hohen Brustdichte (ACR 4) um den Faktor 1,747 vergrößerten, wenn der BMI um eine Einheit anstieg (siehe fettgedruckte Parameter in Tabelle 15). Das 95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio (95% KI=1,560-1,956) beinhaltet nicht den Wert 1 und spricht daher dafür, dass eine niedrige Brustdichte signifikant häufiger bei Frauen mit höherem BMI vorkommt. Dies wird nach Durchführung des Hypothesentests (sogenannter Wald-Test) bestätigt, welcher einen p -Wert von $<0,001$ ergibt. Auch die Analysen zu ACR 2 und 3 zeigen, dass Frauen mit höherem BMI hochsignifikant wahrscheinlicher eine mittlere Brustdichte (ACR 2 oder 3) haben als Frauen mit niedrigerem BMI. Damit sind BMI und Brustdichte – wie erwartet – negativ miteinander assoziiert. Die jedoch verglichen mit ACR 1 kleineren Odds Ratios von 1,535 für ACR 2 und 1,260 für ACR 3 zeigen, dass das Vorkommen von ACR 1 mit steigendem BMI statistisch wahrscheinlicher war als das Vorliegen von ACR 2 oder 3 verglichen mit der Referenzbrustdichte ACR 4.

Auch der Menopausenstatus (*Post-/Prämenopausal*) korrelierte signifikant mit ACR: Nach Bestimmung der Gruppe von prämenopausalen Frauen als Referenzkategorie hatten

postmenopausale Patientinnen wie erwartet deutlich häufiger geringere Brustdichten (*OR für ACR 1 und Menopausenstatus=17,727 bei $p<0,001$*). Das Pseudo-Bestimmtheitsmaß von 0,319 zeigt, dass BMI und Menopausenstatus durchaus in Zusammenhang mit der Brustdichte stehen.

Um die Ergebnisse überschaubarer zu machen, wurden in sämtlichen folgenden Tabellen nur die jeweiligen Odds Ratios (OR) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen und dazugehörigen p -Werten abgebildet.

ACR ^a	B	SE	Exp(B)=OR	95% KI für Exp(B)		p
				Untergrenze /	Obergrenze	
1	Konstanter Term	-18,020	1,539			,000
	BMI	,558	,058	1,747	1,560 1,956	,000
	Post-/Prämenopausal	2,875	,424	17,727	7,718 40,716	,000
2	Konstanter Term	-11,029	1,214			,000
	BMI	,428	,053	1,535	1,384 1,702	,000
	Post-/Prämenopausal	1,875	,277	6,522	3,792 11,219	,000
3	Konstanter Term	-4,949	1,151			,000
	BMI	,231	,052	1,260	1,139 1,394	,000
	Post-/Prämenopausal	,851	,270	2,341	1,378 3,978	,002

Tabelle 15: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Menopausenstatus; 1. Informationen zur Modellanpassung, 2. Parameterschätzer. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo- $R^2=0,319$ nach Nagelkerke.

Alter

In einer weiteren Analyse wurden die unabhängigen Variablen um den möglichen Confounder *Alter* erweitert (Tab. 45 im Anhang). Auch hier schienen BMI und Brustdichte stark invers miteinander assoziiert. Gleiches galt für das Alter: Je älter die Frauen waren, umso wahrscheinlicher war eine geringere Brustdichte ($OR=1,096$ und $p<0,001$ für ACR1, $OR=1,024$ und $p=0,002$ für ACR 2, $OR=1,005$ und $p=0,027$ für ACR 3). Der Einfluss des Menopausenstatus schien durch die Adjustierung für das Alter der Probandinnen jedoch stark reduziert werden zu sein. Lediglich in den Kategorien ACR 1 und 2 war der Regressionskoeffizient noch signifikant positiv ($OR=3,654$ und $p=0,029$ für ACR 1, $OR=1,008$ und $p=0,048$ für ACR 2). Das Pseudo-Bestimmtheitsmaß betrug hier 0,332.

In Abbildung 27 wird ersichtlich, dass mit zunehmender Anzahl an Jahren seit der Menopause der Anteil von ACR 1 und 2 zu Kosten von ACR 3 und 4 anstieg. Abbildung 28 verdeutlicht zudem, dass mit steigendem Alter auch prämenopausal bereits ein Rückgang von ACR 4 zugunsten von ACR 1 erfolgte. Dies deutet darauf hin, dass sowohl Menopausenstatus als auch Alter Einfluss auf die Brustdichte haben könnten.

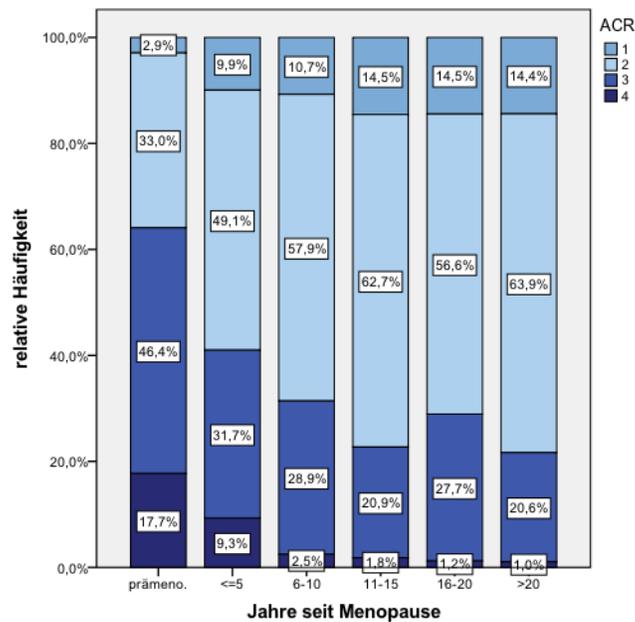


Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Menopausengruppen (Prämenopausal: N=412, ≤5 J. seit Menopause: N=161, 6-10 J. seit Menopause: 121, 11-15 J. seit Menopause: N=110, 16-20 J. seit Menopause: N=83, >20 J. seit Menopause: N=97 Probandinnen).

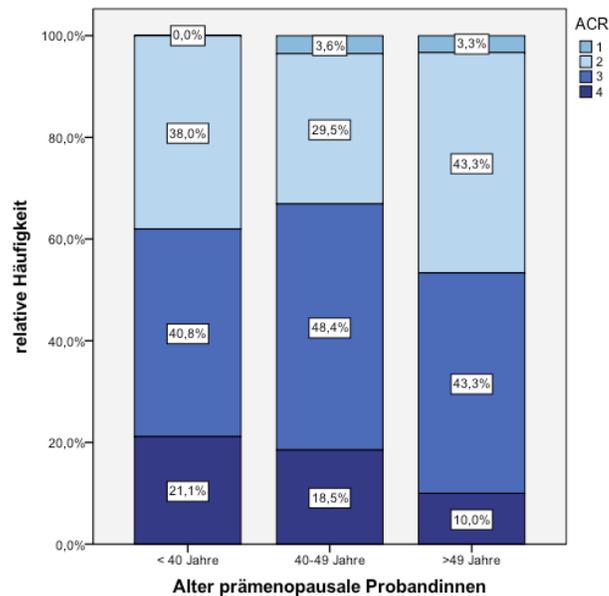


Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der ACR-Kategorien 1-4 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen des prämenopausalen Studienkollektivs (<40 J.: N=71, 40-49 J.: N=281, >49 J.: N=60, Gesamt: N=412 Probandinnen).

Um das Zusammenspiel von Alter und Menopause zu untersuchen, wurde in einer weiteren Regression sowohl für BMI als auch für eine neue Variable, in der prä- und postmenopausale Frauen in weitere Untergruppen aufgeteilt wurden, adjustiert. So erfolgte die Einteilung der prämenopausalen Frauen nach ihrem Alter in *Prä1* (<45 J.) und *Prä2* (≥ 45 J.) und die der postmenopausalen Frauen nach den Jahren, die seit ihrer Menopause bereits vergangen waren (*Post1*: ≤8 J., *Post2*: 9-16 J., *Post3*: >16 J.). *Prä2* wurde dabei als Referenzgruppe bestimmt.

Die Untergruppen waren mit einer Größe von mindestens 153 und höchstens 224 Teilnehmerinnen gut vergleichbar.

Aus der entsprechenden Regressionsanalyse (Tab. 16) mit Pseudo-R²=0,333 lässt sich entnehmen, dass es für alle postmenopausalen Frauen im Vergleich zur Referenzgruppe signifikant wahrscheinlicher war, Brustdichten ACR 1-3 statt ACR 4 zu haben (je $p < 0,001$ für ACR 1 und 2 bei allen postmenopausalen Gruppen). Zusätzlich zeigte die Wertzunahme der Odds Ratios von *Post1* nach *Post3* innerhalb der jeweiligen ACR-Kategorien, dass die Wahrscheinlichkeit für eine niedrigere Brustdichte mit Fortschreiten der Postmenopause stieg. Frauen der Gruppe *Prä1* unterschieden sich bezüglich ihrer Brustdichte nicht signifikant von Frauen der Referenzgruppe *Prä2*.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl das Alter als auch der Menopausenstatus starken Einfluss auf die Brustdichte zu haben schienen, weswegen in den folgenden Analysen beide Faktoren als Hauptparameter festgelegt wurden.

ACR ^a		OR	95% KI		p
		Untergrenze / Obergrenze			
1	BMI	1,753	1,563	1,966	,000
	Prä1	,730	,185	2,875	,652
	Post1	7,435	2,475	22,336	,000
	Post2	26,198	7,141	96,114	,000
	Post3	53,323	9,711	292,792	,000
	Prä2
2	BMI	1,538	1,384	1,709	,000
	Prä1	1,161	,622	2,167	,639
	Post1	3,924	1,917	8,034	,000
	Post2	10,293	3,724	28,451	,000
	Post3	22,599	5,131	99,536	,000
	Prä2
3	BMI	1,269	1,145	1,406	,000
	Prä1	1,576	,900	2,760	,112
	Post1	2,178	1,085	4,369	,029
	Post2	3,823	1,384	10,558	,010
	Post3	7,272	1,643	32,193	,009
	Prä2

Tabelle 16: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Menopause & Alter. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,333 nach Nagelkerke.

Vitamin D

Da die Frage nach einem Einfluss von Vitamin D auf die Brustdichte der Kernpunkt dieser Studie ist, wurde der Vitamin-D-Spiegel als weitere unabhängige Variable gewählt.

Bei Betrachtung von lediglich Vitamin D als Confounder ohne Adjustierung für weitere unabhängige Variablen machte ein hoher Vitamin-D-Spiegel eine Brustdichte von ACR 3 signifikant wahrscheinlicher als eine hohe Brustdichte (ACR 4) ($p=0,036$). Das Odds Ratio war jedoch mit 1,035 relativ klein, wie in Tabelle 17 fett markiert zu sehen ist. Das Pseudo-Bestimmtheitsmaß sprach mit einem Wert von lediglich 0,005 nicht für einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustdichte.

	ACR ^a	OR	95% KI		p
			Untergrenze /	Obergrenze	
1	Vit. D	1,014	,972	1,057	,516
2	Vit. D	1,025	,993	1,058	,126
3	Vit. D	1,035	1,002	1,070	,036

Tabelle 17: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variable: Vitamin D. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,005 nach Nagelkerke.

Anders verhielt es sich bei Einschluss der übrigen Hauptparameter, wie im Folgenden näher beschrieben wird.

Analyse einzelner Modelle

Hauptparameter

Tabelle 18 gibt die Regressionsergebnisse nach Adjustierung für die gewählten Hauptparameter Alter, Menopausenstatus, BMI und Vitamin D wieder (ACR-Modell 1).

Hierbei zeigte sich eine hochsignifikant inverse Assoziation zwischen BMI und Brustdichte: Die Odds Ratios waren pro Einheits-Zunahme von BMI umso höher, je niedriger die Brustdichte war (OR=1,742 und $p < 0,001$ für ACR 1, OR=1,524 und $p < 0,001$ für ACR 2, OR=1,255 und $p < 0,001$ für ACR 3). Auch ein höheres Alter ging erwartungsgemäß mit niedrigerer Brustdichte einher und die jeweiligen ermittelten Signifikanzwerte entsprachen denen aus der Auswertung ohne Einschluss von Vitamin D. Postmenopausale Frauen hatten signifikant niedrigere Brustdichten als prämenopausale Frauen (OR=3,331 und $p = 0,044$ für ACR 1) und ein höherer Vitamin-D-Spiegel war mit einer mittleren Brustdichte assoziiert (OR=1,038 und $p = 0,032$ für ACR 2, OR=1,038 und $p = 0,028$ für ACR 3). Die Odds Ratios zwischen den jeweiligen ACR-Kategorien 1-3 und dem Vitamin-D-Spiegel waren annähernd gleich groß (OR=1,043, 1,038, 1,038). Somit unterschieden sich die Gruppen ACR 1 bis 3 in ihrer Vitamin-D-Verteilung nicht allzu sehr voneinander, gingen jedoch im Vergleich zu einer hohen Brustdichte alle mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel einher.

Um zu überprüfen, wie wichtig der Faktor BMI in der Analyse war, wurde anschließend eine Regression ohne diesen Parameter und lediglich mit den unabhängigen Variablen Alter, Menopausenstatus und Vitamin D durchgeführt (Tabelle 46 im Anhang). Hierbei war Vitamin D nun nicht mehr und der Menopausenstatus nur noch leicht signifikant mit der Brustdichte assoziiert. Lediglich ein höheres Alter machte das Vorliegen einer geringeren Brustdichte weiterhin hochsignifikant wahrscheinlich. Das Pseudo-R² betrug nur noch 0,175 und war somit deutlich niedriger als in ACR-Modell 1 (hier: R²=0,336). Somit scheint BMI von entscheidender Bedeutung für das Regressionsmodell zu sein.

Des Weiteren sollte geklärt werden, ob sich der Zusammenhang der einzelnen Hauptparameter und ACR bei prämenopausalen Frauen anders verhielt als bei postmenopausalen Frauen. Zu diesem Zweck erfolgten jeweils getrennte Analysen für alle prä- und postmenopausalen Frauen. In beiden Analysen wurde für die Variablen Vitamin D, BMI und Alter adjustiert (Tab. 19-20).

ACR ^a		OR	95% KI		p
		Untergrenze / Obergrenze			
1	BMI	1,742	1,552	1,956	,000
	Alter	1,096	1,044	1,151	,000
	Post-/Prämenopausal	3,331	1,033	10,742	,044
	Vit. D	1,043	,995	1,094	,078
2	BMI	1,524	1,371	1,693	,000
	Alter	1,065	1,024	1,107	,002
	Post-/Prämenopausal	2,107	,924	4,806	,077
	Vit. D	1,038	1,003	1,075	,032
3	BMI	1,255	1,132	1,391	,000
	Alter	1,044	1,005	1,085	,027
	Post-/Prämenopausal	1,070	,478	2,397	,869
	Vit. D	1,038	1,004	1,072	,028

Tabelle 18: ACR-Modell 1; abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Menopausenstatus, Vitamin D. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,336 nach Nagelkerke.

ACR ^a (Prämenopausal)		OR	95% KI		p
		Untergrenze / Obergrenze			
1	BMI	2,123	1,743	2,588	,000
	Alter	1,071	,927	1,237	,354
	Vit. D	1,073	,967	1,191	,183
2	BMI	1,658	1,440	1,908	,000
	Alter	1,007	,949	1,068	,827
	Vit. D	1,042	,998	1,088	,060
3	BMI	1,312	1,150	1,496	,000
	Alter	1,007	,956	1,061	,793
	Vit. D	1,032	,993	1,072	,110

Tabelle 19: ACR-Modell 1 für prämenopausale Frauen; abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Vitamin D. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,310 nach Nagelkerke.

ACR ^a (Postmenopausal)		OR	95% KI		p
		Untergrenze / Obergrenze			
1	BMI	1,531	1,279	1,832	,000
	Alter	1,156	1,079	1,238	,000
	Vit. D	1,046	,973	1,124	,227
2	BMI	1,371	1,155	1,629	,000
	Alter	1,127	1,059	1,200	,000
	Vit. D	1,042	,977	1,111	,211
3	BMI	1,160	,975	1,381	,095
	Alter	1,101	1,034	1,173	,003
	Vit. D	1,049	,983	1,119	,147

Tabelle 20: ACR-Modell 1 für postmenopausale Frauen; abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Vitamin D. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,184 nach Nagelkerke.

Prämenopausal waren BMI und Brustdichte hochsignifikant invers miteinander assoziiert (Tab. 19: OR=2,123, 1,658, 1,312 und $p < 0,001$ für je ACR 1, 2, 3). Ein höherer Vitamin-D-Spiegel ging knapp nicht signifikant (OR=1,042, $p=0,060$) mit einer mittleren Brustdichte (ACR 2) einher, bei jedoch relativ kleiner Gruppengröße von insgesamt lediglich 412 prämenopausalen Frauen. Das Alter schien prämenopausal gar nicht mit der Brustdichte zu korrelieren. Schloss man es

aus der Analyse aus, so ergaben sich im Vergleich zu Tabelle 19 relativ ähnliche Odds Ratios zwischen Vitamin D beziehungsweise BMI und der Brustdichte.

Dagegen machten bei den postmenopausalen Frauen sowohl ein höheres BMI als auch ein höheres Alter das Vorliegen einer Brustdichte von ACR 1 oder 2 hochsignifikant wahrscheinlicher (BMI: OR=1,531, 1,371 und $p < 0,001$ für ACR 1, 2; Alter: OR=1,156, 1,127 und $p < 0,001$ für ACR 1, 2). Zwar zeigte sich auch hier eine Tendenz zu niedrigeren Brustdichten mit steigendem Vitamin D-Spiegel (OR=1,046, 1,042, 1,049 für ACR 1, 2, 3), die Ergebnisse waren aber nicht signifikant ($p > 0,147$), siehe Tabelle 20.

Nach Weglassen des Alters in der Analyse änderten sich die Ergebnisse kaum merklich. Auch hier sei zu erwähnen, dass durch die kleinere Stichprobe mit 572 postmenopausalen Frauen die Aussagekraft der Analysen deutlich eingeschränkt sein könnte und somit in den folgenden Auswertungsmodellen wieder das gesamte Kollektiv eingeschlossen wurde.

Blutparameter

Zusätzlich zu der obigen Analyse bezüglich der Assoziationen zwischen den Hauptparametern und der Brustdichte wurde untersucht, inwiefern die Blutparameter Calcium, Phosphat und Kreatinin mit der Brustdichte assoziiert waren (Tab. 47: *ACR-Modell 2* im Anhang). Diese zusätzlichen Parameter zeigten jedoch keinerlei signifikante Auswirkungen auf die Brustdichte und die Resultate für die Hauptparameter waren relativ ähnlich zu denen aus *ACR-Modell 1*, was auf eine eher untergeordnete bis fehlende Rolle dieser Werte als Einflussfaktoren der Brustdichte schließen lässt.

Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil

In darauffolgenden Analysen sollte der Einfluss von Ernährungsgewohnheiten sowie Lebensstil auf die Brustdichte untersucht werden. Dazu wurden die Charakteristika in Gruppen eingeteilt und zunächst Regressionsanalysen für jede Gruppe einzeln durchgeführt. Bei sämtlichen Regressionen wurden die Hauptparameter mitberücksichtigt.

In der Gruppe 1 wurde die Assoziation von Vitamin-D- und Calcium-Präparaten, Fisch, Milch und Joghurt sowie von Käse und der Brustdichte betrachtet (Tab. 21). Gruppe 2 beinhaltete Faktoren, die auf die Vitamin-D-Bildung wirken (Aufenthalt im Freien, sportliche Aktivität, Sonnenschutzmittel), siehe Tabelle 49 im Anhang, und in Gruppe 3 wurden sowohl die Jahreszeit bei Mammographie als auch das Alkohol- und Rauchverhalten der Patientinnen eingeschlossen (Tab. 50 im Anhang).

Da die Wirkung dieser Parameter auf die Brustdichte möglicherweise indirekt durch ihren Einfluss auf den Vitamin-D-Haushalt geschieht und somit dieser Effekt in der Regressionsanalyse durch die gleichzeitige Adjustierung für Vitamin D herausgefiltert werden könnte, erfolgten sämtliche Analysen zu Gruppe 1, 2 und 3 jeweils mit und ohne Berücksichtigung von Vitamin D als Confounder.

Nahrung und Nahrungsergänzungsmittel

Bei der Analyse mit Adjustierung für Gruppe 1 und für die Hauptparameter (Tab. 21: *ACR-Modell 3a*) ging lediglich eine regelmäßige Vitamin-D-Präparateinnahme (*Vit D. Präparate*

regelmäßig) signifikant häufiger mit ACR 3 statt mit ACR 4 einher ($p=0,05$). Da es jedoch lediglich eine Teilnehmerin mit einer Brustdichte der Kategorie ACR 4 gab, die täglich Vitamin-D-Präparate einnahm, ergaben sich teilweise sehr extreme Odds Ratios und die Resultate von Tabelle 21 sind somit nur von eingeschränkter Aussagekraft. Dennoch spricht die Tatsache, dass von insgesamt 87 Frauen mit regelmäßiger Vitamin D-Substitution lediglich eine Frau eine sehr hohe Brustdichte aufwies, durchaus dafür, dass eine regelmäßige Vitamin D-Präparateinnahme mit niedriger Brustdichte assoziiert war.

Alle übrigen Faktoren der Gruppe 1 (Calcium-Präparate, Fisch-, Käse-, Milch- und Joghurtkonsum) wiesen keinen Zusammenhang mit ACR auf. Auffallend war jedoch, dass die Odds Ratios zwischen 25(OH)D und den Brustdichtekategorien ACR 1-3 von deutlich höherer Signifikanz waren als in *ACR-Modell 1* ($p \leq 0,012$). Das Pseudo-Bestimmtheitsmaß lag bei 0,356. Entfernte man Vitamin D aus der Regression, ergaben sich kaum Änderungen der Resultate. Die ausführliche Tabelle mit sämtlichen Ergebnissen dieser Auswertung, die in Tabelle 21 nicht aufgelistet wurden, befindet sich im Anhang (Tab. 48).

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze /	Obergrenze	
1	BMI	1,780	1,559	2,033	,000
	Alter	1,094	1,035	1,156	,001
	Post-/Prämenopausal	2,697	,718	10,135	,142
	Vit. D	1,075	1,016	1,137	,012
	Vit.D Präp k.A.	12529419,181	2307500,976	68033056,810	,000
	Vit.D Präp ja	4,630	,332	64,506	,254
	Vit.D Präp nein
2	BMI	1,523	1,351	1,717	,000
	Alter	1,062	1,016	1,110	,008
	Post-/Prämenopausal	1,459	,574	3,710	,427
	Vit. D	1,067	1,022	1,113	,003
	Vit.D Präp k.A.	32490198,007	13297401,412	79384906,402	,000
	Vit.D Präp ja	5,387	,492	58,919	,168
	Vit.D Präp nein
3	BMI	1,245	1,107	1,401	,000
	Alter	1,035	,991	1,082	,120
	Post-/Prämenopausal	,971	,387	2,439	,951
	Vit. D	1,056	1,014	1,101	,009
	Vit.D Präp k.A.	30770049,352	30770049,352	30770049,352	.
	Vit.D Präp ja	11,103	,999	123,394	,050
	Vit.D Präp nein

Tabelle 21: ACR-Modell 3a; abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Vit.D-Präparateinnahme; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: Ca-Präparateinnahme, Fisch-, Milch-/Joghurt-, Käsekonsum. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,356 nach Nagelkerke.

Vitamin-D-Bildung beeinflussende Faktoren

Wurden die Parameter der Gruppe 2 (Aufenthalt im Freien, sportliche Aktivität und Sonnenschutz) neben den Hauptparametern als unabhängige Variablen festgelegt (Tab. 49: *ACR-Modell 3b* im Anhang), ergab sich kein Anhalt für einen Effekt dieser auf die Brustdichte. Auch nach Weglassen von Vitamin D als Hauptprädiktor waren die Resultate ähnlich. Entfernte

man jedoch den Confounder BMI aus der Regression, so war eine hohe sportliche Aktivität sehr signifikant ($p=0,012$) mit einer niedrigen Brustdichte (ACR 1) assoziiert.

Alkohol, Rauchen, Jahreszeit

Zuletzt wurde der Einfluss der Faktoren aus Gruppe 3 (Rauchen, Alkoholkonsum, Jahreszeit bei Mammographie) auf ACR betrachtet (Tab. 22: *ACR-Modell 3c*, ausführliche Tabelle: Tab. 50 im Anhang). Auch hier ergaben sich mit und ohne Adjustierung für Vitamin D ähnliche Ergebnisse wie in *ACR-Modell 1*. Nichtraucherinnen hatten $1/0,333=3,003$ -fach höhere Odds, eine Brustdichte von ACR 3 statt ACR 4 zu haben, verglichen mit gelegentlichen Raucherinnen ($p=0,013$). Weder Alkohol noch der Monat der Blutabnahme schienen mit 25(OH)D zu korrelieren. Betrachtete man statt des Blutabnahmezeitpunktes den Monat, in dem die Mammographie erfolgte, konnte ebenfalls keine Verbindung zu ACR gefunden werden.

ACR ^a		OR	95% KI		p
		Untergrenze / Obergrenze			
1	BMI	1,773	1,575	1,997	,000
	Alter	1,096	1,043	1,153	,000
	Post-/Prämenopausal	3,189	,969	10,492	,056
	Vit. D	1,044	,993	1,097	,091
	Rauchen häufig	2,432	,896	6,601	,081
	Rauchen gelegentlich	,166	,018	1,583	,119
	Rauchen nein
2	BMI	1,538	1,381	1,714	,000
	Alter	1,065	1,023	1,109	,002
	Post-/Prämenopausal	2,013	,868	4,667	,103
	Vit. D	1,040	1,002	1,080	,039
	Rauchen häufig	1,554	,716	3,372	,265
	Rauchen gelegentlich	,636	,261	1,549	,319
	Rauchen nein
3	BMI	1,261	1,135	1,401	,000
	Alter	1,043	1,003	1,085	,036
	Post-/Prämenopausal	1,020	,448	2,323	,962
	Vit. D	1,047	1,009	1,085	,013
	Rauchen häufig	1,549	,739	3,245	,246
	Rauchen gelegentlich	,333	,138	,803	,014
	Rauchen nein

Tabelle 22: *ACR-Modell 3c*; abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Rauchen; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: Alkohol, Jahreszeit. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo- $R^2=0,358$ nach Nagelkerke.

Brustparameter und Familiäres Risiko

In *ACR-Modell 4* wurde der Einfluss von weiteren, die Brust betreffenden Parametern auf die Brustdichte erruiert (Tab. 23, ausführliche Tabelle: Tab. 51 im Anhang). Zu diesen Parametern gehörten die BIRADS-Kategorien, die Vorgeschichte bezüglich Mastitiden, Brusteingriffen, gutartigen Veränderungen an der Brust, eine eventuelle histologische Abklärung nach durchgeführter Mammographie sowie das Vorliegen der Familiären Belastung mit Brust- oder Eierstockkrebs nach den Kriterien von Meindl et al. aus Tabelle 2. Frauen mit BIRADS 0 (N=75) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Regressionskoeffizienten der Hauptparameter waren relativ ähnlich zu denen aus *ACR-Modell 1*. Wie erwartet, zeigten BIRADS- und ACR-Kategorien eine positive Assoziation (OR=0,495 und p=0,020 für ACR 1). Keiner der übrigen Prädiktoren einschließlich des Familiären Risikos (gleich nach welcher der in 3.1.4 genannten Definition) schien mit ACR in Zusammenhang zu stehen.

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze /	Obergrenze	
1	Vit. D	1,049	,996	1,104	,068
	BMI	1,913	1,671	2,190	,000
	Alter	1,109	1,050	1,171	,000
	Post-/Prämenopausal	3,545	1,003	12,534	,049
	BIRADS	,495	,274	,895	,020
2	Vit. D	1,046	1,008	1,086	,017
	BMI	1,631	1,442	1,846	,000
	Alter	1,066	1,020	1,115	,005
	Post-/Prämenopausal	2,402	,972	5,935	,058
	BIRADS	,913	,597	1,395	,673
3	Vit. D	1,047	1,010	1,085	,012
	BMI	1,326	1,176	1,496	,000
	Alter	1,043	,998	1,089	,059
	Post-/Prämenopausal	1,193	,491	2,900	,697
	BIRADS	,928	,619	1,391	,718

Tabelle 23: ACR-Modell 4; abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, BIRADS; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: Histologie, Mastitis, Brusteingriffe, ben. Brustveränderungen, Fam. Belastung. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,397 nach Nagelkerke.

Gynäkologische Parameter

In *ACR-Modul 5a* (Tab. 24) wurde zusätzlich zu den Hauptparametern für gynäkologische Parameter adjustiert. Dazu gehörten das Menarchealter (≤ 11 ; 12-13; > 13 J.), eine aktuell oder jemals erfolgte Hormonersatztherapie, der Zustand nach Hysterektomie sowie eine ein- oder beidseitige Ovariectomie in der Vorgeschichte. Die Regressionskoeffizienten und p-Werte der Hauptparameter waren ähnlich wie in Modell 1. Zwar ging eine beidseitige Ovariectomie hochsignifikant mit einer niedrigeren Brustdichte (ACR 1 und 2) einher. Die entsprechenden Odds Ratios sind jedoch sehr hoch, da es unter den 63 Probandinnen mit beidseitiger Ovariectomie in der Vorgeschichte keine mit und hoher Brustdichte (ACR 4) gab. Alle übrigen hier untersuchten Parameter schienen nicht mit ACR assoziiert zu sein.

Desweiteren wurde untersucht, inwiefern sich das Alter bei erster Schwangerschaft und die Schwangerschaftszahl auf die Brustdichte auswirkten. So wurde ein neuer Parameter bestehend aus diesen zwei Informationen definiert und in jeweilige Untergruppen eingeteilt (Nulligravidae; 1-2 Schwangerschaften: Alter bei 1. Schwangerschaft < 25 J., 25-29 J., ≥ 30 J.; ≥ 3 Schwangerschaften: Alter bei 1. Schwangerschaft < 25 J., ≥ 25 J.). Nach Adjustierung für diesen neuen Parameter sowie für die Hauptparameter ergab sich allerdings kein Hinweis auf einen Zusammenhang von Schwangerschaft und Brustdichte. Daraufhin wurden die Parameter "Alter bei erster Schwangerschaft" (*Alter 1. Ss*) und "Anzahl der Schwangerschaften" (*Anzahl Ss*) als jeweils eigenständige unabhängige Variablen geprüft (Tab. 53: *ACR-Modell 5b* im

Anhang). Hier zeigte sich lediglich ein Trend hin zu einer höheren Brustdichte mit höherem Alter bei der ersten Schwangerschaft, dieser war jedoch bei einer Gruppengröße von insgesamt 789 Teilnehmerinnen nicht signifikant (OR=0,937 und $p=0,087$ für ACR 1). Die Untersuchung eines Zusammenhanges von ACR und Alter bei der ersten Schwangerschaft, die zur Geburt eines lebenden Kindes geführt hatte, zeigte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	BMI	1,743	1,550	1,959	,000
	Alter	1,102	1,047	1,160	,000
	Post-/Prämenopausal	3,568	1,032	12,340	,044
	Vit. D	1,044	,995	1,095	,079
	Ovarektomie einseitig	2,060	,420	10,105	,373
	Ovarektomie beidseits	113373543,140	35083288,106	366372736,935	,000
	Ovarektomie nein
2	BMI	1,529	1,375	1,701	,000
	Alter	1,069	1,025	1,114	,002
	Post-/Prämenopausal	1,769	,721	4,337	,213
	Vit. D	1,039	1,003	1,076	,033
	Ovarektomie einseitig	,650	,158	2,679	,551
	Ovarektomie beidseits	110884770,197	53956621,528	227876244,164	,000
	Ovarektomie nein
3	BMI	1,256	1,132	1,393	,000
	Alter	1,046	1,005	1,089	,029
	Post-/Prämenopausal	1,003	,417	2,413	,995
	Vit. D	1,039	1,005	1,074	,026
	Ovarektomie einseitig	1,299	,339	4,976	,703
	Ovarektomie beidseits	73798189,361	73798189,361	73798189,361	.
	Ovarektomie nein

Tabelle 24: ACR-Modell 5a; abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Ovarektomie; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: Menarche, Hormoneinnahme jemals/aktuell, Hysterektomie. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,363 nach Nagelkerke.

Chronische Erkrankungen

In einem nächsten Schritt sollte geprüft werden, inwiefern chronische Erkrankungen häufiger mit einer bestimmten Brustdichte einhergehen. Dafür wurde für sämtliche erfragte Systemerkrankungen adjustiert. Zu diesen zählten Herz-Kreislauf- (N=180), Autoimmun- (N=30), neurogene (N=11), muskuloskelettale (N=66), Haut- (N=26), Schilddrüsen- (N=212), Atemwegs- (N=47) und Gastrointestinale Erkrankungen (N=20), sowie Allergien (N=59) und Diabetes mellitus Typ 2 (N=37). Sämtliche weitere Erkrankungen, die nicht eindeutig den erfragten Systemerkrankungen zugeordnet werden konnten, wurden unter sonstige Erkrankungen zusammengefasst. Zunächst wurde eine Analyse ohne Berücksichtigung der Hauptparameter durchgeführt. Da hier unter allen chronischen Erkrankungen lediglich Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie ein bekannter Diabetes mellitus Typ 2 eine Korrelation mit ACR aufwiesen, erfolgte eine weitere Analyse mit Adjustierung nur für diese 2 Parameter (Tab. 25).

Hierbei zeigte sich, dass Frauen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen um den Faktor 7,4 höhere Odds für eine geringe Brustdichte (ACR 1) haben verglichen mit Herzgesunden ($p < 0,001$). Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten ebenfalls tendenziell – jedoch nicht signifikant – niedrigere Brustdichten als Frauen ohne Diabetes (OR=5,663 und $p = 0,111$ für ACR 1).

Bei Einschluss von BMI als Confounder korrelieren Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur noch minimal mit niedriger Brustdichte. Berücksichtigt man zusätzlich das Alter, so war kein Zusammenhang mehr ersichtlich. Um den Einfluss von BMI und Alter auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen, erfolgte eine weitere logistische Regression, diesmal jedoch mit Festlegung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen als abhängige Variable und BMI und Alter als unabhängige Variablen (Tab. 54 im Anhang). Es ergab sich eine hohe Signifikanz für das Vorliegen der Erkrankung bei steigendem Alter und BMI.

In *ACR-Modell 6* wurde sowohl für verschiedene chronische Erkrankungen sowie für die vier Hauptparameter adjustiert (Tab. 26, ausführliche Tabelle: Tab. 55 im Anhang). Lediglich Erkrankungen der Schilddrüse gingen mit einer leicht signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer hohen Brustdichte einher (OR=0,515 und $p = 0,042$ für ACR 2). Alle übrigen Erkrankungen korrelieren nicht mit der Brustdichte.

ACR ^a		OR	95% KI		p
Untergrenze / Obergrenze					
1	H.-K.-Erkr	7,423	2,416	22,805	,000
	D.m. Typ 2	5,663	,670	47,840	,111
2	H.-K.-Erkr	6,620	2,369	18,504	,000
	D.m. Typ 2	2,508	,324	19,422	,379
3	H.-K.-Erkr	3,258	1,136	9,347	,028
	D.m. Typ 2	1,710	,208	14,040	,618

Tabelle 25: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2. a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,047 nach Nagelkerke.

ACR ^a		OR	95% KI		p
Untergrenze / Obergrenze					
1	BMI	1,789	1,587	2,017	,000
	Alter	1,107	1,052	1,164	,000
	Post-/Prämenopausal	3,408	1,033	11,244	,044
	Vit. D	1,045	,996	1,096	,071
	Schilddrüsenerkr.	,514	,228	1,159	,109
2	BMI	1,554	1,393	1,733	,000
	Alter	1,075	1,032	1,120	,000
	Post-/Prämenopausal	1,932	,830	4,499	,127
	Vit. D	1,042	1,007	1,079	,020
	Schilddrüsenerkr.	,519	,276	,976	,042
3	BMI	1,266	1,139	1,408	,000
	Alter	1,047	1,007	1,090	,021
	Post-/Prämenopausal	1,011	,443	2,311	,978
	Vit. D	1,040	1,006	1,075	,021
	Schilddrüsenerkr.	,679	,373	1,236	,205

Tabelle 26: ACR-Modell 6; Abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Schilddrüsenerkrankungen; nicht aufgelistete unabhängige Variablen: H-K-, AI-, Neurologische, Muskuläre, Dermatologische, Atemwegs-, GI-Erkrankungen, Allergien, D.m. Typ 2; a. Referenzkategorie: 4. Pseudo-R²=0,362 nach Nagelkerke.

Betrachtung der wichtigsten Confounder in einer Analyse

Ähnlich zu der finalen Analyse von 4.3.1, wurde auch hier in einer weiteren Analyse für alle unabhängigen Variablen, die eine deutliche Korrelation mit ACR aufwiesen, adjustiert (siehe dazu Tabelle 56 im Anhang). Zu den untersuchten Parametern gehörten BMI, Alter, Menopausenstatus, Vitamin-D-Spiegel, Rauchen, BIRADS-Kategorien, sowie Schilddrüsenerkrankungen. Aufgrund der teilweise sehr geringen Gruppengrößen erfolgte keine Adjustierung für Vitamin D-Präparateinnahme und Ovarrektomie.

Die Ergebnisse für die Hauptparameter entsprachen weitgehend den Resultaten aus ACR-Modell 1. Auch die Odds Ratios zwischen Rauchen beziehungsweise BIRADS und ACR stimmten weitgehend mit denen aus den Modellen 3c und 4 überein. Lediglich die p-Werte für die Assoziation zwischen Schilddrüsenerkrankungen und ACR waren höher als in Modell 6. Das Pseudo-R² nach Nadelkerke lag bei 0,373.

4 Diskussion

4.1 Wahl des Studienkollektivs

Ziel dieser Querschnittsstudie war die Prüfung der Hypothese eines inversen Zusammenhanges zwischen Vitamin-D-Serumspiegel und mammographischer Brustdichte, welche einen etablierten Risikofaktor für Brustkrebs darstellt.

Zu diesem Zweck wurden von Oktober 2009 bis Juni 2010 am Klinikum rechts der Isar der TU München 1104 Frauen rekrutiert, von denen 984 eine mammographische Brustdichtebestimmung sowie eine venöse Blutentnahme erhielten.

Da die hier vorliegende Studie sich vor allem mit dem Einfluss von Vitamin D auf das Brustkrebsrisiko durch dessen potentielle Einwirkung auf die Brustdichte befasste, wurden nicht nur Frauen, die im Rahmen des Screening-Programms eine Mammographie erhielten, rekrutiert, sondern auch Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs. Zu Letzteren zählten sowohl Frauen mit auffälligem klinischen oder bildgebenden Brustbefund als auch genetisch belastete Patientinnen. Die Wahl dieses selektierten Kollektivs diente unter anderem der Steigerung der statistischen Power zur Detektion eines Zusammenhanges zwischen Vitamin D und Brustdichte. Im Gegensatz dazu wurden in anderen Querschnittsstudien zu diesem Thema meist nur Frauen im Rahmen des Mammographie-Screenings rekrutiert (Brisson et al., 2007; Chai et al., 2010; Knight et al., 2006; Sprague et al., 2012). Es ist möglich, dass für diese Forschungsarbeiten zu wenig Risikopatienten erfasst wurden um eine Assoziation zwischen Vitamin D und Brustdichte zu sehen. Neuhouser et al. beschränkten sich dagegen nur auf Frauen mit vormals diagnostiziertem und therapiertem Brustkrebs und konnten möglicherweise durch die Wahl ihres Kollektivs ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D und mammographischer Dichte finden (2010). Zudem wurden in bisherigen Studien meist entweder prä- (Bertrand et al., 2015; Brisson et al., 2007; Chai et al., 2010) oder postmenopausale Frauen rekrutiert (Green et al., 2010; Neuhouser et al., 2010; Sprague et al., 2012). Die einzige der Autorin bekannte Studie, in der die Daten von prä- und postmenopausalen Frauen analysiert wurden, bestand aus lediglich 487 Probandinnen (Knight et al., 2006), jedoch war der Anteil der prämenopausalen Frauen hier sehr gering (N=133). Die Beschränkung auf den Menopausenstatus und zu kleine Gruppengrößen könnten ebenfalls zu einem Verlust der Power und damit auch zu sehr heterogenen Ergebnissen geführt haben.

Um daher statistische Tests mit hoher Aussagekraft durchführen zu können, entschieden wir uns für die Rekrutierung eines großen Kollektivs von über 1000 prä- und postmenopausalen Teilnehmerinnen – eine der größten Studiengruppen in Bayern bisher. Zudem beschränkten wir uns nicht nur auf Screening-Patientinnen, sondern nahmen speziell Probandinnen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs in unsere Datensammlung auf.

Die Gründe für die Wahl der jeweiligen in dieser Querschnittsstudie erhobenen Parameter und die statistischen Analyseverfahren werden in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben. Die Validität der einzelnen Testverfahren zur Bestimmung der Brustdichte und der Vitamin-D-Serumspiegel wurde bereits in Kapitel 2.2 diskutiert.

4.2 Statistische Analyseverfahren

4.2.1 Lineares Modell mit abhängiger Variable Vitamin D

Wahl des Regressionsverfahrens

Um zu prüfen, welche der erhobenen Parameter Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hatten, wurde ein lineares Regressionsmodell gewählt, in welchem der 25(OH)D-Spiegel als abhängige Variable definiert wurde. Ein derartiges Modell ist nur für metrische, vorzugsweise stetige, abhängige Variablen – wie etwa *Vitamin D* – geeignet und basiert auf der Annahme, dass die unabhängigen Variablen in linearem Zusammenhang mit der abhängigen Variable stehen. Die errechneten Koeffizienten geben an, welchen Effekt die Änderung der betrachteten unabhängigen Variable um eine Einheit auf den Erwartungswert der abhängigen Variable (hier Vitamin D) hatte. Auch diverse andere Studien, die sich mit den Einflussfaktoren von Vitamin D befassten, verwendeten derartige Analyseverfahren (Brisson et al., 2007; Shirazi et al., 2013; Sprague et al., 2012).

Wahl der unabhängigen Variablen

Bereits die Resultate von Brisson et al. zeigten eine hohe Assoziation von Vitamin D, Alter, BMI und dem Zeitpunkt der Blutabnahme nach linearer Regressionsanalyse (2007). Ebenso fanden Shirazi et al. einen deutlichen statistischen Zusammenhang zwischen Vitamin D, Zeitpunkt der Blutabnahme und Alter der Probandinnen (2013).

Auch die deskriptiven Auswertungen dieser Studie, wie sie in Kapitel 3.2.1 beschrieben wurden, zeigen jeweils eine starke Assoziation der Variablen Alter, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme mit dem 25(OH)D-Spiegel, weswegen in den darauffolgenden linearen Regressionsanalysen ein statistischer Zusammenhang dieser genannten Faktoren näher untersucht wurde. Wie erwartet, zeigten sowohl Unterschiede im BMI als auch unterschiedliche Blutabnahmezeitpunkte einen hochsignifikanten Effekt auf den Vitamin-D-Spiegel und wurden daher als sogenannte Hauptparameter festgelegt. Die zusätzliche Adjustierung für Menopausenstatus ergab, dass bei Konstanthalten der Parameter BMI und Blutabnahmezeitpunkt postmenopausale Frauen um 2,086 ng/ml höhere 25(OH)D-Spiegel als prämenopausale Frauen hatten ($p=0,007$). Nach zusätzlichem Einschluss der Variable Alter in die Analyse zeigte dieses keine Assoziation mit Vitamin D und der Wert des Bestimmtheitsmaßes R^2 blieb gleich. Aus diesem Grund wurde der Menopausenstatus an Stelle des Alters als dritter Hauptparameter gewählt.

Um letztendlich eine Aussage darüber treffen zu können, inwiefern die Brustdichte mit Veränderungen des Vitamin-D-Spiegels assoziiert ist, wurde ACR als vierter Hauptparameter festgelegt. Das lineare Regressionsmodell mit Adjustierung für die vier hier beschriebenen Hauptparameter (BMI, Jahreszeit, Menopausenstatus und ACR) wurden als *Vit. D-Modell 1* definiert.

Zusätzlich erfolgten weitere Regressionsanalysen, in denen neben den Hauptparametern für weitere Parameter adjustiert wurde, welche ebenfalls den Vitamin-D-Spiegel beeinflussen könnten (siehe *Vit. D-Modell 2-6*).

Die genaueren Gründe für die Wahl der Haupt- und Nebenparameter, sowie die Mechanismen,

durch welche diese Parameter auf den Vitamin-D-Haushalt einwirken können, werden in Kapitel 4.2 näher beschrieben.

4.2.2 *Multinomiales logistisches Modell mit abhängiger Variable ACR*

Wahl des Regressionsverfahrens

Auch für die Ermittlung der Einflussfaktoren der Brustdichte wurden diverse Regressionsanalysen durchgeführt. Obwohl in vielen Studien zum Einfluss von 25(OH)D auf die Brustdichte vornehmlich lineare Regressionsanalysen mit der prozentualen Brustdichte als abhängiger Variable erfolgten (Bertrand et al., 2015; Brisson et al., 2007; Green et al., 2010; Knight et al., 2006), war eine derartige Analyse mittels der hier vorliegenden Daten nicht möglich. Im Unterschied zu den obigen Studien wird in der Abteilung Mamma-Diagnostik des Klinikums rechts der Isar die Brustdichte nicht prozentual, sondern in die Kategorien 1 bis 4 nach ACR-Klassifikation eingeteilt. Die ACR-Kategorien entsprechen dabei den jeweiligen Quartilen der prozentualen Brustdichte. Da die ACR-Brustdichte anders als die prozentuale Brustdichte eine ordinale Variable ist, eignet sie sich nur bedingt für eine lineare Regressionsanalyse. Zur Modellierung der Verteilung einer solchen Variable ist dagegen eine logistische Regressionsanalyse sinnvoll, welche bereits in Kapitel 3.3.2 ausführlicher beschrieben wurde. Die Besonderheit der hier verwendeten multinomialen logistischen Regression ist, dass die abhängige Variable ein nominales oder ordinales Messniveau mit mehr als zwei Ausprägungen haben darf. Abgesehen von der als Referenz festgelegte Ausprägung wird dabei für jede einzelne Ausprägung ein eigenes Regressionsmodell erstellt.

Der Autorin ist lediglich eine Studie zur Bestimmung diverser Einflussfaktoren auf die Brustdichte bekannt, in der eine der ACR-Klassifikation ähnliche Einteilung der Brustdichte erfolgte (Masala et al., 2006). Auch hier wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt, mittels welcher sich unter anderem eine starke Assoziation von Brustdichte und Einflussfaktoren wie Menopausenstatus und BMI zeigte.

Wahl der unabhängigen Variablen

Den meisten Studien, die sich mit dem Einfluss von 25(OH)D auf die mammographische Dichte befassten, ist gemein, dass BMI und Alter nach multivariater Adjustierung deutlich negativ mit der prozentualen Brustdichte assoziiert waren (Bertrand et al., 2015; Knight et al., 2006; Neuhouser et al., 2010; Sprague et al., 2012).

Auch innerhalb der hier vorliegenden Querschnittsuntersuchung wurden derartige Korrelationen gefunden (wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben), die mittels logistischer Regressionsanalysen bestätigt werden konnten. Durch ihre hochsignifikante inverse Assoziation mit der Brustdichte, wurden die Parameter BMI und Alter daher als Hauptparameter festgelegt.

Da der Menopausenstatus ein starker Einflussfaktor für die Brustdichte ist – wie im folgenden Kapitel noch ausführlicher beschrieben wird – und auch in der hier erfolgten Analyse (Tab. 15) postmenopausale Frauen erwartungsgemäß eine deutlich reduzierte Brustdichte aufwiesen, wurde der Parameter Menopausenstatus als dritter Hauptparameter festgelegt.

Als vierter und letzter Hauptparameter wurde der Serum-Vitamin-D-Spiegel bestimmt, da dessen Einfluss auf die Brustdichte das Hauptaugenmerk dieser Studie ist. Die

Regressionsanalyse mit Adjustierung für diese vier Hauptparameter wurde als *ACR-Modell 1* definiert.

Des Weiteren erfolgten ähnlich wie bei den oben beschriebenen linearen Modellen mit Vitamin D als abhängige Variable diverse weitere Analysen, um zusätzliche „Nebenconfounder“ und deren Wirkung auf ACR zu untersuchen.

4.3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die unter Kapitel 3 beschriebenen Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen und Gründe für eventuelle Differenzen dargelegt. Zunächst erfolgt eine Betrachtung des Vitamin-D-Serumspiegels sowie der Faktoren, die sich auf den Vitamin-D-Haushalt auszuwirken scheinen. Anschließend werden Einflussfaktoren auf die Brustdichte diskutiert und in einem weiteren Schritt der Zusammenhang von Vitamin D und Brustdichte und dem damit verbundenen Brustkrebsrisiko untersucht.

4.3.1 Vitamin D

Definitionslücken eines optimalen Vitamin-D-Spiegels

Weltweit scheinen Wissenschaftler darin übereinzustimmen, dass ein 25(OH)D-Spiegel von weniger als 10 ng/ml unzulänglich ist. Dennoch gibt es gegenwärtig keine geltende Standarddefinition für einen optimalen Vitamin-D-Spiegel (Spiro & Buttriss, 2014). Dies hat zur Folge, dass aufgrund der meist länderspezifischen Definitionen von Vitamin-D-„Defizit“, „Insuffizienz“ und „Optimum“ ein angemessener Vergleich der jeweiligen erhobenen Prävalenzen oft unmöglich ist (Thacher & Clarke, 2011).

Ende 2010 hat das Institut für Klinische Chemie am Klinikum rechts der Isar den bis dahin gültigen Mindestwert eines normalen Vitamin-D-Spiegels von 20 ng/ml auf 30 ng/ml angehoben, nachdem evidenzbasierte Daten gezeigt hatten, dass eine suffiziente Versorgung mit Vitamin D erst ab diesem neuen Cut-off-Wert erreicht werden kann. Die Ergebnisse von Bischoff-Ferrari (2009) machen deutlich, dass 25(OH)D-Serumwerte unter 30 ng/ml mit einem reaktiven Anstieg des Parathormonspiegels einhergehen und damit zu vermehrtem Knochenabbau führen können. Somit sind Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml nicht mehr als physiologisch ausreichend anzusehen und gelten vielmehr als insuffizient.

Es ist jedoch zu beachten, dass sämtliche offizielle Einteilungen des Vitamin-D-Spiegels immer im Hinblick auf mögliche Folgen für das Skelettsystem erfolgt waren. Inwiefern die Definitionen aber auch für die Prävention von Krebs oder anderen möglicherweise durch Vitamin-D-beeinflussten Krankheiten gelten, ist bislang ungewiss und wird aktuell sehr kontrovers diskutiert (Spiro & Buttriss, 2014).

Serumwerte im Studienkollektiv

Wie im Rahmen dieser Studie wurde auch bereits in einigen anderen Arbeiten die Verteilung der Vitamin-D-Serumwerte und ihre Assoziation mit gesundheitsassoziierten Parametern untersucht. 2008 veröffentlichten Hintzpete et al. die Ergebnisse einer großen epidemiologischen Studie zu Vitamin-D-Status und dessen möglicher Auswirkung auf die Gesundheit von mehr als vier Tausend rekrutierten deutschen Erwachsenen. Die 2267

untersuchten Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren hatten dabei einen 25-OH-Vitamin-D-Median von 17,88 ng/ml. Erniedrigte Vitamin-D-Spiegel (<20 ng/ml) fanden sich bei 58 Prozent und Werte unter 10 ng/ml bei 17 Prozent aller Teilnehmerinnen.

Die 984 Probandinnen der Querschnittsstudie, auf deren Daten diese Dissertation beruht, hatten einen Vitamin-D-Median von 16,0ng/ml, wobei 66 Prozent der Probandinnen erniedrigte 25(OH)D-Werte (<20 ng/ml) aufwiesen. Werte von mindestens 20 ng/ml erreichte somit nur ein Drittel aller teilnehmenden Frauen. Ähnlich wie in der oben genannten Studie wiesen 14,2 Prozent der Frauen einen schweren Vitamin-D-Mangel auf (<10 ng/ml). Eine physiologisch ausreichende Vitamin-D-Versorgung (≥ 30 ng/ml) fand sich bei lediglich 5,8% der Frauen zum Zeitpunkt der Blutabnahme.

Die hier vorliegende Studie des Klinikums rechts der Isar war im Vergleich zu der Studie von Hintzpeter et al. keine epidemiologische, bevölkerungsbasierte Studie ist, sondern untersuchte ein Kollektiv von Frauen, die aus verschiedenen Gründen eine Mammographie erhielten.

Verglichen mit dieser Querschnittsstudie berichteten andere europäische Studien von höheren Vitamin-D-Mittelwerten und einem geringeren relativen Anteil von Probanden mit Vitamin-D-Mangel (Burnand et al., 1992; Chapuy et al., 1997; Frost et al., 2010; Kudlacek et al., 2003; Lamberg-Allardt et al., 2001; MacFarlane et al., 2004; Mattila et al., 2007; C. Meyer, 2004; H. E. Meyer et al., 2004). Die Studienbedingungen mit ihren jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien variierten jedoch teilweise erheblich. Zu den Faktoren, die einen Vergleich mit diesen Studien schwierig machen, zählen unter anderem der Einschluss von Männern in der Analyse, eine andere Sonneneinstrahlung – entweder durch die geographische Lage der Rekrutierungsorte oder durch die Wahl des Rekrutierungszeitraums hervorgerufen, andere Lebens- und Essgewohnheiten, sowie eventuelle Vitamin-D-Zusätze in Lebensmitteln beispielsweise in Finnland.

Vielen der Studien gemein war jedoch die Feststellung, dass die Prävalenz des 25(OH)D-Defizites in der Allgemeinbevölkerung weit aus größer ist als meist angenommen wird (MacFarlane et al., 2004).

Interaktionen und Einflussfaktoren auf Vitamin D

Saisonale Schwankungen

Während der Wintermonate ist in Deutschland sowie in vielen anderen Ländern mittlerer Breitenlage selbst zur Mittagszeit der Einfallswinkel der Sonnenstrahlen so flach, dass eine kaum nennenswerte Vitamin-D-Synthese stattfindet (Stingl, 2009). Werden in den Sommermonaten nicht genügend Vitamin-D-Reserven aufgebaut und in den Folgemonaten keine Änderungen in der Ernährung vorgenommen, kann der 25(OH)D-Spiegel im Winter nicht suffizient hochgehalten werden. Demzufolge ist während der Sommermonate ein deutlich höherer Serumvitamin-D-Spiegel als im Winter zu erwarten.

Im Einklang mit vielen anderen regionalen Querschnittsstudien (Rapuri et al., 2002; Woitge et al., 1998) zeigte auch die Analyse von Hintzpeter et al. (2008) erhebliche saisonale Unterschiede des Serum-25(OH)D-Spiegels mit Höchstwerten im Juni (Median=56.6

nmol/l \pm 22,7 ng/ml) und niedrigsten Werten im März (33.2 nmol/l = 13,3 ng/ml). Außerdem wiesen die Wintermonate die größte Variationsbreite auf, die Sommermonate dagegen die geringste. Bei der Datenanalyse dieser Querschnittstudie fand sich der niedrigste durchschnittliche Vitamin-D-Serumspiegel ebenfalls im März (Mittelwert 14,65 ng/ml) und die höchsten Mittelwerte waren im Oktober und November zu verzeichnen (20,36 und 20,78 ng/ml). Im Monat Juni war der Durchschnitt zwar mit 17,69 ng/ml niedriger als erwartet, was aber an der kleinen Stichprobe mit 42 Probandinnen und einem daraus resultierendem hohen 95%-Konfidenzintervall liegen könnte. Da die Rekrutierung lediglich in den Monaten Oktober bis Juni 2010 erfolgte, kann keine Aussage zur Höhe des Vitamin-D-Spiegels während der Sommermonate gemacht werden. Die obige Vermutung einer saisonbedingten Veränderung des Serumspiegels konnte jedoch für den Zeitraum der Rekrutierung bestätigt werden.

Veränderungen im Alter

In einer 2008 veröffentlichten Studie von Scragg und Camargo wurden retrospektiv Vitamin-D-Spiegel von über 15 Tausend erwachsenen US-Amerikanern verglichen. Dabei zeigte sich eine deutliche Abnahme des mittleren Vitamin-D-Spiegels mit steigendem Alter (20-39 J.: 31,6ng/ml; 40-59 J.: 29,2ng/ml; \geq 60 J.: 27,2ng/ml). Der relative Anteil der Personen mit viel sportlicher Aktivität im Freien sank ebenfalls im Alter. Verglich man jedoch die jeweiligen mittleren Vitamin-D-Spiegel bei häufiger und seltener Aktivität im Freien miteinander, so war der absolute Unterschied innerhalb der jüngsten und ältesten Altersgruppe annähernd gleich groß. Eine Aktivitätssteigerung schien somit unabhängig vom Alter der Personen mit einer Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels einherzugehen. Personen ab 60 Jahren, die fast täglich draußen aktiv waren, wiesen ähnliche Vitamin-D-Werte auf wie junge Leute im Allgemeinen (30,8 vs. 31,6 ng/ml). Daraus ließ sich folgern, dass ein häufiger Aufenthalt im Freien auch im höheren Alter noch eine ausreichende Syntheseleistung der Haut zu gewährleisten. Die allgemein mit steigendem Alter beobachtete Abnahme des Vitamin-D-Spiegels könnte daher nicht nur durch die sinkende epidermale Kapazität für die Prävitamin-D-Photosynthese (MacLaughlin & Holick, 1985), sondern auch durch die verminderte Sonnenexposition der Haut erklärt werden.

Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie bestätigen diese Vermutung jedoch nicht. So zeigte sich sogar ein Anstieg der Vitamin-D-Serumspiegel im Alter mit einem Maximum von 18,39 ng/ml bei 60-69-jährigen Probandinnen. Erst jenseits dieses Alters fiel der Serumspiegel ab (16,89 ng/ml ab 70 J.). Auffallend war zudem, dass der Anteil der Frauen, die angaben, kaum draußen zu sein, im Alter zunahm. Im Einklang mit der oben genannten Studie war der jeweilige absolute Unterschied des Vitamin-D-Spiegels bei häufigem im Vergleich zu seltenem Aufenthalt im Freien etwa gleich hoch in allen Altersgruppen (5-6ng/ml). Frauen ab 60, die sich häufig im Freien aufhielten, hatten höhere Vitamin-D-Spiegel als alle jungen Frauen unter 40 Jahren (Differenz: 4,5 ng/ml). In der Regressionsanalyse zu *Vit. D-Modell 3* (Tab. 11) ergab sich eine hochsignifikant positive Assoziation des Faktors *Aufenthalt im Freien* mit dem Serum-Vitamin-D-Spiegel. Da jedoch die Hauptparameter einschließlich des Faktors *Alter* in *Vit. D-Modell 3* weiterhin relativ ähnliche Regressionskoeffizienten wie in *Vit. D-Modell 1* aufwiesen, schienen sie nicht mit den in der Adjustierung zusätzlich berücksichtigten Faktoren, wie dem Aufenthalt

im Freien, zusammenzuhängen. Somit lässt sich der Vitamin-D-Anstieg im Alter vermutlich nicht durch einen vermehrten Aufenthalt im Freien erklären.

Bezüglich der Differenzen der Ergebnisse von Stragg und Camargo und der hier vorliegenden Studie sei zu erwähnen, dass hier hauptsächlich Frauen mittleren Alters rekrutiert wurden und die einzelnen Untergruppen teilweise sehr klein und daher nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung waren. Zudem wurden die Frauen nach Ihrer eigenen subjektivem Einschätzung den jeweiligen Gruppen *Seltener*, *Gelegentlicher* und *Häufiger Aufenthalt im Freien* eingeteilt, wodurch keine Aussage über die tatsächliche Stundenanzahl, die Zeit und Menge an direkter Sonneneinwirkung auf die Haut in den Wochen vor Studienteilnahme, Kleidungsstil, Hautpigmentierung sowie über kürzlich erfolgte Reisen in sonnige Gegenden möglich ist. Ein weiterer Unterschied ist, dass keine Aussage zum Anteil der sportlichen Aktivität am Aufenthalt im Freien gemacht werden konnte, da nach beiden Faktoren getrennt und nicht nach ihrem Zusammenhang gefragt wurde. Dies geschah deswegen, weil Sport auch eine eigenständige Wirkung auf den Vitamin-D-Haushalt zu haben scheint – durch gesteigerte Lipolyse mit folglich Reduktion des Körperfettanteils (Al-Othman et al., 2012; Brock et al., 2007; Kavadar et al., 2015) – und diese Wirkung nicht durch den Aufenthalt im Freien verschleiert werden sollte. Nur eine separate Betrachtung von Sport und Sonnenaufenthalt könnte somit näheren Aufschluss über eine eigene Wirkung von Sport geben.

Auch ein reduzierter Verbrauch von Sonnenschutzmitteln im Alter könnte mit einem gesteigerten Vitamin-D-Spiegel assoziiert sein. So ging bereits aus der Studie von Matsuoka et al. (1987) hervor, dass bereits die Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit Lichtschutzfaktor 8 die endogene Synthese von Vitamin D um 95% reduziert. In unserer Studie gaben 30,6 Prozent der unter 40-Jährigen und 52,9 Prozent der Frauen ab 70 Jahren an, selten oder nie Sonnenschutz zu benutzen, was im Einklang mit obiger Vermutung eines erhöhten Vitamin-D-Spiegels durch reduzierten Sonnenschutz stehen würde. Auch hatten Frauen, die sich selten im Freien aufhielten, einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Spiegel bei zunehmender Verwendung von Sonnenschutzmitteln. Da jedoch die einzelnen Stichproben teilweise sehr klein waren und Informationen zu genauerer Dosis und Art des Sonnenschutzes fehlten, ist nur eine sehr eingeschränkte Aussage zur Assoziation von Sonnenschutz und Vitamin-D-Spiegel möglich.

BMI

Es wird vermutet, dass adipöse Frauen der Sonne gegenüber weniger Haut exponieren und häufiger Aktivitäten im Freien meiden (Vanlint, 2013) beziehungsweise durch ihre eingeschränkte körperliche Mobilität dazu nicht im gleichen Masse in der Lage sind wie Normalgewichtige (Compston et al., 1981), wodurch weniger UV-bedingte Vitamin-D-Synthese stattfindet.

Zudem wird Vitamin D im Fettgewebe gespeichert. Ein erhöhter BMI mit erhöhtem Körperfettanteil könnte somit den Vitamin-D-Gehalt im Serum erniedrigen (Park et al., 2013) und für die inverse Korrelation von Vitamin-D-Spiegel und BMI mitverantwortlich sein.

Auch ein genetischer Zusammenhang wird diskutiert. So veröffentlichte 2013 ein internationales Team von Wissenschaftlern um Vimalaswaran die Ergebnisse einer genetischen Datenanalyse von 42.024 Probanden aus insgesamt 21 europäischen und US-amerikanischen Kohortenstudien. Bei diesen Teilnehmern wurden unter anderem zwölf DNA-Varianten – sogenannte Single-nukleotid Polymorphismen (SNPs) – betrachtet, welche mit erhöhtem BMI einhergehen. Zudem wurden vier SNPs untersucht, welche Einfluss auf den 25(OH)D-Spiegel haben. Es zeigte sich, dass Vitamin-D-Mangel gehäuft bei Personen mit Übergewichtsspezifischen Gen-Varianten auftrat: Für jeden Anstieg des BMI um 1 kg/m^2 lag der 25(OH)D-Spiegel im Blut um 1,15 Prozent niedriger ($p=6.52 \times 10^{-27}$).

Der Einfluss von Vitamin D auf den BMI wird ebenfalls diskutiert. Wie bereits unter 2.2.3 *Funktionen* erwähnt, kann eine reduzierte Bereitstellung von Vitamin D zu einem Calciummangel führen. Dieser bewirkt wiederum eine um bis zu 500 Prozent gesteigerte Produktion des Enzyms Synthase. Da die Synthase für den Aufbau von Fettsäuren verantwortlich ist, kommt es folglich zu mehr Fetteinlagerung und damit langfristig auch zu einer Erhöhung des BMI (Huff, 2010).

Daten von Hintzpeter et al. (2008) zeigen, dass sowohl Frauen mit sehr hohem als auch Frauen mit niedrigem BMI sehr niedrige Vitamin-D-Werte aufwiesen. Präadipöse Frauen mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 hatten den höchsten Serumspiegel. Andere klinische oder bevölkerungsbasierte Studien konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Adipositas und niedrigem Vitamin-D-Spiegel finden (Jacques et al., 1997; Snijder et al., 2006; Wortsman et al., 2000), jedoch korrelierten – soweit dem Autor bekannt – in lediglich einer weiteren Studie (Hirani & Primatesa, 2005) auch BMI-Werte $<25 \text{ kg/m}^2$ mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln. Als Grund für den Zusammenhang von niedrigem BMI und geringem Vitamin-D-Spiegel wird angenommen, dass sich auch sehr schlanke Frauen seltener draußen aufhalten und häufiger bedeckende Kleidung tragen. Zudem nehmen sie eventuell weniger Vitamin D durch inadäquate Ernährung auf (Hintzpeter et al., 2008).

Unsere Auswertungen aus Kapitel 3.2.1 sprachen ebenfalls einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang, wobei der geringe Vitamin-D-Spiegel der lediglich 16 untergewichtigen Frauen ein sehr breites Konfidenzintervall aufwies (siehe Abbildung 12). Normalgewichtige Frauen ($18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) hatten im Durchschnitt den höchsten 25(OH)D-Spiegel. In der Regressionsanalyse mit 25(OH)D als abhängige Variable und BMI als Prädiktor zeigte sich eine hochsignifikante inverse Korrelation von BMI und Vitamin-D-Spiegel (Tab. 9).

Da Sport negativ mit dem BMI korreliert (Hemmingsson & Ekelund, 2007; Yoshioka et al., 2005), würde sich damit auch erklären, warum Probandinnen dieser Querschnittstudie, die häufig sportlich aktiv waren, höhere Vitamin-D-Spiegel und gleichzeitig niedrigere BMI-Werte aufwiesen, als Probandinnen, die selten oder nie Sport betrieben (siehe Abbildung 14).

Serumparameter

Wie bereits anfangs erwähnt, ist durch den Einfluss von Vitamin D auf den Calcium- und Phosphathaushalt eine positive Korrelation mit diesen Parametern zu erwarten (Dusso et al., 2005; Hollis, 2005). Dies konnte auch in unseren Analysen bestätigt werden (Tab. 10: *Vit. D-Modell 2*).

Neben Calcium und Phosphat könnte Kreatinin ebenso mit Vitamin D assoziiert sein. So kommt es im Falle einer Niereninsuffizienz nicht nur zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate, sondern auch zu einer verminderten Transformation von Calcidiol zu Calcitriol mit folglichem Aufstau von 25(OH)D (Vieth et al., 2003). Ein höherer Vitamin-D-Spiegel durch eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie sie vor allem im Alter vermehrt auftritt, wäre damit ein weiterer Ansatz für die Erklärung der positiven Korrelation von 25(OH)D-Spiegel und dem Alter der Probandinnen. Im vorliegenden Kollektiv bestand jedoch keine statistische Korrelation zwischen Kreatinin und Vitamin D, wie in *Vit. D-Modell 2* (Tab. 10) ersichtlich ist.

Nahrung und Nahrungsergänzungsmittel

Ähnlich wie in dieser Querschnittsstudie wurde bereits in anderen Studien untersucht, inwiefern Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel zum Vitamin-D-Haushalt beitragen. In der oben erwähnten Analyse von Hintzpeter et al. (2008) ergab sich, dass unter allen weiblichen Probanden 3,8 Prozent Vitamin-D-Präparate und 19,3 Prozent Calcium-Präparate einnahmen. Die Einnahme unterschied sich nicht bezüglich des Alters der Frauen, jedoch erfolgte sie im Sommer seltener als im Winter.

Insgesamt verwendeten zwar deutlich mehr Frauen dieser Querschnittsstudie verglichen mit der Studie von Hintzpeter et al. Vitamin-D-Präparate (9,4%), jedoch war die Quote unter den prämenopausalen Frauen mit 2,8 Prozent deutlich niedriger als postmenopausal (14,4%). 12,7 Prozent der Teilnehmerinnen, die eine Angabe zur Calciumpräparaten machten, nahmen diese regelmäßig ein, aber auch hier gab es starke prozentuale Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen (3,4% vs. 19,8%), bei sehr kleinen Gruppengrößen ($N=13$ prä- und $N=100$ postmenopausal).

Das Team von Andersen berichtete 2005, dass Vitamin-D-Präparate signifikanten Einfluss auf den Vitamin-D-Serumspiegel bei Frauen in Nordeuropa hätten.

Die Ergebnisse dieser Dissertation sprechen ebenfalls für eine Assoziation von Vitamin-D-Substitution und 25(OH)D-Spiegel: Bei regelmäßige Präparateinnahme lag der Vitamin-D-Spiegel um durchschnittlich 40% höher als ohne jegliche Präparateinnahme (Tab. 7).

Auch eine regelmäßige Calcium-Präparateinnahme korrelierte mit einem stark erhöhten 25(OH)D-Spiegel, was an der häufigen Verwendung von Kombinationspräparaten (Calcium & Vit. D) liegen dürfte. Entsprechend zeigte sich nach Adjustierung für Vitamin-D-Präparate keine Assoziation mehr zwischen Calcium-Präparaten und 25(OH)D (Tab. 11).

Eine kürzlich veröffentlichte deutsche Querschnittsstudie kam zu dem Schluss, dass die Vitamin-D-Aufnahme durch Nahrungsmittel ganz im Gegensatz zu Vitamin-D-Präparaten keinen Einfluss auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zu haben scheint (Jungert & Neuhäuser-Berthold, 2013).

Die Ergebnisse der Datenanalyse dieser Dissertation sprechen ebenfalls nicht für einen Zusammenhang von Vitamin-D-haltigen Nahrungsmitteln und Vitamin-D-Spiegel. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Aufnahme durch Nahrungsmittel wie Fisch und Milchprodukte, in denen Vitamin D natürlich vorkommt, viel zu gering ist, als dass sie einen Effekt auf den Serumspiegel hätte (Vieth, 1999). Auch spielen Nahrungsmittel im Vitamin-D-Haushalt

möglicherweise eine eher untergeordnete Rolle, da die kutane Synthese mit einem Anteil von bis zu 90 Prozent der Hauptlieferant des Vitamin D ist (Holick, 2007; Sunshine-Vitamin-Alliance, 2007).

Ganz anders scheint es in Ländern zu sein, in denen Nahrungsmittel wie Milchprodukte und Cerealien mit Vitamin D fortifiziert werden. So wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit von O'Donnell et al. (2008) die Ergebnisse von neun randomisierten, kontrollierten kanadischen und US-amerikanischen Studien verglichen, die sich mit der Auswirkung von Vitamin-D-Zusätzen in Lebensmitteln auf den 25(OH)D-Serumspiegel beschäftigten. Acht der neun Arbeiten zeigten dabei eine signifikant positive Wirkung mit um 5,8 bis 13,8 ng/ml höheren 25(OH)D-Werten bei Konsum von fortifizierten Produkten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Nahrungsmittel mit Vitamin-D-Zusätzen konsumierte. Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich in einer Studie aus Dänemark nach Betrachtung der Auswirkung von Vitamin-D-Zusätzen in Milch und Brot (Madsen et al., 2013).

Alkohol

Es ist bekannt, dass regelmäßiger Alkoholkonsum zu Mangelerscheinungen verschiedener fettlöslicher Vitamine führen kann (Laitinen & Valimaki, 1991; Sampson, 1997). Die Erklärung hierfür ist, dass Alkohol die Zellmembranen der Darmwand schädigt und somit Vitamine, einschließlich Cholecalciferol, nur vermindert aus dem Darm resorbiert werden können. Des Weiteren hemmt Alkohol in der Leber die Umwandlung von Cholecalciferol zu 25(OH)D und soll somit eine Senkung des 25(OH)D-Spiegels bewirken (Sampson, 1997). Einige Studien konnten einen derartigen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen und fanden teilweise sogar statistisch signifikant höhere 25(OH)D-Konzentrationen bei höherer Alkoholaufnahme (Jacques et al., 1997; K. Lee, 2012; McCullough et al., 2010).

Die Regressionsanalyse zu *Vit. D-Modell 3* (Tab. 11) ergab signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel bei Alkoholabstinenz. Ein Erklärungsansatz für einen derartigen positiven Zusammenhang zwischen Alkohol und Vitamin D wäre, dass es alkoholbedingt zu einer gestörten Umwandlung von Calcidi- zu Calcitriol kommt und diese Störung von größerem Ausmaß als die oben beschriebene verminderte Umwandlung von Cholecalciferol zu 25(OH)D ist (McCullough et al., 2010).

Rauchen

Eine aktuelle Studie mit 181 männlichen Probanden zwischen 20 und 50 Jahren zeigte eine stark signifikante inverse Korrelation von 25(OH)D und Rauchen (Kassi et al., 2014). So war der Vitamin-D-Serumspiegel um 4,3 ng/ml geringer bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, wobei die Differenz bei Männern im Alter von 40 bis 50 Jahren auf durchschnittlich 9,2 ng/ml anstieg. Auch eine weitere Datenanalyse mit 5714 Probanden, darunter 53% Frauen, ergab, dass Raucher deutlich erniedrigte Vitamin-D-Werte hatten als Nichtraucher (Jaaskelainen et al., 2013).

Als möglicher Grund für eine inverse Assoziation von Rauchen und Vitamin-D-Spiegel wird der oft ungesündere Lebensstil von Rauchern, einschließlich weniger sportlicher Aktivität, vermehrtem Alkoholkonsum und schlechterer Ernährung, sowie seltenerem Aufenthalt im

Freien diskutiert (Jaaskelainen et al., 2013). All diese Eigenschaften könnten mit einer geringeren Vitamin-D-Synthese und -Aufnahme einhergehen. Zudem wird auch ein direkter kausaler Zusammenhang von Rauchen und Vitamin D vermutet: Achoraia et al. (2010) zeigten, dass Stoffwechsellipide von Naphthalen (ein Abbauprodukt im Zigarettenrauch) wie zum Beispiel Tetralin die Aktivität von CYP27A1 inhibieren. CYP27A1 hat – ähnlich wie das Enzym CYP2R1 – die Aufgabe, Vitamin D zu 25(OH)D zu hydroxylieren. Die Inhaltsstoffe der Zigarette könnten somit durch ihr Eingreifen in den Vitamin-D-Stoffwechsel zu einer Erniedrigung des 25(OH)D-Serumspiegels führen.

Die Regressionsanalyse aus *Vit. D-Modell 3* zeigte bei regelmäßigen Raucherinnen tendenziell niedrigere Vitamin-D-Werte als bei Gelegenheitsrauchern. Vergleich man dagegen Raucherinnen allgemein (gelegentlich oder regelmäßig) mit Nichtraucherinnen, so zeigte sich hier kein Unterschied.

Fertilität

Halloran und DeLuca zeigten 1980 in einer Tierstudie, dass ein starker Vitamin-D-Mangel bei weiblichen Ratten mit deutlicher Fertilitätsminderung einherging. Auch beim Menschen könnte Vitamin D bei der Entstehung, sowie bei der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft von Bedeutung sein. So geht aus einer aktuellen Studie von Liu und Hewison (2012) hervor, dass Vitamin D bei der Nidation der Blastozyste in die Gebärmutter-schleimhaut möglicherweise eine wichtige Rolle als Immunregulator spielt. Zudem würde eine durch hohe Vitamin-D-Serumspiegel begünstigte, gesteigerte Calciumaufnahme dem hohen Anspruch des Fetus an Calcium entgegenkommen und somit ebenfalls förderlich für die Schwangerschaft sein. Entsprechend könnte ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel mit weniger Schwangerschaften beziehungsweise vermehrten pränatalen Problemen assoziiert sein. Tatsächlich schien eine Vitamin-D-Insuffizienz mit höheren Fehlgeburtsraten im ersten Trimester assoziiert zu sein (L. B. Andersen et al., 2015). Auch fand man, dass ein niedriger 25(OH)D-Spiegel das vermehrte Auftreten von geburtshilflichen Komplikationen wie etwa Präeklampsie (Bodnar et al., 2007), bakterieller Vaginose und damit verbundenen Frühgeburten (Bodnar et al., 2009), Gestationsdiabetes (Maghbooli et al., 2008) und SGA- ("small for gestational age") Geburten (Bodnar & Simhan, 2010) begünstigt.

Da die Studie, auf der diese Dissertation beruht, eine reine Querschnittstudie ist und somit lediglich den Vitamin-D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Rekrutierung, nicht jedoch zur Zeit der jeweiligen Schwangerschaften, widerspiegelt, kann keine direkte Aussage auf einen möglichen Zusammenhang von niedrigem 25(OH)D-Spiegel und vermehrten Schwangerschaftskomplikationen gemacht werden. Die Betrachtung von früheren Schwangerschaften, die nicht zu einem lebenden Kind führten, schien zumindest nicht mit dem Vitamin-D-Spiegel zum Zeitpunkt der Rekrutierung assoziiert zu sein. Auffallend war jedoch, dass eine hochsignifikant inverse Korrelation von 25(OH)D-Konzentration mit dem Alter bei erster Schwangerschaft bestand (Tab. 13: *Vit. D-Modell 5*). Soweit der Autorin bekannt, sind die Ursachen für einen derartigen Zusammenhang bislang unbekannt, jedoch wird die Assoziation von Vitamin D und

Schwangerschaft derzeit zunehmend untersucht (Harvey et al., 2014; Thorne-Lyman & Fawzi, 2012).

Menopause

Es besteht die Annahme, dass Östrogen unter anderem für die Aktivierung von Vitamin D mitverantwortlich ist (Buchanan et al., 1986) und daher die niedrigeren Östrogenspiegel während der Postmenopause einen Vitamin-D-Mangel begünstigen könnten (LeBlanc et al., 2014).

In der hier betrachteten Studie ließ sich bei der Ermittlung der Hauptparameter für die Analyse mit Vitamin D als abhängige Variable ein interessanter Effekt beobachten. Adjustierte man für die Faktoren ACR, Alter und BMI, so korrelierten Alter signifikant positiv und BMI invers mit dem Vitamin-D-Serumspiegel. Berücksichtigte man den Menopausenstatus der Probandinnen ebenfalls in der Analyse, so gingen ein niedrigerer BMI als auch die Postmenopause mit signifikant höheren Vitamin-D-Werten einher, das Alter schien jedoch nicht mehr mit 25(OH)D assoziiert zu sein. Diese Beobachtung führt zu der Vermutung, dass die Veränderung des Vitamin-D-Spiegels stark von der Menopause und der damit verbundenen Hormonumstellung abhängig war und somit nur indirekt im Alter reflektiert wurde.

Um dieser Vermutung auf den Grund zu gehen, wurde daher untersucht, inwiefern der Vitamin-D-Spiegel prämenopausaler Frauen von deren Alter abhängig ist und ob ein Fortschreiten der Postmenopause ebenfalls mit Änderungen von 25(OH)D einhergeht. Dabei zeigte sich, dass ältere prämenopausale Frauen ähnliche Vitamin-D-Spiegel aufwiesen wie jüngere prämenopausale Frauen. Postmenopausal war der 25(OH)D-Spiegel jedoch umso höher, je länger sich die Probandinnen bereits in der Postmenopause befanden. Erst bei 20 Jahren oder mehr nach der Menopause schien der Vitamin-D-Spiegel wieder zu sinken, der Unterschied war jedoch hier bei kleiner Gruppengröße nicht mehr signifikant. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass die Steigerung des Vitamin-D-Spiegels nicht abrupt durch die Menopause hervorgerufen wird, sondern ein längerer Prozess ist, der möglicherweise durch die bis zu zehn Jahre dauernde Umstellung der weiblichen Hormone perimenopausal beeinflusst wird.

Die Ergebnisse dieser Studie unterschieden sich somit stark von der obigen Hypothese einer 25(OH)D-Werterniedrigung durch postmenopausalen Östrogen-Mangel.

Eine Antwort auf die Diskrepanz könnte in der Anwendung einer Hormonpräparaten bei Wechseljahresbeschwerden liegen. Bezog man dieses Charakteristikum mit in die Regressionsanalyse mit ein (*Vit. D-Modell 4*, Tab. 12), so hatten Frauen mit bereits erfolgter Hormonersatztherapie tendenziell höhere Vitamin-D-Werte als Frauen, die bisher nie Hormonpräparate eingenommen hatten. Gleichzeitig war der Unterschied im Vitamin-D-Serumwert zwischen post- und prämenopausalen Frauen nicht mehr signifikant. Dies deutet darauf hin, dass der scheinbar menopausalbedingte Anstieg des Vitamin-D-Spiegels zum Teil durch eine häufigere Hormoneinnahme während der Peri- und Postmenopause hervorgerufen worden sein könnte. Es ist jedoch zu beachten, dass hier lediglich der Vitamin-D-Spiegel zum Zeitpunkt der Studienteilnahme untersucht wurde und nicht der Spiegel zur Zeit der Hormontherapie. Die positive Korrelation von Hormonersatztherapie und Vitamin D würde

dennoch im Einklang mit oben beschriebenen Beobachtungen von Buchanan et al. und LeBlanc et al. stehen. Eine ähnliche Assoziation wurde bereits 1998 in einer Studie von Heikkinen et al. beschreiben, in welcher nach einjähriger Hormonersatztherapie deutlich höhere Calcitriolspiegel zu verzeichnen waren als vor der Therapie.

Die postmenopausale Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels könnte auf Änderungen des Lebensstils wie etwa häufigerem Aufenthalt im Freien nach Renteneintritt, andere Ernährungsgewohnheiten oder vermehrte Einnahme von Vitamin-D-Präparaten zur Osteoporoseprophylaxe zurückzuführen sein. Nach Adjustierung für diese Faktoren (siehe Tab. 11: *Vit. D-Modell 3*) ergab sich allerdings eine zu *Vit. D-Modell 1* sehr ähnliche Korrelation von Menopausenstatus und Vitamin D und ließ damit deren Auswirkung auf das Zusammenspiel von Menopause und Vitamin-D-Spiegel als eher geringfügig erscheinen.

Die Analysen sprechen somit tatsächlich für eine Interaktion von weiblichen Hormonen und Vitamin D.

Chronische Erkrankungen

Der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem erhöhten Risiko für verschiedene chronische Erkrankungen ist derzeit das Thema vieler großer Studien und der Anteil an Publikationen dazu scheint weiter anzusteigen (Imtiaz et al., 2012). Seine Rolle als Immunmodulator sowie seine zahlreichen Interaktionen im Körper scheinen Vitamin D den Status als „Allheilmittel“ zu geben (Peterlik, 2012). So lassen die Ergebnisse diverser Beobachtungs- und randomisierter Studien eine durch Vitamin D bedingte Reduktion von Allergien (Reinholz et al., 2012) und Autoimmunerkrankungen (Agmon-Levin et al., 2013) vermuten. Zudem scheint Vitamin D gesundheitsfördernd auf das Herzkreislaufsystem (Ciccione et al., 2015), den Gastrointestinaltrakt (Pappa et al., 2008) und das muskulo-skeletale System (Plaza & Lamson, 2005) zu wirken. Auch ein inverser Zusammenhang mit neurologischen (Thouvenot & Camu, 2013) sowie Atemwegs- (Hughes & Norton, 2009), Haut- (Kira et al., 2003) und Schilddrüsenerkrankungen (Mackawy et al., 2013) wird aktuell untersucht. Dennoch ist die Datenlage bisher sehr inkonsistent und wird sehr kontrovers diskutiert (P. Welsh & Sattar, 2014).

Die Analysen im Rahmen dieser Dissertation ergaben keinen Zusammenhang der verschiedenen chronischen Erkrankungen mit Vitamin D. Es erfolgte jedoch nur eine grobe Einteilung in bestimmte Systemerkrankungen und die Häufigkeit einzelner Krankheiten war zu gering, um aus den ermittelten Resultaten signifikante Schlüsse ziehen zu können. Dennoch könnten die vorliegenden Basis-Daten zu chronischen Erkrankungen genutzt werden, um im Rahmen einer zukünftigen Follow-up Studie den longitudinalen Zusammenhang mit Vitamin D zu eruieren.

4.3.2 Einflussfaktoren auf die Brustdichte

Brustdichte und Brustkrebs

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, geht eine erhöhte Brustdichte mit einer höheren Anzahl epidermaler und Stroma-Zellen und somit mit einem erhöhten Entartungsrisiko einher (Boyd et al., 2005).

Die Studie, auf die sich diese Dissertation bezieht, ist eine reine Querschnittsstudie und lässt somit keine Aussage zu dem Zusammenhang von mammographisch bestimmter Brustdichte zum Zeitpunkt der Rekrutierung und eventuell in den Folgejahren aufgetretenen Brustkrebs zu. Auffallend war jedoch, dass höhere BIRADS-Werte zum Zeitpunkt der Mammographie mit einer höheren Brustdichte korrelierten (Tab. 23: *ACR-Modell 4*). Da die Karzinom-Wahrscheinlichkeit bei BIRADS 5 größer als 95 Prozent ist und bei BIRADS 6 die Malignität bereits bioptisch nachgewiesen wurde (Tab. 4), passen diese Ergebnisse durchaus zu einem Zusammenhang von Brustdichte und Krebsrisiko.

Betrachtete man, ob die histologischen Ergebnisse von Biopsien in dieser Untersuchung benigne oder (prä-)maligne waren, so ließ sich kein Zusammenhang mit der Brustdichte finden. Dies kann unter anderem der zu geringen Anzahl von Frauen mit histologischer Abklärung ($N=102$) zugeschrieben werden.

Body-Mass-Index, Brustdichte und Brustkrebs

Neben der Brustdichte gehört auch der Body-Mass-Index zu einem der wichtigsten Risikofaktoren vor allem für postmenopausalen Brustkrebs und ist laut einer britischen Studie für insgesamt neun Prozent aller Brustkrebsfälle verantwortlich (Parkin & Boyd, 2011). Prämenopausal wird er dagegen als protektiv angesehen (Hunter & Willett, 1993; Ursin et al., 1995).

Hauptgrund für ein postmenopausal erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hohem BMI ist die Fähigkeit von Fettgewebszellen, Östrogen durch Aromatisierung aus im Fettgewebe befindlichem Androstendion zu produzieren. Östrogen wiederum ist positiv mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert, da es zum einen stimulierend auf die Zellproliferation wirkt und zum anderen möglicherweise Mutationen sowie Aneuploidien begünstigt (Russo & Russo, 2006).

Bei postmenopausalen Frauen ist das im Fettgewebe gebildete Östrogen die einzige Quelle von endogenem Östrogen (Key et al., 2003) und würde somit die vor allem postmenopausal beobachtete Assoziation von BMI und Brustkrebs erklären.

Ein hoher BMI scheint außerdem sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen mit geringeren Spiegeln an Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) zu korrelieren, wodurch mehr freie und biologisch aktive Formen von Sexualhormonen zur Verfügung stehen würden, die wiederum zu Mutationen führen könnten (Gerber, 1997). Key et al. zeigten 2003, dass bei postmenopausalen Frauen nach Adjustierung für Sexualhormonspiegel keine Assoziation mehr zwischen Brustkrebsrisiko und BMI bestand. Daraus folgerten sie, dass der Effekt des BMI vermutlich hauptsächlich durch den Östrogenspiegel vermittelt wird.

Der BMI steht sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Frauen invers in Zusammenhang mit der Brustdichte, da ein höheres Körpergewicht meist mit einem höheren Anteil an Fett in der Brust und somit mit weniger dichten Arealen verknüpft ist (Brisson et al., 1984; Sala et al., 1999). So zeigte sich in der Datenanalyse von Boyd et al. zunächst bei postmenopausalen Frauen eine positive und bei prämenopausalen Frauen eine inverse Korrelation von BMI und Brustkrebs (2006). Nach Adjustierung für die Brustdichte, ergab sich für beide Gruppen ein Trend hin zu höherem Brustkrebsrisiko bei gleichzeitig hohem BMI, der allerdings nur bei

postmenopausalen Teilnehmerinnen statistische Signifikanz besaß. Umgekehrt hatten Frauen mit sehr dichter Brust nach Adjustierung für BMI ein deutlich höheres Risiko für Brustkrebs als Frauen mit sehr geringer Brustdichte. Daraus konnte gefolgert werden, dass BMI und Mammographische Dichte sowohl negativ miteinander als auch jeweils positiv mit dem Risiko für Brustkrebs zu korrelieren scheinen. Durch ihr starkes inverses Zusammenspiel kann ihr jeweiliger Effekt auf das Brustkrebsrisiko somit sehr unterschätzt werden, wenn keine Adjustierung für beide Parameter erfolgt.

Die Auswertungen im Rahmen dieser Dissertation ergaben ähnlich wie bei Boyd et al. eine hochsignifikante inverse Assoziation von Brustdichte und BMI (Tab. 15). Ein Weglassen von BMI in der Adjustierung von *ACR-Modell 1* machte unter anderem den Zusammenhang von Vitamin D und ACR deutlich unwahrscheinlicher und unterstreicht damit die Wirkung von BMI als wichtigen Confounder.

Da der BMI stark invers mit der sportlichen Aktivität korreliert, wird auch der Zusammenhang von Sport und Brustkrebs diskutiert: Eine aktuelle Übersichtsarbeit aus 33 Kohorten- und 40 Fall-Kontroll-Studien zeigte, dass in 40 Prozent der Studien Frauen, die häufig sportlich aktiv waren, ein deutlich reduziertes Brustkrebsrisiko aufwiesen (Friedenreich, 2011). Dabei fand sich die größte Auswirkung von Sport auf Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen.

Ein Grund für die Assoziation von Sport und Brustkrebs könnte der durch häufigen Sport begünstigte niedrigere Körperfettgehalt sein, welcher zu einer geringeren Produktion und Bereitstellung von Sexualhormonen führt. Aber auch durch sportliche Aktivität hervorgerufene Menstruationszyklus- und Hormonspiegeländerungen sowie erhöhte Insulinempfindlichkeit und ein reduzierter Adipokinspiegel könnten Erklärungen für diesen Zusammenhang liefern (Mora et al., 2006).

Ob die Assoziation von Sport und Brustkrebs über die Brustdichte vermittelt wird, ist allerdings derzeit unklar. In einer systematischen Übersichtsarbeit zu 20 Studien zu diesem Thema konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Yaghjian et al., 2012).

Die Regressionsanalyse zu *ACR-Modell 3b* zeigte keinen Einfluss von Sport auf die Brustdichte bei jedoch hochsignifikantem entgegengesetzten Verhalten von BMI und ACR. Bei Weglassen des Confounders *BMI* ergab sich allerdings eine signifikante positive Assoziation zwischen der Häufigkeit der sportlichen Aktivität und der jeweiligen Brustdichte. Dies führte zu der Vermutung, dass zwar BMI und Sport invers zusammenhängen, der Effekt von Sport auf die Brustdichte jedoch größtenteils durch den damit verbundenen niedrigeren BMI bewirkt wird.

Veränderungen der weiblichen Hormone

Hormonersatztherapie

Wie oben bereits erwähnt, kann Östrogen die Proliferationsrate der Brustzellen steigern und Mutationen begünstigen und stellt daher einen wichtigen Risikofaktor für Brustkrebs dar (Kelsey et al., 1993). Auch Progesteron wird eine derartige Wirkung zugeschrieben (Lange & Yee, 2008). So zeigte sich bereits in einigen Studien eine signifikante Risikosteigerung für Brustkrebs bei einer kombinierten Einnahme von Östrogen- und Progesteronpräparaten im Rahmen einer Hormonersatztherapie (Ross et al., 2000; Schairer et al., 2000). Da eine vermehrte Proliferation

von Brustzellen mit einer Erhöhung der Brustdichte einhergeht, liegt auch der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen einer postmenopausalen Hormonersatztherapie und der Brustdichte nahe (E. Lee et al., 2012).

In den meisten Querschnittsanalysen konnte jedoch bisher keine beziehungsweise nur eine negative Korrelation von Östradiol-Serumspiegeln und Brustdichte gefunden werden (Aiello et al., 2005; N. F. Boyd, J. Stone, et al., 2002; Noh et al., 2006). Auch prospektive, randomisierte klinische Studien fanden bei alleiniger Gabe von Östrogenen keine Wirkung auf die Brustdichte. Eine Kombination von Östrogen und Progesteron ging dagegen mit einer deutlichen Steigerung der Brustdichte einher (Greendale et al., 1999; Greendale et al., 2003; McTiernan et al., 2009). Crandall et al. beschrieben in ihrer Veröffentlichung von 2012 eine deutliche Häufung von Spannungsgefühl und höherer Brustdichte bei Kombi-Hormontherapie nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. Bei Östrogen-Monotherapie wurde diese Korrelation nicht beobachtet (Crandall et al., 2012). Therapien, die bereits mindestens fünf Jahre zurücklagen, schienen keinen Einfluss mehr auf die Entartung des Brustgewebes zu haben (Gray, 2003).

In der Regressionsanalyse von *ACR-Modell 5a* (Tab. 24) mit ACR als abhängige Variable zeigte sich kein Einfluss einer Hormonersatztherapie auf die Brustdichte. Den meisten Patientinnen war jedoch zum Zeitpunkt der Rekrutierung weder die Art, Zeit und Dauer einer jemals erfolgten Hormontherapie noch der Name der Präparate Erinnerung. Da hier lediglich die mammographische Dichte zum Rekrutierungszeitpunkt betrachtet wurde, wäre auch eine durch andere Faktoren verursachte Änderung der Brustdichte seit der erfolgten hormonellen Therapie möglich. So wäre denkbar, dass Probandinnen zum Zeitpunkt der erfolgten Hormontherapie durchaus eine höhere Brustdichte hatten als zum Rekrutierungszeitpunkt.

Gynäkologische Faktoren

Einige Studien konnten bereits zeigen, dass eine späte Menarche, eine frühe erste Schwangerschaft, eine hohe Anzahl an Schwangerschaften, sowie ein früher Eintritt in die Menopause mit einer niedrigeren Brustdichte und einem reduzierten Brustkrebsrisiko einhergehen (Brisson et al., 1982; Byrne et al., 1995; Grove et al., 1985; Kelsey et al., 1993).

All diesen Faktoren gemeinsam ist, dass sie mit weniger Menstruationszyklen einhergehen. Dadurch kommt es zu einer geringeren kumulativen Hormonexposition und in Folge dessen zu einer geringeren Zellteilung in der Brust. Meta- und gepoolte Analysen zeigten auch eine deutliche Brustkrebsrisikoreduktion pro Lebendgeburt (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, 2002; Ewertz et al., 1990; Ma et al., 2006). Frauen mit mindestens einer Lebendgeburt hatten dabei im Allgemeinen ein 30 Prozent niedrigeres Risiko als Nullipara.

Die Reduktion der mammographischen Dichte und des Brustkrebsrisikos durch eine frühe Menopause – egal, ob natürlich bedingt oder zum Beispiel durch eine beidseitige Ovariectomie hervorgerufen – lässt sich zudem durch die hormonbedingte postmenopausale Abnahme epithelialer und Stroma-Zellen und der dadurch bedingten erniedrigten Entartungswahrscheinlichkeit erklären (N. Boyd et al., 2002; Checka et al., 2012). Sowohl in einer gepoolten Analyse als auch in einer Fall-Kontroll-Studie wurde eine deutliche

Brustkrebsrisikoreduktion um 24-41 Prozent bei prämenopausal erfolgter Hysterektomie mit beidseitiger Ovariectomie berichtet (Nichols et al., 2012; Press et al., 2011).

Die Ausdifferenzierung des Brustepithels vor allem in der ersten Schwangerschaft kann das Brustkrebsrisiko langfristig reduzieren (Hilakivi-Clarke et al., 2006; Russo et al., 2005). Jedoch scheint ein höheres Alter bei der ersten Schwangerschaft das Wachstum bereits bestehender Tumorzellen zu verstärken (Trichopoulos et al., 1983), da während der Schwangerschaft eine starke Vermehrung von Brustzellen stattfindet und mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit für Zellschäden und -mutationen steigt (Lambe et al., 1994).

Die Analysen dieser Dissertation zeigten erwartungsgemäß eine deutliche Abnahme der Brustdichte nach Menopauseneintritt (Tab. 15). Aus den Tabellen 16 und 18 geht zudem hervor, dass die Brustdichte nicht nur vom Menopausenstatus, sondern auch vom Alter und von der Zeit, die seit der Menopause vergangen war, abhängig war. Schloss man nämlich auch das Alter als möglichen Confounder in die Analyse mit ein (Tab. 18: *ACR-Modell 1*), so war eine geringere Brustdichte bei postmenopausalen Frauen zwar weiterhin wahrscheinlicher als bei prämenopausalen Frauen, die *p*-Werte waren jedoch deutlich höher als in Tabelle 15, wohingegen Alter und ACR hochsignifikant invers miteinander korrelierten. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse aus Tabelle 18, dass mit Fortschreiten der Postmenopause die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Brustdichte zu haben, immer mehr anstieg. So kann man sagen, dass es einen starken Effekt von sowohl Menopause als auch Alter auf die Brustdichte zu geben schien, dieser letztere aber umso größer war, je länger sich die Frauen bereits in der Postmenopause befanden.

Weiterhin zeigte sich, dass von 63 Frauen mit beidseitiger Ovariectomie in der Vorgeschichte keine eine hohe Brustdichte (ACR 4) zum Rekrutierungszeitpunkt aufwies.

Zwischen Alter bei der ersten Schwangerschaft und Brustdichte ließ sich zwar eine positive Assoziation vermuten, diese war jedoch nicht signifikant. Weder Menarchealter noch Anzahl der Schwangerschaften korrelierten mit der Brustdichte. Da den Probandinnen oft das exakte Alter bei Menarche nicht erinnerlich war, könnten die Angaben dazu sehr ungenau sein und somit starke Abweichungen von der tatsächlichen Korrelation verursacht haben. Auch die Angaben zu Schwangerschaftsalter und -anzahl könnten fehlerhaft sein, da die meisten unserer Teilnehmerinnen bereits vor den 80er Jahren und somit vor Einführung der Pränataldiagnostik erstmals schwanger wurden und frühe Fehlgeburten eventuell nicht bemerkt oder nicht nachgewiesen wurden (Trautmann & Merz, 2007). Betrachtete man nur das Alter bei der ersten Schwangerschaft, die zur Geburt eines lebenden Kindes geführt hatte, so ergab sich auch hier kein Zusammenhang, bei jedoch deutlich kleinerer Stichprobe (N=581).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Probandinnen dieser Querschnittsstudie postmenopausal eine deutlich niedrigere Brustdichte als prämenopausal aufwiesen, und die Wahrscheinlichkeit für eine hohe Brustdichte in den auf die Menopause folgenden Jahren immer mehr abnahm. Die aktuelle Brustdichte schien dagegen nicht vom Menarchealter oder von der Anzahl der Schwangerschaften beeinflusst zu sein.

Rauchen

Der Einfluss des Rauchens auf das Brustkrebsrisiko wird seit geraumer Zeit diskutiert, jedoch sind die Daten dazu sehr inkonsistent (Phillips & Garte, 2008). Ein Grund für einen positiven Zusammenhang könnte eine erhöhte neoplastische Transformation des Brustgewebes durch Inhaltsstoffe des Tabaks, wie Polyzyklische Hydrokarbone (PAH), Aromatische Amine und N-Nitrosamine sein (Palmer & Rosenberg, 1993; Terry & Rohan, 2002). Auch ein häufig mit Rauchen verbundener Lebensstil einschließlich ungesunder Ernährung, hohem BMI und Alkoholkonsum könnte zum erhöhten Brustkrebsrisiko beitragen.

Andererseits scheinen Inhaltsstoffe des Tabaks auch antiöstrogene Eigenschaften zu besitzen (Baron et al., 1990), indem sie zum einen die Freisetzung der Gonadotropine stören (Fuxe et al., 1989) und zum anderen die Aktivität der Aromatase (Khaw et al., 1988) hemmen, was wiederum die proliferative Wirkung von Östrogen vermindern würde.

In einer aktuellen Metaanalyse war das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bei gegenwärtigen und ehemaligen Rauchern um zwölf beziehungsweise neun Prozent höher als bei Nichtrauchern, wobei die Brustdichte hier nicht berücksichtigt wurde (Gaudet et al., 2013). Die Daten aus der Querschnittsstudie von Butler et al. (2010) zeigten jedoch eine deutliche Abnahme der Brustdichte bei aktiven Rauchern, woraus die Autoren folgerten, dass die antiöstrogenen Eigenschaften des Tabaks sich in der Brustdichte widerspiegeln. Die karzinogenen Wirkungen existieren davon unabhängig.

Auch die Analyse im Rahmen der Dissertation ergab entsprechend den Ergebnissen von Butler et al. eine niedrigere Brustdichte bei regelmäßigen Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern, wobei die Korrelation nicht signifikant war (Tab. 22: *ACR-Modell 3c*). Da allerdings nicht bekannt war, wie viel und wie lange die Probandinnen bereits rauchten oder wann sie mit dem Rauchen aufgehört hatten, ist die ermittelte Korrelation nur von eingeschränkter Aussagekraft und könnte in Wirklichkeit viel höher liegen.

Alkohol

Ebenso wie Tabak werden auch dem Alkohol Wirkungen sowohl auf das Brustkrebsrisiko als auch auf die Brustdichte zugeschrieben. Obwohl der genaue Mechanismus für die Assoziation von Alkohol und Brustkrebs bisher nicht bekannt ist, könnte eine Erklärung in der Erhöhung des Östrogen-Spiegels und der damit verbundenen Anregung von Wachstum und Vermehrung der Brustdrüsenzellen bereits bei moderatem Alkoholkonsum liegen (Onland-Moret et al., 2005; Rinaldi et al., 2006). Dies geschieht möglicherweise durch eine alkoholbedingt gesteigerte Aromatase-Aktivierung (Purohit, 2000), einen verminderten hepatischen Abbau von Androgenen (Sarkola et al., 2001) sowie durch eine erhöhte Steroidproduktion der Nebennieren (Dorgan et al., 2001).

Chen et al. veröffentlichten 2011 eine Studie zur Assoziation von Trinkgewohnheiten und Brustkrebsrisiko. Dabei werteten sie Daten von über 100 000 Frauen aus, die von 1980 bis 2008 in der Nurses' Health Study untersucht wurden. Frauen, die täglich mindestens 30 Gramm Alkohol (≈3 Gläser Wein) zu sich nahmen, hatten ein um 51 Prozent erhöhtes Risiko für Brustkrebs im Vergleich zu absolut abstinent lebenden Frauen. Ein wöchentlicher Konsum von

drei bis sechs Gläsern Wein erhöhte das Brustkrebsrisiko um 15 Prozent. Studien, die sich mit einem möglichen Zusammenhang von Alkohol und Brustdichte beschäftigt haben, zeigten bisher sehr heterogene Ergebnisse (Lindgren et al., 2013).

Alkohol schien in der Regressionsanalyse von *ACR-Modell 3c* keine Auswirkung auf die Brustdichte zu haben. Jedoch sei hier erwähnt, dass lediglich eine Einteilung der Probandinnen in die Gruppen „Alkoholkonsum nein/gelegentlich/häufig“ erfolgte und keine Angaben über Art und Anzahl der alkoholischen Getränke und auch nicht darüber, wie lang die Probandinnen bereits ihren jeweiligen Gewohnheiten nachgingen, vorlagen, wodurch die Ergebnisse stark verzerrt sein könnten.

Brustparameter und Familiäres Risiko

Einige Arten von gutartigen Brusterkrankungen scheinen ebenfalls mit erhöhtem Brustkrebsrisiko in Verbindung zu stehen (Castells et al., 2015; Fitzgibbons et al., 1998).

In bisherigen Analysen zeigte sich, dass Brustkrebs häufiger auf der Seite mit benigner Veränderung in der Vorgeschichte als auf der gesunden Brustseite auftrat (Hartmann et al., 2005; Page et al., 2003). Weiterhin wurde untersucht, ob benigne Veränderungen mit der Brustdichte zusammenhängen, jedoch waren die Ergebnisse dazu nicht eindeutig (Byrne et al., 2001; Tice et al., 2013). Zwar korrelierten Brustdichte und gutartige Brustveränderungen beide mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko, ihre jeweiligen Wirkungen schienen aber unabhängig von einander zu sein.

In der Regressionsanalyse zu *ACR-Modell 4* konnte keine Assoziation zwischen benignen Veränderungen und Brustdichte festgestellt werden. Eine Analyse zu spezifischen gutartigen Brusterkrankungen war nicht möglich, da die Teilnehmerinnen der Querschnittsstudie meist unvorbereitet den Fragebogen beantworteten und daher oft keine Aussage zur genauen Art der Veränderung machen konnten. Zudem war das Kollektiv bei gerade einmal 97 Frauen mit Brustveränderungen sehr klein und die Analyse daher nicht von hoher Aussagekraft.

Des Weiteren wurde bereits mehrfach diskutiert, inwiefern die Assoziation von Brustdichte und Brustkrebsrisiko nicht nur durch äußere Faktoren, sondern auch genetisch bedingt sein könnte (N. F. Boyd, G. S. Dite, et al., 2002; Martin et al., 2010; Ziv et al., 2003). So ergab sich in den Untersuchungen von Ziv et al. (2003) mit 6146 familiär belasteten Probandinnen, dass Frauen, deren erstgradige Verwandte an Brustkrebs erkrankt waren, ein Odds Ratio von 1,37 für das Vorkommen einer hohen im Vergleich zu einer niedrigen Brustdichte hatten.

Die Analyse von *ACR-Modell 4* zeigte jedoch weder bei einem positiven familiären Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs nach der Definition von Meindl et al. (N=96) (Tab. 2), noch bei generellem Vorliegen von mindestens einem Brust- oder Eierstockkrebs in der Familie (N=407) einen Zusammenhang mit ACR. Allerdings war den Probandinnen das Erkrankungsalter der Familienangehörigen oft nicht erinnerlich, wodurch eine genaue Analyse nicht möglich war. Auch die Adjustierung für das Vorliegen eines Mammakarzinoms bei erstgradigen Verwandten (Eltern, Geschwister, Kinder) der Probandinnen (N=254) ergab keine Assoziation mit der Brustdichte.

Chronische Erkrankungen

Da einige Faktoren wie BMI, Alter und HRT nicht nur das Risiko für erhöhte Brustdichte und Brustkrebs erhöhen können, sondern auch mit bestimmten chronischen Erkrankungen assoziiert sind, wäre auch eine Korrelation dieser chronischen Erkrankungen mit Veränderungen in der Brust möglich. So ergab sich bereits in anderen Studien ein um zehn bis zwölf Prozent erhöhtes Brustkrebsrisiko bei diabetischen Frauen im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes (De Bruijn et al., 2013; Starup-Linde et al., 2013).

Die Regressionsanalyse, die im Rahmen dieser Dissertation erfolgte, zeigte bei alleiniger Adjustierung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 1, dass erstere hochsignifikant häufiger bei Frauen mit niedrigeren Brustdichten vorkamen als bei Frauen mit sehr dichter Brust (Tab. 25). Wurden jedoch die Faktoren BMI und Alter mit in die Regression eingeschlossen, so zeigte sich kein Zusammenhang mehr. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sowohl Alter als auch Übergewicht Risikofaktoren für viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind und ein erhöhter BMI durch den meist höheren Körperfettgehalt wiederum eine niedrige Brustdichte begünstigte.

Das Brustkrebsrisiko scheint zudem deutlich höher bei Frauen mit Autoimmun-Thyreoiditis zu sein (Hardefeldt et al., 2012). Diese könnte durch das komplexe Zusammenspiel von weiblichen Sexualhormonen und Schilddrüsenhormonen sowie durch die direkte mammogene und galaktopoetische Wirkung von Schilddrüsenhormonen erklärt werden (Capuco et al., 2008). Auch in der Regression von *ACR-Modell 6* (Tab. 26) fand sich nach Adjustierung für die Hauptparameter sowie verschiedenste chronische Erkrankungen eine signifikante Korrelation von Schilddrüsenerkrankungen und hoher Brustdichte.

Da die Probandinnen jedoch oft nur sehr ungenaue Angaben zu ihren jeweiligen chronischen Erkrankungen machen konnten und die Stichproben teilweise sehr klein waren, sollten die hier ermittelten Resultate prospektiv longitudinal überprüft werden.

4.3.3 Assoziation von Vitamin D und Brustdichte

In einem Großteil der klinischen Studien, die auf eine Assoziation von Vitamin D und Brustdichte prüfen sollten, wurden lediglich die Aufnahme von Vitamin D durch die Nahrung mittels eines semiquantitativen Ernährungsfragebogens, nicht jedoch die Blutwerte, betrachtet. Nach Untersuchung und Befragung von postmenopausalen Frauen zeigte sich meist keine Korrelation zwischen Vitamin-D-Aufnahme und prozentualer mammographischer Dichte (Berube et al., 2005; Masala et al., 2006; Mishra et al., 2008; Thomson et al., 2007; Vachon et al., 2000). Die Brustdichte von prämenopausalen Frauen schien dagegen signifikant invers mit der Vitamin-D-Aufnahme assoziiert zu sein (Berube et al., 2005; Berube et al., 2004; Colangelo et al., 2006; Diorio et al., 2006; Thomson et al., 2007).

In lediglich einer Studie wurde die ACR-Klassifikation zur Bestimmung der Brustdichte verwendet (Tseng et al., 2007). Dabei fand sich unabhängig vom Menopausenstatus ein marginal signifikanter inverser Zusammenhang von ACR und Vitamin-D-Aufnahme bei Hochrisikopatientinnen.

In *ACR-Modell 3a* (Tab. 23) wurde die Assoziation verschiedener Vitamin-D-haltiger Nahrungsmittel und Präparate mit der Brustdichte untersucht. Zwar war die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten mit einer geringeren Brustdichte assoziiert ($p=0,050$ bei ACR 3), doch da es nur eine Probandin gab, die regelmäßig Vitamin D substituierte und gleichzeitig eine hohe Brustdichte (ACR 4) hatte, sind diese Ergebnisse von eingeschränkter Aussagekraft. Die Tatsache, dass jedoch lediglich eine der 87 Frauen, die regelmäßig Vitamin-D-Präparate einnahmen, eine hohe Brustdichte aufwies, bestärkt die Hypothese eines inversen Zusammenhanges von Vitamin-D-Einnahme und Brustdichte. Der häufige Konsum Vitamin-D-reicher Nahrungsmittel schien keinen Einfluss auf die Brustdichte zu haben.

Sehr wenige Studien befassten sich bisher mit dem Einfluss des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegels auf die mammographische Dichte, wobei meist kein Hinweis auf einen Zusammenhang ermittelt werden konnte (Chai et al., 2010; Green et al., 2010; Knight et al., 2006; Neuhauser et al., 2010).

Die 2015 veröffentlichte Querschnittsstudie von Bertrand et al. mit 835 prämenopausalen Probandinnen zeigte entgegen der ursprünglichen Hypothese deutlich höhere prozentuale Brustdichtewerte bei Frauen mit Vitamin-D-Spiegeln im untersten Quartil im Vergleich zu Frauen mit Spiegeln im obersten 25(OH)D-Quartil (Bertrand et al., 2015). Die eingebettete Fall-Kontroll-Analyse mit zusätzlich 493 Brustkrebspatientinnen ergab jedoch, dass unter allen Frauen mit sehr hohen Brustdichte höhere Vitamin-D-Serumspiegel mit einem niedrigeren Risiko für Brustkrebs korrelierten. Bei Frauen mit niedriger bis mittlerer Brustdichte konnte keine derartige Assoziation gefunden werden.

Die Ergebnisse aus Kapitel 3.3.2 der Dissertation sprechen nur für einen bedingten inversen Zusammenhang von 25(OH)D und Brustdichte. Zwar gingen nach multivariater Adjustierung niedrigerer Vitamin D-Spiegel signifikant mit einer höheren Brustdichte (ACR 4) einher, jedoch unterschieden sich die Vitamin-D-Serumwerte der jeweiligen ACR-Gruppen 1-3 nicht sehr voneinander (Tab. 18: *ACR-Modell 1*). Somit könnte vermutet werden, dass der Vitamin-D-Spiegel lediglich bei einer hohen Brustdichte von Bedeutung ist, was wiederum im Einklang mit den Ergebnissen von Bertrand et al. stehen würde.

Führte man für prä- und postmenopausale Frauen jeweils eine getrennte Regressionsanalyse durch, zeigten sich deutlich abweichende Ergebnisse im Vergleich zu denen aus *ACR-Modell 1*. Korrelierten BMI und ACR prämenopausal weiterhin invers miteinander, so schien das Alter hier in keinem Zusammenhang mit der Brustdichte zu stehen. Höhere Vitamin-D-Spiegel gingen zwar tendenziell mit einer niedrigeren Brustdichte einher, dieser Zusammenhang war jedoch möglicherweise aufgrund der kleinen Gruppengröße ($N=412$) nicht signifikant ($p=0,060$). Zudem ist es möglich, dass einige als prämenopausal eingestufte Frauen zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits perimenopausal waren und daher schon starke hormonale Veränderungen aufwiesen. Diese Veränderungen könnten wiederum deutliche Auswirkungen auf die Brustdichte gehabt und somit zu unscharfen Ergebnissen geführt haben. Auch bei Bertrand et al. könnte dies zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben.

Bei Betrachtung aller postmenopausalen Probandinnen der vorliegenden Querschnittsstudie (N=572) korrelierten sowohl BMI als auch Alter hochsignifikant invers mit ACR. Die Vitamin-D-Spiegel schienen postmenopausal nicht mit der Brustdichte assoziiert zu sein.

Die hier beschriebenen Ergebnisse deuten somit auf einen primär prämenopausalen Einfluss von Vitamin D auf eine hohe Brustdichte hin, könnten jedoch durch die teilweise kleinen Gruppengrößen und möglichen perimenopausal bedingten Hormonschwankungen von zu geringer Aussagekraft zu sein. Die postmenopausale Brustdichte scheint dagegen stark vom Alter und vom BMI der Frauen und nicht vom Vitamin D-Status abzuhängen.

Ein weiterer Grund dafür, dass einige der Studien die Hypothese eines inversen Zusammenhanges zwischen 25(OH)D und mammographischer Dichte nicht bestätigen konnten, ist möglicherweise die teilweise große zeitliche Diskrepanz zwischen Blutabnahme und Mammographie, die zu Verzerrungen führen könnte. So lag beispielsweise bei Green et al. (2010) der mediane Zeitunterschied zwischen Vitamin-D-Bestimmung und Brustdichtemessung bei fünf Monaten mit einem Maximum von 20 Monaten. In der Studie von Knight et al. (2006) erhielten 27% der 487 Teilnehmerinnen ihr mammographisches Screening bereits ein bis vier Jahre vor der Blutentnahme. In unserer Studie wurden dagegen bei den meisten Patientinnen (N=920) Blutentnahme und Mammographie am gleichen Tag durchgeführt.

Auch hatten Teilnehmerinnen vor allem US-amerikanischer Studien zu Vitamin D und Brustdichte deutlich höhere Vitamin-D-Spiegel und entsprechend höhere 25(OH)D-Quartilsgrenzen (Bertrand et al.: 1. Quartil < 19,8 ng/ml; Green et al.: 1. Quartil < 29,1 ng/ml, Knight et al.: 1. Quartil < 21,6 ng/ml) im Vergleich zu der hier vorliegenden Querschnittsstudie (1. Quartil, < 12 ng/ml). Dies liegt möglicherweise an der in den USA praktizierten Fortifizierung von Vitamin D in Nahrungsmitteln, wodurch die Aussagekraft bezüglich einer Assoziation von Vitamin D und Brustdichte ebenfalls eingeschränkt sein könnte.

Des Weiteren unterscheiden sich bisherige Beobachtungsstudien zum Teil stark in ihrer Wahl des Studienkollektivs. Die meisten Studien betrachteten entweder ausschließlich prä- (Bertrand et al., 2015; Brisson et al., 2007; Chai et al., 2010) oder postmenopausale Frauen (Green et al., 2010; Neuhouser et al., 2010; Sprague et al., 2012). Die Analysen von Neuhouser et al. beschränkten sich dabei auf postmenopausale Frauen, bei denen bereits in der Vorgeschichte Brustkrebs diagnostiziert und erfolgreich therapiert wurde. Sprague et al. schlossen Frauen mit früherer Hormonrezeptorthherapie aus ihrer Studie aus, was die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Soweit der Autorin bekannt, wurden lediglich in einer Studie sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen rekrutiert (Knight et al., 2006). Das Studienkollektiv war jedoch mit 487 Probandinnen, von denen nur 133 prämenopausal waren, relativ klein.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die im Rahmen dieser Dissertation analysierten Daten bedingt für einen Zusammenhang von 25-Hydroxyvitamin D und der mammographischen Brustdichte sprechen. So ließ sich prämenopausal ein Trend hin zu einer niedrigeren Brustdichte bei höheren Vitamin-D-Spiegeln ermitteln. Bei postmenopausalen Frauen konnte dagegen keine derartige Assoziation beobachtet werden.

Große randomisierte sowie Kohorten-Studien zu diesem Thema sind bisher sehr selten (Imtiaz et al., 2012), so dass weitere Untersuchungen hierzu wünschenswert wären.

4.4 Limitationen

Dieser Abschnitt dient der genaueren Erläuterung der wichtigsten Studienlimitationen, die zum Teil bereits kurz in der Diskussion angesprochen wurden.

BMI als Näherungswert für Körperfettanteil

Wie sich in unseren Auswertungen und auch in anderen Studien zeigte, scheint BMI ein starker negativer Einflussfaktor sowohl auf die mammographische Dichte als auch auf den Vitamin-D-Spiegel zu sein (McCullough et al., 2010; Vachon et al., 2000). Diese Wirkung könnte somit den eigentlichen Zusammenhang von Vitamin D und Brustdichte verschleiern. Um daher die tatsächliche, von BMI unabhängige, Assoziation von 25(OH)D und ACR evaluieren zu können, musste eine Adjustierung für BMI erfolgen. Dieses Vorgehen beruht jedoch auf der Annahme, dass der BMI-Wert den tatsächlichen Körperfettanteil widerspiegelt (Bertrand et al., 2015), da das Fettgewebe Einfluss auf Vitamin D und Brustdichte zu haben scheint. Der BMI ist allerdings lediglich ein sehr grober Richtwert für Körperfett. Er bezieht sich nur auf die Größe und das Gewicht einer Person und berücksichtigt somit weder Statur noch die individuelle Zusammensetzung der Körpermasse (aus vor allem Wasser, Fett- und Muskelgewebe). So könnte beispielsweise eine weniger muskulöse Frau mit sehr hohem Körperfettanteil einen normalen BMI aufweisen, wohingegen eine andere Frau mit viel Muskelmasse aber normalem prozentualen Fettanteil möglicherweise als adipös gelten könnte. Um dem tatsächlichen Zusammenhang von Vitamin D und Brustdichte näher auf den Grund zu gehen, wäre daher eine Adjustierung für den Körperfettanteil anstatt für BMI sinnvoll. Dies war im Rahmen der Querschnittstudie nicht möglich, könnte aber in zukünftigen Studien erfolgen.

Studie als Momentaufnahme

Es sei außerdem zu erwähnen, dass diese Querschnittsstudie einer Momentaufnahme entspricht. Es kann daher keine Aussage gemacht werden, ob und inwiefern sich bestimmte Gewohnheiten sowie gemessene Werte wie 25(OH)D, BMI und ACR im Laufe des Lebens geändert haben und noch ändern werden.

Zwar konnte in der Nurses' Health Study gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Probandinnen die 25(OH)D-Serumspiegel über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren relativ konstant blieben (Kotsopoulos et al., 2010), jedoch zeigte sich bei Betrachtung der Allgemeinbevölkerung nach 14 Jahren nur noch eine moderate Korrelation (Jorde et al., 2010). Unter der Annahme, dass die mögliche Wirkung von Vitamin D auf die Brustdichte ein langjähriger Prozess ist, wäre es möglich, dass die hier gemessenen Vitamin-D-Spiegel stark von früheren Vitamin-D-Werten, die zu Veränderungen der Brustdichte führten, abweichen.

Ebenso könnten kurz vor der Studienteilnahme stattgehabte Ereignisse – wie eine Reise in andere Breitengrade oder die Umstellung der Ernährung – zu starken Veränderungen des Vitamin-D-Spiegels geführt haben, die jedoch für eine Wirkung auf die Brustdichte von zu kurzer Dauer waren.

Auch kann in dieser Querschnittstudie keine Aussage darüber getroffen werden, wie lange ein bestimmter Vitamin-D-Spiegel vorherrschen muss, um Einfluss auf die Brustdichte zu haben (Imtiaz et al., 2012). Dies könnte jedoch in einer Langzeitstudie weiter untersucht werden.

Bisher unbekannter Brust-spezifischer Vitamin-D-Grenzwert

Wie bereits in Kapitel 4 beschrieben, sind bisherige Definitionen für einen optimalen Vitamin-D-Spiegel sehr unterschiedlich und geben zudem ausschließlich den Einfluss von Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel wieder. Es wäre daher denkbar, dass eine Brustdichteminderung erst ab einem deutlich höheren Vitamin-D-Spiegel statt des hier erwähnten optimalen Spiegels von mindestens 30 ng/ml erreicht wird. Auch ist die Anzahl von 57 Probandinnen, die den Vitamin-D-Cut-off (≥ 30 ng/ml) erreichten, möglicherweise zu gering, um die Vitamin-D-bedingte Brustdichtereduktion verlässlich wiederzugeben. Die inverse Korrelation von Vitamin D und ACR könnte in Wirklichkeit höher sein, als in dieser Querschnittsstudie gezeigt wurde. Eine Follow-up Studie mit speziellem Fokus auf ein größeres Kollektiv von Frauen mit hohen Vitamin-D-Spiegeln könnte mehr Aufschluss über diese Vermutung geben.

Geringe Gruppengröße von Frauen mit ACR 1 und 4

Die Ergebnisse der einzelnen ACR-Modelle führten zu der Annahme, dass Vitamin D bei Frauen mit ACR 4 reduzierend auf die Brustdichte wirken könnte. Die Brustdichtekategorien ACR 1-3 schienen aber weitgehend unbeeinflusst von Vitamin D zu sein.

Ein Grund für diese sehr eingeschränkte Korrelation könnte die jeweils relativ kleine Gruppe von Frauen mit sehr geringer beziehungsweise sehr hoher Brustdichte (N=83 mit ACR 1 und N=95 mit ACR 4) sein.

5 Ausblick

Diese Studie gibt durchaus Hinweise auf einen Einfluss von Vitamin D auf die mammographische Dichte und somit auch auf das Brustkrebsrisiko. Weitere Untersuchungen dazu sind jedoch wünschenswert.

So wäre zum Beispiel eine Follow-up-Untersuchung des Studienkollektivs sehr vielversprechend. Hierbei könnten nicht nur Veränderungen des Lebensstils, des Vitamin-D-Serumspiegels und der Brustdichte, sondern auch die Brustkrebs-Inzidenz im Verlauf erfasst werden. Eine derartige longitudinale Studie könnte sowohl das Ausmaß der Vitamin-D-bedingten Brustdichteänderung während des Untersuchungszeitraumes, als auch die Wirkung von Vitamin D-Präparaten im Rahmen der Brustkrebsprävention beleuchten. Des Weiteren wäre auch eine nähere Untersuchung des Zusammenhangs von Vitamin D und bestimmten chronischen Erkrankungen möglich.

Obwohl diese Querschnittsstudie insgesamt ein relativ großes Patientenkollektiv umfasste, waren die jeweiligen Untergruppen teilweise sehr klein. Dies führte vermutlich dazu, dass einige in Wirklichkeit signifikante Unterschiede keine Signifikanz erreichten. Daher wäre eine weitere Analyse in größeren Untergruppen anzustreben.

Unabhängig davon, wie wichtig Vitamin D in der Prävention von Brustkrebs ist, besteht mittlerweile Einigkeit darüber, dass Vitamin-D-Mangel in der Bevölkerung sehr häufig ist und nicht unterschätzt werden sollte. Die bereits bekannten, deutlich negativen Auswirkungen auf die Knochendichte, sowie die mögliche Verbindung zu einer Vielzahl weiterer Krankheiten machen es daher umso wichtiger, die Wirkung von Vitamin D und seinen Derivaten im menschlichen Körper in weiteren Studien zu untersuchen und zu verstehen.

6 Zusammenfassung

Ein hoher Vitamin-D-Spiegel im Blut ist möglicherweise mit einer geringeren Brustdichte assoziiert. Da die Brustdichte wiederum als etablierter Risikofaktor für Brustkrebs gilt, könnte ein derartiger Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustdichte einen neuen Ansatzpunkt in der Prävention von Brustkrebs darstellen. Zur Prüfung der Hypothese wurden im Rahmen dieser Querschnittsstudie gemessene Vitamin-D-Serumspiegel mit der mammographischen Brustdichte von 412 prä- und 572 postmenopausalen Frauen verglichen.

Dafür erfolgte von Oktober 2009 bis Juni 2010 die Rekrutierung von 984 Frauen im Alter von 20 bis 88 Jahren mit gegebener Indikation zur Mammographie. Mittels eines Fragebogen-gestützten Interviews wurden Daten zu allgemeiner und gynäkologischer Anamnese, sowie zu bestimmten Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und zu chronischen Erkrankungen erhoben. Anschließend wurden der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel im Serum bestimmt und der jeweilige Mammographie- und gegebenenfalls auch Histologie-Befund eingesehen.

Die einzelnen ermittelten Parameter wurden hinsichtlich ihrer Verteilung im Kollektiv betrachtet und ihre jeweiligen Assoziationen mit dem Serum-Vitamin-D-Spiegel sowie mit der mammographischen Dichte nach ACR-Klassifikation untersucht. Des Weiteren erfolgten zunächst multivariate lineare Regressionsanalysen mit 25-Hydroxyvitamin D als abhängige Variable, dann multinomiale logistische Regressionsanalysen mit ACR 1 bis 3 als abhängige Variablen (Referenz: ACR 4). Mittels dieser Analysen sollten der Einfluss möglicher Confounder, sowie der Zusammenhang zwischen Vitamin D und der mammographischen Dichte erfasst werden.

Bei einem mittleren Vitamin-D-Spiegel von 17,2 ng/ml hatten 66,9 Prozent der Teilnehmerinnen einen Vitamin-D-Mangel (<20 ng/ml) und nur ein geringer Anteil der Frauen (5,7%) zeigte einen nach aktuellem Kenntnisstand optimalen Vitamin-D-Serumspiegel von mindestens 30 ng/ml. 82 Prozent aller 984 Probandinnen hatten eine mittlere mammographische Dichte (N=463 mit ACR 2 und N=343 mit ACR 3).

Wie erwartet, ging eine regelmäßige Vitamin-D-Substitution mit höheren 25(OH)D-Werten einher als keine Substitution (23,3 ng/ml vs. 16,5 ng/ml, $p < 0,001$). Entsprechend der reduzierten Sonneneinstrahlung im Winter fanden sich die niedrigsten 25(OH)D-Mittelwerte im März (14,7 ng/ml) und die höchsten Werte im November (20,8 ng/ml). Der Aufenthalt im Freien und die sportliche Aktivität korrelierten nahezu linear mit 25-Hydroxyvitamin D. Prämenopausale Frauen hatten im Mittel 1,5 ng/ml niedrigere Vitamin-D-Spiegel als postmenopausale Frauen (16,3 ng/ml vs. 17,8 ng/ml, $p = 0,002$). BMI war sowohl signifikant invers mit Vitamin D als auch mit ACR assoziiert.

Im Durchschnitt waren Frauen mit ACR 4 16 Jahre jünger als Frauen mit ACR 1 (45,7 Jahre vs. 61,5 Jahre, $p < 0,001$). Entsprechend hatten deutlich mehr prämenopausale Frauen eine hohe Brustdichte als postmenopausale (ACR 4: 17,7% vs. 3,8%). Lediglich eine der 87 Probandinnen, die regelmäßig Vitamin D substituierten, hatte eine hohe Brustdichte (ACR 4).

Multivariate lineare und logistische Regressionsanalysen bestätigten die Korrelationen der genannten Parameter mit Vitamin D und ACR. Höhere 25(OH)D-Serumspiegel gingen signifikant häufiger mit einer niedrigeren Brustdichte einher. Dieser Zusammenhang verstärkte

sich nach Adjustierung für weitere Einflussfaktoren der Brustdichte, wie Alter, BMI und Menopausenstatus (ACR 2: OR=1,04, 95% KI=1,01-1,08, p=0,032; ACR 3: OR=1,04, 95% KI=1,01-1,07, p=0,028). Die Vitamin-D-Serumspiegel innerhalb der jeweiligen Brustdichtekategorien ACR 1, 2 und 3 unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Um zu eruieren, inwiefern die Assoziation von Vitamin D und Brustdichte vom Menopausenstatus abhängig war, wurden außerdem getrennte Regressionsanalysen für je prä- und postmenopausale Frauen durchgeführt: Die Ergebnisse ließen vermuten, dass die postmenopausale Brustdichte vor allem von Alter und BMI (ACR 1: OR=1,16, 95% KI=1,08-1,24, p<0,001 für Alter; OR=1,53, 95% KI=1,28-1,83, p<0,001 für BMI), jedoch nicht von Vitamin D beeinflusst wird. Bei prämenopausalen Probandinnen schien das Alter gar keinen Einfluss auf die Brustdichte zu haben, ein höherer Vitamin-D-Spiegel ging dagegen knapp nicht signifikant häufiger mit einer niedrigeren Brustdichte einher (ACR 2: OR=1,04, 95% KI=1,00-1,09, p=0,060).

Diese Ergebnisse lassen somit einen primär prämenopausalen inversen Zusammenhang zwischen 25-Hydroxyvitamin D und mammographischer Brustdichte vermuten. Eine postmenopausale Assoziation von Vitamin D und mammographischer Brustdichte bestätigte sich nicht.

Eine Follow-up-Untersuchung des Studienkollektivs wäre sehr vielversprechend. Diese könnte neben möglichen Langzeitauswirkungen von 25(OH)D auf die Brustdichte auch prospektiv das Auftreten von Brustkrebs erfassen. Im Falle eines Zusammenhanges zwischen Vitamin D und Brustdichte wären wir einer erfolgreichen Prävention von Brustkrebs somit möglicherweise einen Schritt näher.

7 Literaturverzeichnis

- Aboraia, A. S., Makowski, B., Bahja, A., Prosser, D., Brancale, A., Jones, G., & Simons, C. (2010). Synthesis and CYP24A1 inhibitory activity of (E)-2-(2-substituted benzylidene)- and 2-(2-substituted benzyl)-6-methoxy-tetralones. *Eur J Med Chem*, 45(10), 4427-4434. doi:10.1016/j.ejmech.2010.07.001
- Agmon-Levin, N., Theodor, E., Segal, R. M., & Shoenfeld, Y. (2013). Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 45(2), 256-266. doi:10.1007/s12016-012-8342-y
- Aiello, E. J., Tworoger, S. S., Yasui, Y., Stanczyk, F. Z., Potter, J., Ulrich, C. M., Irwin, M., & McTiernan, A. (2005). Associations among circulating sex hormones, insulin-like growth factor, lipids, and mammographic density in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(6), 1411-1417. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0920
- Al-Othman, A., Al-Musharaf, S., Al-Daghri, N. M., Krishnaswamy, S., Yusuf, D. S., Alkharfy, K. M., Al-Saleh, Y., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Moharram, O., Sabico, S., & Chrousos, G. P. (2012). Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. *BMC Pediatr*, 12, 92. doi:10.1186/1471-2431-12-92
- American-College-of-Radiology. (2014, 09.12.2014). BI-RADS® = "Breast Imaging Report and Data System". Retrieved from <http://www.acr.org/>
- Amital, H., Szekanecz, Z., Szucs, G., Danko, K., Nagy, E., Csepány, T., Kiss, E., Rovensky, J., Tuchynova, A., Kozakova, D., Doria, A., Corocher, N., Agmon-Levin, N., Barak, V., Orbach, H., Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2010). Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*, 69(6), 1155-1157. doi:10.1136/ard.2009.120329
- Andersen, L. B., Jorgensen, J. S., Jensen, T. K., Dalgard, C., Barington, T., Nielsen, J., Beck-Nielsen, S. S., Husby, S., Abrahamsen, B., Lamont, R. F., & Christesen, H. T. (2015). Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr*, 102(3), 633-638. doi:10.3945/ajcn.114.103655
- Andersen, R., Molgaard, C., Skovgaard, L. T., Brot, C., Cashman, K. D., Chabros, E., Charzewska, J., Flynn, A., Jakobsen, J., Karkkainen, M., Kiely, M., Lamberg-Allardt, C., Moreiras, O., Natri, A. M., O'Brien, M., Rogalska-Niedzwiedz, M., & Ovesen, L. (2005). Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*, 59(4), 533-541. doi:10.1038/sj.ejcn.1602108
- Arbeitsgemeinschaft-Gynäkologische-Onkologie. (2010). Guidelines Breast. *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome*. Retrieved from http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/februar2010/g_mamma_10_1_0_d_07_lesions_uncertain_malign_potential.pdf
- Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 9(6), 599-612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7
- Baron, J. A., La Vecchia, C., & Levi, F. (1990). The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*, 162(2), 502-514.
- Becher, H., & Chang-Claude, J. (1996). Estimating disease risks for individuals with a given family history in different populations with an application to breast cancer. *Genet Epidemiol*, 13(3), 229-242. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(1996)13:3<229::AID-GEPI1>3.0.CO;2-1
- Becker, N., & Holzmeier, S. (2010, 03.06.2014). Die fünf häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Frauen. Retrieved from http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html - inhalt4
- Bertrand, K. A., Rosner, B., Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., Rexrode, K. M., Willett, W., & Tamimi, R. M. (2015). Premenopausal plasma 25-hydroxyvitamin D, mammographic density, and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 149(2), 479-487. doi:10.1007/s10549-014-3247-5
- Berube, S., Diorio, C., Masse, B., Hebert-Croteau, N., Byrne, C., Cote, G., Pollak, M., Yaffe, M., & Brisson, J. (2005). Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(7), 1653-1659. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0068
- Berube, S., Diorio, C., Verhoek-Ofstedahl, W., & Brisson, J. (2004). Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(9), 1466-1472.

- Bischoff-Ferrari, H. (2009). Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 23(6), 789-795. doi:10.1016/j.berh.2009.09.005
- Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., & Roberts, J. M. (2007). Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(9), 3517-3522. doi:10.1210/jc.2007-0718
- Bodnar, L. M., Krohn, M. A., & Simhan, H. N. (2009). Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr*, 139(6), 1157-1161. doi:10.3945/jn.108.103168
- Bodnar, L. M., & Simhan, H. N. (2010). Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv*, 65(4), 273-284. doi:10.1097/OGX.0b013e3181dbc55b
- Boyd, N., Martin, L., Stone, J., Little, L., Minkin, S., & Yaffe, M. (2002). A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11(10 Pt 1), 1048-1053.
- Boyd, N. F., Byng, J. W., Jong, R. A., Fishell, E. K., Little, L. E., Miller, A. B., Lockwood, G. A., Tritchler, D. L., & Yaffe, M. J. (1995). Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*, 87(9), 670-675.
- Boyd, N. F., Dite, G. S., Stone, J., Gunasekara, A., English, D. R., McCredie, M. R., Giles, G. G., Tritchler, D., Chiarelli, A., Yaffe, M. J., & Hopper, J. L. (2002). Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*, 347(12), 886-894. doi:10.1056/NEJMoa013390
- Boyd, N. F., Martin, L. J., Sun, L., Guo, H., Chiarelli, A., Hislop, G., Yaffe, M., & Minkin, S. (2006). Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(11), 2086-2092. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0345
- Boyd, N. F., Rommens, J. M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J. L., Yaffe, M. J., & Paterson, A. D. (2005). Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*, 6(10), 798-808. doi:10.1016/S1470-2045(05)70390-9
- Boyd, N. F., Stone, J., Martin, L. J., Jong, R., Fishell, E., Yaffe, M., Hammond, G., & Minkin, S. (2002). The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer*, 87(8), 876-882. doi:10.1038/sj.bjc.6600537
- Brisson, J., Berube, S., Diorio, C., Sinotte, M., Pollak, M., & Masse, B. (2007). Synchronized seasonal variations of mammographic breast density and plasma 25-hydroxyvitamin d. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(5), 929-933. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0746
- Brisson, J., Morrison, A. S., Kopans, D. B., Sadowsky, N. L., Kalisher, L., Twaddle, J. A., Meyer, J. E., Henschke, C. I., & Cole, P. (1984). Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 119(3), 371-381.
- Brisson, J., Sadowsky, N. L., Twaddle, J. A., Morrison, A. S., Cole, P., & Merletti, F. (1982). The relation of mammographic features of the breast to breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol*, 115(3), 438-443.
- Brock, K., Cant, R., Clemson, L., Mason, R. S., & Fraser, D. R. (2007). Effects of diet and exercise on plasma vitamin D (25(OH)D) levels in Vietnamese immigrant elderly in Sydney, Australia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103(3-5), 786-792. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.048
- Buchanan, J. R., Santen, R., Cauffman, S., Cavaliere, A., Greer, R. B., & Demers, L. M. (1986). The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int*, 39(3), 139-144.
- Burnand, B., Sloutskis, D., Gianoli, F., Cornuz, J., Rickenbach, M., Paccaud, F., & Burckhardt, P. (1992). Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr*, 56(3), 537-542.
- Butler, L. M., Gold, E. B., Conroy, S. M., Crandall, C. J., Greendale, G. A., Oestreicher, N., Quesenberry, C. P., Jr., & Habel, L. A. (2010). Active, but not passive cigarette smoking was inversely associated with mammographic density. *Cancer Causes Control*, 21(2), 301-311. doi:10.1007/s10552-009-9462-4
- Byrne, C., Schairer, C., Brinton, L. A., Wolfe, J., Parekh, N., Salane, M., Carter, C., & Hoover, R. (2001). Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 12(2), 103-110.
- Byrne, C., Schairer, C., Wolfe, J., Parekh, N., Salane, M., Brinton, L. A., Hoover, R., & Haile, R. (1995). Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and

- menopause status. *J Natl Cancer Inst*, 87(21), 1622-1629.
- Cannell, J. J., Zasloff, M., Garland, C. F., Scragg, R., & Giovannucci, E. (2008). On the epidemiology of influenza. *Virology*, 5, 29. doi:10.1186/1743-422X-5-29
- Capuco, A. V., Connor, E. E., & Wood, D. L. (2008). Regulation of mammary gland sensitivity to thyroid hormones during the transition from pregnancy to lactation. *Exp Biol Med (Maywood)*, 233(10), 1309-1314. doi:10.3181/0803-RM-85
- Castells, X., Domingo, L., Corominas, J. M., Tora-Rocamora, I., Quintana, M. J., Bare, M., Vidal, C., Natal, C., Sanchez, M., Saladie, F., Ferrer, J., Vernet, M., Servitja, S., Rodriguez-Arana, A., Roman, M., Espinas, J. A., & Sala, M. (2015). Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*, 149(1), 237-244. doi:10.1007/s10549-014-3208-z
- Chai, W., Maskarinec, G., & Cooney, R. V. (2010). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and mammographic density among premenopausal women in a multiethnic population. *Eur J Clin Nutr*, 64(6), 652-654. doi:10.1038/ejcn.2010.36
- Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. (1997). Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 7(5), 439-443.
- Checka, C. M., Chun, J. E., Schnabel, F. R., Lee, J., & Toth, H. (2012). The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*, 198(3), W292-295. doi:10.2214/AJR.10.6049
- Chen, P., Hu, P., Xie, D., Qin, Y., Wang, F., & Wang, H. (2010). Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 121(2), 469-477. doi:10.1007/s10549-009-0593-9
- Chen, W. Y., Bertone-Johnson, E. R., Hunter, D. J., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2005). Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(10), 2335-2339. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0283
- Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 306(17), 1884-1890. doi:10.1001/jama.2011.1590
- Ciccone, M. M., Zito, A., Dentamaro, I., Vestito, D., Scicchitano, P., Iacoviello, M., De Pergola, G., & Devito, F. (2015). [Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 16(1), 16-20. doi:10.1714/1776.19242
- Colangelo, L. A., Chiu, B. C. H., Lopez, P., D., S., C., W. L., E., H. R., & Gapstur, S. M. (2006). A pilot study of vitamin D, calcium, and percent breast density in Hispanic women. *Nutrition Research*, 26(1), 11-15.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), 187-195. doi:10.1016/S0140-6736(02)09454-0
- Colston, K. W., Lowe, L. C., Mansi, J. L., & Campbell, M. J. (2006). Vitamin D status and breast cancer risk. *Anticancer Res*, 26(4A), 2573-2580.
- Compston, J. E., Vedi, S., Ledger, J. E., Webb, A., Gazet, J. C., & Pilkington, T. R. (1981). Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*, 34(11), 2359-2363.
- Conway, B. J., McCrohan, J. L., Rueter, F. G., & Suleiman, O. H. (1990). Mammography in the eighties. *Radiology*, 177(2), 335-339.
- Crandall, C. J., Aragaki, A. K., Cauley, J. A., McTiernan, A., Manson, J. E., Anderson, G. L., Wactawski-Wende, J., & Chlebowski, R. T. (2012). Breast tenderness after initiation of conjugated equine estrogens and mammographic density change. *Breast Cancer Res Treat*, 131(3), 969-979. doi:10.1007/s10549-011-1803-9
- 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. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2(6), 598-604. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0138
- Cui, Y., & Rohan, T. E. (2006). Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(8), 1427-1437. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0075
- De Bruijn, K. M., Arends, L. R., Hansen, B. E., Leeflang, S., Ruiter, R., & van Eijck, C. H. (2013). Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*, 100(11), 1421-1429.

doi:10.1002/bjs.9229

- Deeb, K. K., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (2007). Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 7(9), 684-700. doi:10.1038/nrc2196
- Deutsches-Ärzteblatt. (2006). Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie. 103: A3504. Retrieved from <http://mobile.aerzteblatt.de/print/53981.htm>
- Diorio, C., Berube, S., Byrne, C., Masse, B., Hebert-Croteau, N., Yaffe, M., Cote, G., Pollak, M., & Brisson, J. (2006). Influence of insulin-like growth factors on the strength of the relation of vitamin D and calcium intakes to mammographic breast density. *Cancer Res*, 66(1), 588-597. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1959
- Dorgan, J. F., Baer, D. J., Albert, P. S., Judd, J. T., Brown, E. D., Corle, D. K., Campbell, W. S., Hartman, T. J., Tejpar, A. A., Clevidence, B. A., Giffen, C. A., Chandler, D. W., Stanczyk, F. Z., & Taylor, P. R. (2001). Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 93(9), 710-715.
- Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289(1), F8-28. doi:10.1152/ajprenal.00336.2004
- Endokrinologikum. (2013). Vitamin D-Mangel. Retrieved from <http://www.endokrinologikum.com/fachbereiche/endokrinologie/osteologie/vitamin-d-mangel.html>
- Ewertz, M., Duffy, S. W., Adami, H. O., Kvale, G., Lund, E., Meirik, O., Møller, A., Soini, I., & Tulinius, H. (1990). Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*, 46(4), 597-603.
- Fitzgibbons, P. L., Henson, D. E., & Hutter, R. V. (1998). Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 122(12), 1053-1055.
- Frost, M., Abrahamsen, B., Nielsen, T. L., Hagen, C., Andersen, M., & Brixen, K. (2010). Vitamin D status and PTH in young men: a cross-sectional study on associations with bone mineral density, body composition and glucose metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(5), 573-580. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03847.x
- Fuxe, K., Andersson, K., Eneroth, P., Harfstrand, A., & Agnati, L. F. (1989). Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology*, 14(1-2), 19-41.
- Gahl, A. (2012). Neue Referenzwerte für Vitamin D. Retrieved from <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/>
- Garland, C. F., & Garland, F. C. (2006). Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*, 35(2), 217-220. doi:10.1093/ije/dyi229
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 105(8), 515-525. doi:10.1093/jnci/djt023
- Gerber, M. (1997). Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst*, 89(9), 661-662.
- Gheita, T. A., Sayed, S., Gheita, H. A., & Kenawy, S. A. (2014). Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis*. doi:10.1111/1756-185X.12426
- Giovannucci, E. (2005). The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*, 16(2), 83-95. doi:10.1007/s10552-004-1661-4
- Grant, W. B. (2002). An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*, 94(6), 1867-1875.
- Grashoff, K. (2009, 23.03.2015). Vitamin D: Abhängig von der Sonne. Retrieved from http://www.springer-gup.de/de/pharmazie/das_pta_magazin/2874-Vitamin_D_Abhaengig_von_der_Sonne/
- Gray, S. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet*, 362(9392), 1332; author reply 1332. doi:10.1016/S0140-6736(03)14598-9
- Green, A. K., Hankinson, S. E., Bertone-Johnson, E. R., & Tamimi, R. M. (2010). Mammographic density, plasma vitamin D levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 127(3), 667-674. doi:10.1002/ijc.25075
- Greendale, G. A., Reboussin, B. A., Sie, A., Singh, H. R., Olson, L. K., Gatewood, O., Bassett, L. W., Wasilauskas, C., Bush, T., & Barrett-Connor, E. (1999). Effects of estrogen and

- estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med*, 130(4 Pt 1), 262-269.
- Greendale, G. A., Reboussin, B. A., Slone, S., Wasilauskas, C., Pike, M. C., & Ursin, G. (2003). Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst*, 95(1), 30-37.
- Grove, J. S., Goodman, M. J., Gilbert, F. I., Jr., & Mi, M. P. (1985). Factors associated with mammographic pattern. *Br J Radiol*, 58(685), 21-25. doi:10.1259/0007-1285-58-688-B21
- Halloran, B. P., & DeLuca, H. F. (1980). Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr*, 110(8), 1573-1580.
- Hardefeldt, P. J., Eslick, G. D., & Edirimanne, S. (2012). Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 133(3), 1169-1177. doi:10.1007/s10549-012-2019-3
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., Lingle, W. L., Degnim, A. C., Ghosh, K., Vierkant, R. A., Maloney, S. D., Pankratz, V. S., Hillman, D. W., Suman, V. J., Johnson, J., Blake, C., Tlsty, T., Vachon, C. M., Melton, L. J., 3rd, & Visscher, D. W. (2005). Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 353(3), 229-237. doi:10.1056/NEJMoa044383
- Harvey, N. C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., Moon, R., Cole, Z., Tinati, T., Godfrey, K., Dennison, E., Bishop, N. J., Baird, J., & Cooper, C. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*, 18(45), 1-190. doi:10.3310/hta18450
- Heikkinen, A., Parviainen, M. T., Tuppurainen, M. T., Niskanen, L., Komulainen, M. H., & Saarikoski, S. (1998). Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3 on circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int*, 62(1), 26-30.
- Hemmingsson, E., & Ekelund, U. (2007). Is the association between physical activity and body mass index obesity dependent? *Int J Obes (Lond)*, 31(4), 663-668. doi:10.1038/sj.ijo.0803458
- Hilakivi-Clarke, L., Shajahan, A., Yu, B., & de Assis, S. (2006). Differentiation of mammary gland as a mechanism to reduce breast cancer risk. *J Nutr*, 136(10), 2697S-2699S.
- Hintzpeter, B., Mensink, G. B., Thierfelder, W., Muller, M. J., & Scheidt-Nave, C. (2008). Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*, 62(9), 1079-1089. doi:10.1038/sj.ejcn.1602825
- Hirani, V., & Primatesta, P. (2005). Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing*, 34(5), 485-491. doi:10.1093/ageing/afi153
- Holick, M. F. (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 61(3 Suppl), 638S-645S.
- Holick, M. F. (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*, 135(11), 2739S-2748S.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
- Hollis, B. W. (1997). Quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D by radioimmunoassay using radioiodinated tracers. *Methods Enzymol*, 282, 174-186.
- Hollis, B. W. (2005). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*, 135(2), 317-322.
- Huff, E. (2010). Vitamin D Promotes Weight Loss. Retrieved from http://www.naturalnews.com/028051_Vitamin_D_weight_loss.html
- Hughes, D. A., & Norton, R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*, 158(1), 20-25. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x
- Hunter, D. J., & Willett, W. C. (1993). Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15(1), 110-132.
- Imtiaz, S., & Siddiqui, N. (2014). Vitamin-D status at breast cancer diagnosis: correlation with social and environmental factors and dietary intake. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 26(2), 186-190.
- Imtiaz, S., Siddiqui, N., Raza, S. A., Loya, A., & Muhammad, A. (2012). Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(3), 409-413. doi:10.4103/2230-8210.95684

- Jaaskelainen, T., Knekt, P., Marniemi, J., Sares-Jaske, L., Mannisto, S., Heliovaara, M., & Jarvinen, R. (2013). Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr*, 52(2), 513-525. doi:10.1007/s00394-012-0354-0
- Jacques, P. F., Felson, D. T., Tucker, K. L., Mahnken, B., Wilson, P. W., Rosenberg, I. H., & Rush, D. (1997). Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr*, 66(4), 929-936.
- Janni, W., Rack, B., & Friese, K. (2008). *Facharzt Gynäkologie*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Jorde, R., Sneve, M., Hutchinson, M., Emaus, N., Figenschau, Y., & Grimnes, G. (2010). Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol*, 171(8), 903-908. doi:10.1093/aje/kwq005
- Joseph, A. J., George, B., Pulimood, A. B., Seshadri, M. S., & Chacko, A. (2009). 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. *Indian J Med Res*, 130(2), 133-137.
- Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2009). Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*, 338(1), 40-44. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181a8ee91
- Jungert, A., & Neuhäuser-Berthold, M. (2013). Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. *Nutrition Research*, 33(8), 661-667. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.011
- Kassi, E. N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., Papatheodorou, A., Zafeiris, C., & Lyritis, G. (2014). Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens)*. doi:10.14310/horm.2002.1521
- Kavadar, G., Demircioglu, D. T., Ozgonenel, L., & Emre, T. Y. (2015). The relationship between vitamin D status, physical activity and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Bosn J Basic Med Sci*, 15(2), 62-66. doi:10.17305/bjbms.2015.399
- Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15(1), 36-47.
- Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Roddam, A., Dorgan, J. F., Longcope, C., Stanczyk, F. Z., Stephenson, H. E., Jr., Falk, R. T., Miller, R., Schatzkin, A., Allen, D. S., Fentiman, I. S., Key, T. J., Wang, D. Y., Dowsett, M., Thomas, H. V., Hankinson, S. E., Toniolo, P., Akhmedkhanov, A., Koenig, K., Shore, R. E., Zeleniuch-Jacquotte, A., Berrino, F., Muti, P., Micheli, A., Krogh, V., Sieri, S., Pala, V., Venturelli, E., Secreto, G., Barrett-Connor, E., Laughlin, G. A., Kabuto, M., Akiba, S., Stevens, R. G., Neriishi, K., Land, C. E., Cauley, J. A., Kuller, L. H., Cummings, S. R., Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., Bush, T. L., Comstock, G. W., Gordon, G. B., Miller, S. R., Longcope, C., & Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative, G. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 95(16), 1218-1226.
- Khan, K. A., Akram, J., & Fazal, M. (2011). Hormonal actions of vitamin D and its role beyond just being a vitamin: a review article. *Int J Med Sci*, 3(3), 65-72.
- Khan, Q. J., Kimler, B. F., & Fabian, C. J. (2010). The relationship between vitamin D and breast cancer incidence and natural history. *Curr Oncol Rep*, 12(2), 136-142. doi:10.1007/s11912-010-0081-8
- Khaw, K. T., Tazuke, S., & Barrett-Connor, E. (1988). Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 318(26), 1705-1709. doi:10.1056/NEJM198806303182601
- Kira, M., Kobayashi, T., & Yoshikawa, K. (2003). Vitamin D and the skin. *J Dermatol*, 30(6), 429-437.
- Kirchner, H., & Mühlhäußer, J. (2009). *Basics Biochemie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- Knight, J. A., Lesosky, M., Barnett, H., Raboud, J. M., & Vieth, R. (2007). Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(3), 422-429. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0865
- Knight, J. A., Vachon, C. M., Vierkant, R. A., Vieth, R., Cerhan, J. R., & Sellers, T. A. (2006). No association between 25-hydroxyvitamin D and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(10), 1988-1992. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0241
- Kopans, D. (1998). *Breast imaging, 2nd Edition*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Kotsopoulos, J., Tworoger, S. S., Campos, H., Chung, F. L., Clevenger, C. V., Franke, A. A.,

- Mantzoros, C. S., Ricchiuti, V., Willett, W. C., Hankinson, S. E., & Eliassen, A. H. (2010). Reproducibility of plasma and urine biomarkers among premenopausal and postmenopausal women from the Nurses' Health Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *19*(4), 938-946. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1318
- Krebsforschungszentrum, D. (2014). Die fünf häufigsten Krebstodesursachen für Frauen in Deutschland 2014.
- Krishnan, A. V., Swami, S., Peng, L., Wang, J., Moreno, J., & Feldman, D. (2010). Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology*, *151*(1), 32-42. doi:10.1210/en.2009-0855
- Kudlacek, S., Schneider, B., Peterlik, M., Leb, G., Klaushofer, K., Weber, K., Woloszczuk, W., Willvonseder, R., & Austrian Study Group on Normative Values of Bone, M. (2003). Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest*, *33*(4), 323-331.
- Laitinen, K., & Valimaki, M. (1991). Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int*, *49 Suppl*, S70-73.
- Lambe, M., Hsieh, C., Trichopoulos, D., Ekblom, A., Pavia, M., & Adami, H. O. (1994). Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*, *331*(1), 5-9. doi:10.1056/NEJM199407073310102
- Lamberg-Allardt, C. J., Outila, T. A., Karkkainen, M. U., Rita, H. J., & Valsta, L. M. (2001). Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res*, *16*(11), 2066-2073. doi:10.1359/jbmr.2001.16.11.2066
- Lange, C. A., & Yee, D. (2008). Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond Engl)*, *4*(2), 151-162. doi:10.2217/17455057.4.2.151
- Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R., & Heaney, R. P. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, *85*(6), 1586-1591.
- LeBlanc, E. S., Desai, M., Perrin, N., Wactawski-Wende, J., Manson, J. E., Cauley, J. A., Michael, Y. L., Tang, J., Womack, C., Song, Y., Johnson, K. C., O'Sullivan, M. J., Woods, N., & Stefanick, M. L. (2014). Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*, *21*(11), 1197-1203. doi:10.1097/GME.0000000000000238
- Lee, E., Ingles, S. A., Van Den Berg, D., Wang, W., Lavalley, C., Huang, M. H., Crandall, C. J., Stanczyk, F. Z., Greendale, G. A., & Ursin, G. (2012). Progesterone levels, progesterone receptor gene polymorphisms, and mammographic density changes: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Menopause*, *19*(3), 302-310. doi:10.1097/gme.0b013e3182310f9f
- Lee, K. (2012). Sex-specific relationships between alcohol consumption and vitamin D levels: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009. *Nutr Res Pract*, *6*(1), 86-90. doi:10.4162/nrp.2012.6.1.86
- Lee, S., Clark, S. A., Gill, R. K., & Christakos, S. (1994). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*, *134*(4), 1602-1610.
- Li, T., Sun, L., Miller, N., Nicklee, T., Woo, J., Hulse-Smith, L., Tsao, M. S., Khokha, R., Martin, L., & Boyd, N. (2005). The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *14*(2), 343-349. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0490
- Lindgren, J., Dorgan, J., Savage-Williams, J., Coffman, D., & Hartman, T. (2013). Diet across the Lifespan and the Association with Breast Density in Adulthood. *Int J Breast Cancer*, *2013*, 808317. doi:10.1155/2013/808317
- Liu, N. Q., & Hewison, M. (2012). Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys*, *523*(1), 37-47. doi:10.1016/j.abb.2011.11.018
- Lopes, M. R., Ribeiro, P. A., Ledur, P., Souza, G. C., Clausell, N., & Schaan, B. D. (2014). Vitamin D insufficiency is associated with lower physical function in patients with heart failure and diabetes. *J Diabetes Res*, *2014*, 320930. doi:10.1155/2014/320930
- Lowe, L. C., Guy, M., Mansi, J. L., Peckitt, C., Bliss, J., Wilson, R. G., & Colston, K. W. (2005). Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer*, *41*(8), 1164-1169. doi:10.1016/j.ejca.2005.01.017
- Ma, H., Bernstein, L., Pike, M. C., & Ursin, G. (2006). Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res*, *8*(4), R43. doi:10.1186/bcr1525
- MacFarlane, G. D., Sackrison, J. L., Jr., Body, J. J., Ersfeld, D. L., Fenske, J. S., & Miller, A. B.

- (2004). Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90(1-5), 621-622. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.042
- Mackawy, A. M., Al-Ayed, B. M., & Al-Rashidi, B. M. (2013). Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci (Qassim)*, 7(3), 267-275.
- MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*, 76(4), 1536-1538. doi:10.1172/JCI112134
- Madsen, K. H., Rasmussen, L. B., Andersen, R., Molgaard, C., Jakobsen, J., Bjerrum, P. J., Andersen, E. W., Mejborn, H., & Tetens, I. (2013). Randomized controlled trial of the effects of vitamin D-fortified milk and bread on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in families in Denmark during winter: the VitmaD study. *Am J Clin Nutr*, 98(2), 374-382. doi:10.3945/ajcn.113.059469
- Maghbooli, Z., Hossein-Nezhad, A., Karimi, F., Shafaei, A. R., & Larijani, B. (2008). Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*, 24(1), 27-32. doi:10.1002/dmrr.737
- Martin, L. J., Melnichouk, O., Guo, H., Chiarelli, A. M., Hislop, T. G., Yaffe, M. J., Minkin, S., Hopper, J. L., & Boyd, N. F. (2010). Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(2), 456-463. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0881
- Masala, G., Ambrogetti, D., Assedi, M., Giorgi, D., Del Turco, M. R., & Palli, D. (2006). Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer*, 118(7), 1782-1789. doi:10.1002/ijc.21558
- Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(6), 1165-1168.
- Mattila, C., Knekt, P., Mannisto, S., Rissanen, H., Laaksonen, M. A., Montonen, J., & Reunanen, A. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(10), 2569-2570. doi:10.2337/dc07-0292
- McCullough, M. L., Weinstein, S. J., Freedman, D. M., Helzlsouer, K., Flanders, W. D., Koenig, K., Kolonel, L., Laden, F., Le Marchand, L., Purdue, M., Snyder, K., Stevens, V. L., Stolzenberg-Solomon, R., Virtamo, J., Yang, G., Yu, K., Zheng, W., Albanes, D., Ashby, J., Bertrand, K., Cai, H., Chen, Y., Gallicchio, L., Giovannucci, E., Jacobs, E. J., Hankinson, S. E., Hartge, P., Hartmuller, V., Harvey, C., Hayes, R. B., Horst, R. L., & Shu, X. O. (2010). Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*, 172(1), 21-35. doi:10.1093/aje/kwq113
- McLelland, R., Hendrick, R. E., Zininger, M. D., & Wilcox, P. A. (1991). The American College of Radiology Mammography Accreditation Program. *AJR Am J Roentgenol*, 157(3), 473-479. doi:10.2214/ajr.157.3.1872231
- McTiernan, A., Chlebowski, R. T., Martin, C., Peck, J. D., Aragaki, A., Pisano, E. D., Wang, C. Y., Johnson, K. C., Manson, J. E., Wallace, R. B., Vitolins, M. Z., & Heiss, G. (2009). Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol*, 27(36), 6135-6143. doi:10.1200/JCO.2008.21.7166
- Meindl, A., Ditsch, N., Kast, K., Rhiem, K., & Schmutzler, R. K. (2011). Hereditary breast and ovarian cancer - new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl*, 108(19), 323-330. doi:10.3238/arztebl.2011.0323
- Meyer, C. (2004). Scientists probe role of vitamin D: deficiency a significant problem, experts say. *Jama*, 292(12), 1416-1418. doi:10.1001/jama.292.12.1416
- Meyer, H. E., Falch, J. A., Sogaard, A. J., & Haug, E. (2004). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. *Bone*, 35(2), 412-417. doi:10.1016/j.bone.2004.04.003
- Mikrozensus. (2009). Der Body Mass Index in der deutschen Bevölkerung. Retrieved from <http://bmi.biz/Der Body Mass Index in der deutschen Bevoelkerung.html>
- Minambres, I., Sanchez-Quesada, J. L., Vinagre, I., Sanchez-Hernandez, J., Urgell, E., de Leiva, A., & Perez, A. (2014). Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr Res*, 1-6. doi:10.3109/07435800.2014.982326
- Mishra, G., McCormack, V., Kuh, D., Hardy, R., Stephen, A., & dos Santos Silva, I. (2008). Dietary calcium and vitamin D intakes in childhood and throughout adulthood and mammographic density in a British birth cohort. *Br J Cancer*, 99(9), 1539-1543. doi:10.1038/sj.bjc.6604697

- Mora, S., Lee, I. M., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2006). Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*, *295*(12), 1412-1419. doi:10.1001/jama.295.12.1412
- Neuhouser, M. L., Bernstein, L., Hollis, B. W., Xiao, L., Ambis, A., Baumgartner, K., Baumgartner, R., McTiernan, A., & Ballard-Barbash, R. (2010). Serum vitamin D and breast density in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *19*(2), 412-417. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0774
- Nichols, H. B., Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. A., Titus, L. J., Egan, K. M., Hampton, J. M., & Visvanathan, K. (2012). Postoophorectomy estrogen use and breast cancer risk. *Obstet Gynecol*, *120*(1), 27-36. doi:10.1097/AOG.0b013e31825a717b
- Noh, J. J., Maskarinec, G., Pagano, I., Cheung, L. W., & Stanczyk, F. Z. (2006). Mammographic densities and circulating hormones: a cross-sectional study in premenopausal women. *Breast*, *15*(1), 20-28. doi:10.1016/j.breast.2005.04.014
- O'Donnell, S., Cranney, A., Horsley, T., Weiler, H. A., Atkinson, S. A., Hanley, D. A., Ooi, D. S., Ward, L., Barrowman, N., Fang, M., Sampson, M., Tsertsivadze, A., & Yazdi, F. (2008). Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr*, *88*(6), 1528-1534. doi:10.3945/ajcn.2008.26415
- Ojeda-Fournier, H., & Nguyen, J. Q. (2009). How to improve your breast cancer program: Standardized reporting using the new American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System. *Indian J Radiol Imaging*, *19*(4), 266-277. doi:10.4103/0971-3026.57206
- Onland-Moret, N. C., Peeters, P. H., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E., & van Gils, C. H. (2005). Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*, *90*(3), 1414-1419. doi:10.1210/jc.2004-0614
- Page, D. L., Schuyler, P. A., Dupont, W. D., Jensen, R. A., Plummer, W. D., Jr., & Simpson, J. F. (2003). Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*, *361*(9352), 125-129. doi:10.1016/S0140-6736(03)12230-1
- Palmer, J. R., & Rosenberg, L. (1993). Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev*, *15*(1), 145-156.
- Pappa, H. M., Bern, E., Kamin, D., & Grand, R. J. (2008). Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, *24*(2), 176-183. doi:10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3
- Park, J., Gong, J., Hong, H., Ha, C., & Kang, H. (2013). Serum Vitamin D status and its relations to body fatness and fitness and risk factors in young adults. *J Exerc Nutrition Biochem*, *17*(4), 143-150. doi:10.5717/jenb.2013.17.4.143
- Parkin, D. M., & Boyd, L. (2011). 8. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *Br J Cancer*, *105* Suppl 2, S34-37. doi:10.1038/bjc.2011.481
- Peterlik, M. (2012). Vitamin D insufficiency and chronic diseases: hype and reality. *Food Funct*, *3*(8), 784-794. doi:10.1039/c2fo10262e
- Phillips, D. H., & Garte, S. (2008). Smoking and breast cancer: is there really a link? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *17*(1), 1-2. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2856
- Pinto Pereira, S. M., McCormack, V. A., Moss, S. M., & dos Santos Silva, I. (2009). The spatial distribution of radiodense breast tissue: a longitudinal study. *Breast Cancer Res*, *11*(3), R33. doi:10.1186/bcr2318
- Plaza, S. M., & Lamson, D. W. (2005). Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev*, *10*(1), 24-35.
- Press, D. J., Sullivan-Halley, J., Ursin, G., Deapen, D., McDonald, J. A., Strom, B. L., Norman, S. A., Simon, M. S., Marchbanks, P. A., Folger, S. G., Liff, J. M., Burkman, R. T., Malone, K. E., Weiss, L. K., Spirtas, R., & Bernstein, L. (2011). Breast cancer risk and ovariectomy, hysterectomy, and tubal sterilization in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Am J Epidemiol*, *173*(1), 38-47. doi:10.1093/aje/kwq339
- Purohit, V. (2000). Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol*, *22*(3), 123-127.
- Rapuri, P. B., Kinyamu, H. K., Gallagher, J. C., & Haynatzka, V. (2002). Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, *87*(5), 2024-2032. doi:10.1210/jcem.87.5.8475
- Reinholz, M., Ruzicka, T., & Schaubert, J. (2012). Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy*, *42*(6), 817-826. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03923.x
- Riedel, J., Straub, L., Wissing, J., Artmann, A., Schmidmayr, M., Kiechle, M., & Seifert-Klauss,

- V. R. (2016). Vitamin D and Mammographic Findings. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 76(5), 570-578. doi:10.1055/s-0042-106208
- Rinaldi, S., Peeters, P. H., Bezemer, I. D., Dossus, L., Biessy, C., Sacerdote, C., Berrino, F., Panico, S., Palli, D., Tumino, R., Khaw, K. T., Bingham, S., Allen, N. E., Key, T., Jensen, M. K., Overvad, K., Olsen, A., Tjonneland, A., Amiano, P., Ardanaz, E., Agudo, A., Martinez-Garcia, C., Quiros, J. R., Tormo, M. J., Nagel, G., Linseisen, J., Boeing, H., Schulz, M., Grobbee, D. E., Bueno-de-Mesquita, H. B., Koliva, M., Kyriazi, G., Thrichopoulou, A., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Ferrari, P., Slimani, N., Saracci, R., Riboli, E., & Kaaks, R. (2006). Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, 17(8), 1033-1043. doi:10.1007/s10552-006-0041-7
- Robert-Koch-Institut. (2010). Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) - Angaben in Prozent.
- Robert-Koch-Institut. (2013). Zentrum für Krebsregisterdaten - Krebsarten. Retrieved from http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html
- Robien, K., Cutler, G. J., & Lazovich, D. (2007). Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control*, 18(7), 775-782. doi:10.1007/s10552-007-9020-x
- Ross, R. K., Paganini-Hill, A., Wan, P. C., & Pike, M. C. (2000). Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*, 92(4), 328-332.
- Rossi, M., McLaughlin, J. K., Lagiou, P., Bosetti, C., Talamini, R., Lipworth, L., Giacosa, A., Montella, M., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2009). Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol*, 20(2), 374-378. doi:10.1093/annonc/mdn550
- Roth-Ganter, G. (2002). *Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis: ein Technik-, Einstellungs- und Qualitätsleitfaden für Radiologen, Gynäkologen und MTRA ; 42 Tabellen*: Georg Thieme Verlag.
- Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2012). *Modern Epidemiology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Russo, J., Moral, R., Balogh, G. A., Mailo, D., & Russo, I. H. (2005). The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 7(3), 131-142. doi:10.1186/bcr1029
- Russo, J., & Russo, I. H. (2006). The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 102(1-5), 89-96. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.09.004
- Saenger, A. K., Laha, T. J., Bremner, D. E., & Sadrzadeh, S. M. (2006). Quantification of serum 25-hydroxyvitamin D(2) and D(3) using HPLC-tandem mass spectrometry and examination of reference intervals for diagnosis of vitamin D deficiency. *Am J Clin Pathol*, 125(6), 914-920. doi:10.1309/J32U-F7GT-QPWN-25AP
- Sala, E., Warren, R., McCann, J., Duffy, S., Luben, R., & Day, N. (1999). High-risk mammographic parenchymal patterns and anthropometric measures: a case-control study. *Br J Cancer*, 81(7), 1257-1261. doi:10.1038/sj.bjc.6690838
- Sampson, H. W. (1997). Alcohol, osteoporosis, and bone regulating hormones. *Alcohol Clin Exp Res*, 21(3), 400-403.
- Sarkola, T., Adlercreutz, H., Heinonen, S., von Der Pahlen, B., & Eriksson, C. J. (2001). The role of the liver in the acute effect of alcohol on androgens in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(5), 1981-1985. doi:10.1210/jcem.86.5.7486
- Schairer, C., Lubin, J., Troisi, R., Sturgeon, S., Brinton, L., & Hoover, R. (2000). Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 283(4), 485-491.
- Scherberich, J. E. (2008). Calcium phosphate and bone metabolism. *Der Nephrologe*, 3(6), 507-517. doi:10.1007/s11560-008-0213-4
- Schon, D., Bertz, J., Gorsch, B., Haberland, J., & Kurth, B. M. (2004). [Federal Cancer Reporting Unit. Surveillance program for cancer registration in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47(5), 429-436. doi:10.1007/s00103-004-0830-7
- Scragg, R., & Camargo, C. A., Jr. (2008). Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 168(6), 577-586; discussion 587-591. doi:10.1093/aje/kwn163

- Shirazi, L., Almquist, M., Malm, J., Wirfalt, E., & Manjer, J. (2013). Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Womens Health*, 13, 33. doi:10.1186/1472-6874-13-33
- Snijder, M. B., van Schoor, N. M., Pluijm, S. M., van Dam, R. M., Visser, M., & Lips, P. (2006). Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8), 2980-2985. doi:10.1210/jc.2006-0510
- Sowers, M. R., Wallace, R. B., & Lemke, J. H. (1985). The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr*, 42(1), 135-142.
- Spiro, A., & Buttriss, J. L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*, 39(4), 322-350. doi:10.1111/nbu.12108
- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Gangnon, R. E., Buist, D. S., Burnside, E. S., Aiello Bowles, E. J., Stanczyk, F. Z., Sisney, G. S., & Skinner, H. G. (2012). The vitamin D pathway and mammographic breast density among postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*, 131(1), 255-265. doi:10.1007/s10549-011-1726-5
- Starup-Linde, J., Karlstad, O., Eriksen, S. A., Vestergaard, P., Bronsveld, H. K., de Vries, F., Andersen, M., Auvinen, A., Haukka, J., Hjellvik, V., Bazelier, M. T., Boer, A., Furu, K., & De Bruin, M. L. (2013). CARING (CAncer Risk and INsulin analogues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis. *Curr Drug Saf*, 8(5), 296-332.
- Stingl, W. (2009). 10 Minuten täglich an die Sonne - im Winter Vitamin D. *ÄrzteZeitung*. Retrieved from http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/artikel/571566/10-minuten-taeglich-sonne-winter-vitamin-d.html
- Strowitzki, T. (2005). Hormonersatztherapie bei Frau und Mann - Menopase und Andropause. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73(10).
- Sunshine-Vitamin-Alliance. (2007). Sun exposure to the skin is the human race's natural, intended, most effective and most neglected source of vitamin D. Retrieved from <http://www.sunshinevitamin.org/>
- Swami, S., Krishnan, A. V., Peng, L., Lundqvist, J., & Feldman, D. (2013). Transrepression of the estrogen receptor promoter by calcitriol in human breast cancer cells via two negative vitamin D response elements. *Endocr Relat Cancer*, 20(4), 565-577. doi:10.1530/ERC-12-0281
- Szodoray, P., Nakken, B., Gaal, J., Jonsson, R., Szegedi, A., Zold, E., Szegedi, G., Brun, J. G., Gesztelyi, R., Zeher, M., & Bodolay, E. (2008). The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*, 68(3), 261-269. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x
- Terry, P. D., & Rohan, T. E. (2002). Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11(10 Pt 1), 953-971.
- Thacher, T. D., & Clarke, B. L. (2011). Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*, 86(1), 50-60. doi:10.4065/mcp.2010.0567
- Thomson, C. A., Arendell, L. A., Bruhn, R. L., Maskarinec, G., Lopez, A. M., Wright, N. C., Moll, C. E., Aickin, M., & Chen, Z. (2007). Pilot study of dietary influences on mammographic density in pre- and postmenopausal Hispanic and non-Hispanic white women. *Menopause*, 14(2), 243-250. doi:10.1097/01.gme.0000235362.72899.7b
- Thorne-Lyman, A., & Fawzi, W. W. (2012). Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 26 Suppl 1, 75-90. doi:10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
- Thouvenot, E., & Camu, W. (2013). [Vitamin D and neurology]. *Presse Med*, 42(10), 1398-1404. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.012
- Tice, J. A., O'Meara, E. S., Weaver, D. L., Vachon, C., Ballard-Barbash, R., & Kerlikowske, K. (2013). Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 105(14), 1043-1049. doi:10.1093/jnci/djt124
- Trautmann, K., & Merz, E. (2007). Pränataldiagnostik - Entwicklung, Errungenschaften, Ausblick. Retrieved from <https://forum.sexualaufklaerung.de/index.php?docid=989>
- Trichopoulos, D., Adami, H. O., Ekblom, A., Hsieh, C. C., & Ligiou, P. (2008). Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer*, 122(3), 481-485. doi:10.1002/ijc.23303
- Trichopoulos, D., Hsieh, C. C., MacMahon, B., Lin, T. M., Lowe, C. R., Mirra, A. P., Ravnihar, B., Salber, E. J., Valaoras, V. G., & Yuasa, S. (1983). Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 31(6), 701-704.
- Trichopoulos, D., & Lipman, R. D. (1992). Mammary gland mass and breast cancer risk.

- Epidemiology*, 3(6), 523-526.
- Tseng, M., Byrne, C., Evers, K. A., & Daly, M. B. (2007). Dietary intake and breast density in high-risk women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res*, 9(5), R72. doi:10.1186/bcr1781
- Tsugawa, N., Sahara, Y., Kamao, M., & Okano, T. (2005). Determination of 25-hydroxyvitamin D in human plasma using high-performance liquid chromatography--tandem mass spectrometry. *Anal Chem*, 77(9), 3001-3007. doi:10.1021/ac048249c
- Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*, 91(5), 1255-1260. doi:10.3945/ajcn.2009.29094
- Ursin, G., Longnecker, M. P., Haile, R. W., & Greenland, S. (1995). A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology*, 6(2), 137-141.
- Vachon, C. M., Kushi, L. H., Cerhan, J. R., Kuni, C. C., & Sellers, T. A. (2000). Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9(2), 151-160.
- Vanlint, S. (2013). Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 5(3), 949-956. doi:10.3390/nu5030949
- Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 69(5), 842-856.
- Vieth, R., Ladak, Y., & Walfish, P. G. (2003). Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(1), 185-191. doi:10.1210/jc.2002-021064
- Vimaleswaran, K. S., Berry, D. J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L. T., Cooper, J. D., Dastani, Z., Li, R., Houston, D. K., Wood, A. R., Michaelsson, K., Vandenput, L., Zgaga, L., Yerges-Armstrong, L. M., McCarthy, M. I., Dupuis, J., Kaakinen, M., Kleber, M. E., Jameson, K., Arden, N., Raitakari, O., Viikari, J., Lohman, K. K., Ferrucci, L., Melhus, H., Ingelsson, E., Byberg, L., Lind, L., Lorentzon, M., Salomaa, V., Campbell, H., Dunlop, M., Mitchell, B. D., Herzig, K. H., Pouta, A., Hartikainen, A. L., Genetic Investigation of Anthropometric Traits, G. C., Streeten, E. A., Theodoratou, E., Jula, A., Wareham, N. J., Ohlsson, C., Frayling, T. M., Kritchevsky, S. B., Spector, T. D., Richards, J. B., Lehtimäki, T., Ouweland, W. H., Kraft, P., Cooper, C., Marz, W., Power, C., Loos, R. J., Wang, T. J., Jarvelin, M. R., Whittaker, J. C., Hingorani, A. D., & Hyppönen, E. (2013). Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, 10(2), e1001383. doi:10.1371/journal.pmed.1001383
- Welsh, J. (2004). Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1721S-1724S.
- Welsh, P., & Sattar, N. (2014). Vitamin D and chronic disease prevention. *BMJ*, 348, g2280. doi:10.1136/bmj.g2280
- Woitge, H. W., Scheidt-Nave, C., Kissling, C., Leidig-Bruckner, G., Meyer, K., Grauer, A., Scharla, S. H., Ziegler, R., & Seibel, M. J. (1998). Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1), 68-75. doi:10.1210/jcem.83.1.4522
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 72(3), 690-693.
- Yaghjian, L., Colditz, G. A., & Wolin, K. (2012). Physical activity and mammographic breast density: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 135(2), 367-380. doi:10.1007/s10549-012-2152-z
- Yin, L., Grandi, N., Raum, E., Haug, U., Arndt, V., & Brenner, H. (2010). Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer*, 46(12), 2196-2205. doi:10.1016/j.ejca.2010.03.037
- Yoshioka, M., Ayabe, M., Yahiro, T., Higuchi, H., Higaki, Y., St-Amand, J., Miyazaki, H., Yoshitake, Y., Shindo, M., & Tanaka, H. (2005). Long-period accelerometer monitoring shows the role of physical activity in overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*, 29(5), 502-508. doi:10.1038/sj.ijo.0802891
- Zinser, G. M., McEleney, K., & Welsh, J. (2003). Characterization of mammary tumor cell lines from wild type and vitamin D3 receptor knockout mice. *Mol Cell Endocrinol*, 200(1-2), 67-80.
- Ziv, E., Shepherd, J., Smith-Bindman, R., & Kerlikowske, K. (2003). Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(7), 556-558.

8 Anhang

8.1 Zusammenfassung empirischer Studien zu Vitamin D und Brustkrebs

Autor, Jahr	Land	Studien-design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä-(Peri-)/Postmenopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichtebeurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Bertone-Johnson (2006)	USA	QS, 808	SP: 50-79	0/808	FB	PD	kein Zusammenhang von Vit. D- bzw. Ca-Aufnahme und Brustdichte erkennbar, zw. 50 und 59 J. inverse Korrelation von Vit. D-Präparateinnahme und Brustdichte	Allgemein sehr geringe Vit. D- und Ca-Aufnahme im Studienkollektiv	Alter, BMI, Sonneneinstrahlung
Bertrand (2015)	USA	QS mit FKS, 835	SP: 32-58, Med: 45 (F-), 44 (K-)	835/0	Serum-25(OH)D	PD	Signifikant höhere prozentuale Dichte bei 25(OH)D in 4. Quartil verglichen mit 1. Quartil, Bei PD in 3. Terzil inverse Korrelation von 25(OH)D und Brustkrebsrisiko		Alter, Ethnizität, Blutabnahmemonat und -tageszeit, Zeit seit letzter Nahrungsaufnahme, Zyklusstag, Menarchealter, Parität & Alter bei 1. Geburt, Familienanamnese für Brustkrebs, Z.n. benignen Brustveränderungen, Alkohol, BMI
Berube (2005)	CAN	QS, 1560	MW: 46,7 prä-m., 61,4 postm. SP: 31-81	777/783	FB	PD	Präm. inverse Korrelation von Vit. D- bzw. Ca-Aufnahme und Brustdichte, Stärkster Effekt bei gleichzeitig hoher Vit. D- und Ca-Aufnahme, postm. kein Zusammenhang erkennbar	Ausschlusskriterien: Krebs in Eigenanamnese, Brustimplantate oder Brustverkleinerung, Diabetes mellitus, Zwerghwuchs/Akromegalie, Erkrankungen der Schilddrüse, Nebenniere u./o. Leber, Tamoxifen oder Raloxifeneinnahme, kürzliche Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder HRT, Schwangerschaft	Alter, BMI, Menarchealter, Anzahl voll ausgetragener Schwangerschaften und Alter 1. Schwangerschaft, Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva/HRT, Alkoholkonsum, tägliche Kalorienaufnahme, Sport, Familienanamnese für Brustkrebs, Z.n. Brustbiopsie, Raucherstatus, Ausbildung
Brisson (2007)	CAN	QS, 741	MW: 46,8	741/0	Serum-25(OH)D	PD	Inverse Korrelation von 25(OH)D und Brustdichte mit Verzögerung von 4 Monaten		Monat der Blutabnahme 95% Europäischen Ursprungs

Autor, Jahr	Land	Studien- design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-)/Post- menopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichte- beurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Chai (2010)	USA	QS, 182	MW: 42,6	182/0	Serum-25(OH)D	PD & AD	Kein Zusammenhang von 25(OH)D und Brustdichte erkennbar, geringere 25(OH)D-Spiegel bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern, kein ethnischer Unterschied in Brustdichte	Ethnizität des Kollektivs: 67 Kaukasisch, 74 Asiatisch, 22 Hawaiianisch, 19 anderer Abstammung	BMI, Alter, Asiatische Abstammung, Alter bei 1. Geburt, Parität, Menarchealter
Chen (2010)	CHN	Meta			FB zu Vit. D- (11 Studien) und Ca-Aufnahme (15 Studien), Serum-25(OH)D (7 Studien), Serum-1,25-(OH) ₂ D (3 Studien)		Inverse Korrelation von Vit. D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko, 19% Risikosenkung bei sehr hoher Ca-Aufnahme, 45% Risikosenkung bei sehr hohem 25(OH)D-Spiegel, Kein Zusammenhang von 1,25-(OH) ₂ D und Brustkrebs erkennbar		
Chlebowski (2008)	USA	FKS, 2134 (1067 F., 1067 K.)		0/2134	Serum-25(OH)D nach Einnahme von 400IU Vit. D3 und 1000mg Ca für mittleren Zeitraum von 7 Jahren		Kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D und Brustkrebsrisiko erkennbar		BMI, Sport
Colangelo (2006) Crew (2009)	USA USA	QS, 99 FKS, 2101 (1026 F., 1075 K.)	MW: 52,1, SP: 40-77 MW: 58,6 (F.), 56,1 (K.)	38/61 > 2/3 postm.	FB Serum-25(OH)D	PD & AD	inverse Korrelation von Vit. D- bzw. Ca-Aufnahme und Brustdichte Postm. 54% Brustkrebsrisikoreduktion bei hohem 25(OH)D (>40 ng/ml), prä- kein Zusammenhang erkennbar, Zusammenhang unabhängig von Hormonrezeptorstatus	lateinamerikanischen Probandinnen	Menopausenstatus

Autor, Jahr	Land	Studien- design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-)/Post- menopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichte- beurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Dioro (2006)	CAN	QS, 771	MW: 46,8	771/0	FB	PD	Stärkere inverse Korrelation von Vit. D-bzw. Ca-Aufnahme und Brustdichte bei IGF-1 und IGF-binding protein 3 > Med	Ausschlusskriterien: Hormoneinnahme innerhalb der letzten 3 Monate vor Mammographie, Schwangerschaft, Tamoxifen- oder Raloxifeneinnahme, Krebs in Eigenanamnese, Brustimplantate oder – verkleinerung, Diabetes mellitus, Zwergerwuchs/Akromegalie, Erkrankungen der Schilddrüse, Nebenniere u./o. Leber	Alter, BMI, Alkoholkonsum, tägliche Kalorienaufnahme, Menarchealter, Anzahl voll ausgetragener Schwangerschaften und Alter 1. Schwangerschaft, Anzahl Brustbiopsien, Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva/HRT, Familienanamnese für Brustkrebs, Sport, Ausbildung, Raucherstatus, Vit. D-/Ca-Präparateinnahme
Freedman (2008)	USA	FKS, 2010 (1005 F., 1005 K.)	SP: 55-74	0/2010	Serum-25(OH)D, Serum-1,25- (OH) ₂ D, FB		Kein Zusammenhang von 25(OH)D bzw. 1,25(OH) ₂ D und Brustkrebsrisiko erkennbar		Blutabnahmedatum und – tageszeit, Menopausenstatus und – alter, HRT, BMI, Menarchealter, Raucherstatus, Familienanamnese für Brustkrebs, Benigne Brustkrankung in Vorgeschichte, Parität und Alter 1. Schwangerschaft, Ethnizität, Alkoholkonsum, Ca-Aufnahme
Green (2010)	USA	QS, 960	Med: 61,0	0/960	Serum-25(OH)D, Serum-1,25- (OH) ₂ D	PD	Kein Zusammenhang von 25(OH)D bzw. 1,25-(OH) ₂ D und Brustdichte erkennbar, 4-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hoher Brustdichte und niedrigem 25(OH)D im Vergleich zu sehr geringer Brustdichte und hohem 25(OH)D	QS aus FKS	BMI, Familienanamnese zu Brustkrebs, HRT, Alkoholkonsum, Parität und Alter 1. Schwangerschaft, Menarchealter

Autor, Jahr	Land	Studien- design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-)/Post- menopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichte- beurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Imtiaz & Siddiqui (2014)	PK	QS, FKS, 200	MW: 47,6 (F.), 46 (K.) SP: 25-74	n.a.	Serum-25(OH)D, Sonnenaufenthalt FB		Vitamin D-Mangel bei 99% der Brustkrebspatientinnen und 90% der gesunden Frauen		
John (1999)	USA	KS, 5009 (190 EFr., 4819 K.)			FB		Inverse Korrelation von Vit. D-Einnahme und Brustkrebsrisiko, stärkerer Effekt bei Wohnort mit hoher Sonneneinstrahlung		Alter, Ausbildung, Menarchealter, BMI, Alkoholkonsum, Sport, Ca-Aufnahme
Khan (2010)	USA	UA					Kein Zusammenhang von Vit. D-Präparateinnahme und Brustkrebsrisiko erkennbar		
Knight (2006)	CAN	QS, 487	MW: 56,4, SP: 27-85	133/354	Serum-25(OH)D	PD & AD	Kein Zusammenhang von 25(OH)D und Brustdichte erkennbar, niedrigste Brustdichte in höchster 25(OH)D-Quartile bei gleichzeitig hohem Ca-Zufuhr	Blutabnahme bei 73% der Frauen < 1 J. nach Mammographie, bei 27% nach 1-4 J., Vergleich der Brustdichte innerhalb 25(OH)D-Quartilen	Alter, Parität und Alter 1. SS, BMI, Sport
Knight (2007)	CAN	FKS, 2107 (972 F., 1135 K.)			FB, Sonnensexposition		Inverse Korrelation von Brustkrebsrisiko und Sonnensexposition, Einnahme von Lebertran und Milchzufuhr im Alter von 10 bis 19 J., geringerer Effekt für Alter 20-29 J., kein Effekt für Alter 45-54 J.		Alter, Ausbildung, Ethnizität, Menarchealter, Familienanamnese für Brustkrebs, Alter 1. Geburt, Sonnenaufenthalt, BMI, Menopausenstatus
Lin (2007)	USA	KS, 31387	> 45	10578/20909	FB		Präm. moderate inverse Korrelation von Vit. D- und Ca-Aufnahme und Brustkrebsrisiko, postm.ausal kein Effekt erkennbar	Während 10-J.-Beobachtungszeitraum: Brustkrebsdiagnose bei 276 prämen. und 743 postm.ausalen Frauen	Alter, BMI, Sport, Familienanamnese für Brustkrebs, Benigne Brustveränderung in Vorgeschichte, Menarchealter, Parität und Alter bei 1. Geburt, MultiVit.einnahme, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Kalorienaufnahme
Lowe (2005)	GB	FKS, 358 (179 F., 179 K.)	Med: 58, SP: 34-84 (F.), 36-80 (K.)	19/160 (F.), 15/164 (K.)	Serum-25(OH)D, VDR-Genotyp- Bestimmung		Inverse Korrelation von 25(OH)D und Brustkrebsrisiko, unabhängig von Genotyp	Jahreszeit der Blutabnahme, Alter, Menopausenstatus	

Autor, Jahr	Land	Studien- design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-)/Post- menopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdicke- beurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Masala (2006)	ITA	Längs- schnitt, 1668	MW: 53,3	491 (119)/1055	FB	Wolfe's Klassifikation ≈ ACR	Inverse Korrelation von hohem Konsum von Käse und Ca-reichen Nahrungsmitteln und hoher Brustdicke; keine sonstige Korrelation von Vit. D-reicher Nahrung und Brustdicke gefunden	Fragebogen zu Nahrungsmitteln wurde anhand spezieller italienischer Nahrungsmitteltabelle erstellt; mit > 160 Nahrungsmitteln; nicht speziell für Vitamin D	Verschiedene Nahrungsmittel, Alter, Ausbildungslevel, Meno- pausenstatus, BMI, Kalo- rienaufnahme, Anzahl der Kinder, Stilldauer, Z.n. Brust- biopsien, Familienanamnese zu Brustkrebs in 1. Gen.
McCo- llough (2005)	USA	KS, 68567 (2855 Erkr., 65712 K.)	SP: 50-74	0/68567	FB		Inverse Korrelation von Ca- bzw. Milchprodukt-Aufnahme, 25(OH)D und Brustkrebsrisiko, kein Zusammenhang von Ca- u./o. Vit. D-Präparataufnahme und Brustkrebsrisiko erkennbar		Alter, Brustzyste in Vorgeschichte, Familienanamnese fuer Brustkrebs, Größe, Gewichtsveränderung seit 18. L.J., Alkoholkonsum, Ethnizität, Menopause, Alter 1. Geburt, Anzahl keiner Lebendgeburten, Ausbildung, Mammographische Vorgeschichte, HRT Menopausenstatus
Mishra (2008)	GB	KS, 1161	MW: 51,5	n.a.	5-Tage- Ernährungs- tagebuch	PD & AD	Kein Zusammenhang von Vit. D-bzw. Ca-Aufnahme und Brustdicke erkennbar	Kein Brustkrebs in Vorgeschichte, Mammographie-Aufnahmen von 50.-52. L.J verwendet, Ernährungstagebuch postm.-screening angefertigt, möglicherweise Änderung der Essgewohnheiten seit Mammographie, Frage nach Ergänzungsmitteln erst ab Alter v. 53 J. Erfasst, keine Angaben zu Menopausenstatus	
Neu- houser (2010)	USA	QS, 426	MW: 61,0	0/426	Serum-25(OH)D, FB	PD & AD	Kein Zusammenhang von 25(OH)D bzw. Vit. D-Aufnahme und Brustdicke erkennbar		Alter, BMI, Tamoxifeninnahme, Staging Mammacarcinom, Art Carcinom-Therapie, Jahreszeit der Blutabnahme und Mammographie, Sport, Ovarialfunktion, Ethnizität

Autor, Jahr	Land	Studien- design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-)/Post- menopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichte- beurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Riedel (2016)	DEU	QS, 1090, davon 59 mit malignem Histologie- befund	SP: 20-87	436/458	Serum-25(OH)D, FB	ACR	25(OH)D < 10 ng/ml häufiger bei Frauen mit malignem Histologiebefund als bei Frauen mit benignem/ohne Histologiebefund, Unterschied nicht signifikant; Jahreszeitliche 25(OH)D- Schwankungen bei benignem/keinem Histologiebefund (p < 0.01); Ganzjährlich niedrige 25(OH)D-Spiegel bei malignem Befund.	Autor des Dissertationsschreibens war Mitverfasser: Veröffentlichte Daten sind aus der Studie, die dieser Dissertation zu Grunde liegt.	
Robien (2007)	USA	KS 34321 (2440 Erkr., 31881 K.)	SP: 55-69	0/34321	FB		Brustkrebsrisikoreduktion bei tägl. Vit. D-Aufnahme > 800 IU im Vergleich zu < 400 IU/Tag, größerer Effekt bei negativem Rezeptor-Status, größter Effekt in ersten 5 Jahren nach Fragebogenerfassung, danach Abflachung	Alter, Raucherstatus, Menarchealter, Menopausealter, Familienanamnese für Brustkrebs, Ostrogeneinnahme, Alter 1. Geburt, Anzahl Lebendgeburten, Ausbildung, BMI, Mammographische Vorgeschichte, Kalorienaufnahme, Fett- und Alkoholkonsum, Sonnenaufenthalt Alter, Ausbildung, Menarchealter, Menopausenstatus und - alter, Kalorienaufnahme, BMI, Orale Kontrazeptiva, HRT	
Rossi (2009)	ITA	FKS, 5157 (2569 F., 2588 K.)	Med: 55 (F.), 56 (K.), SP: 23-74 (F.), 20-74 (K.)		FB		Inverse Korrelation von Vit. D- Aufnahme und Brustkrebsrisiko		
Sprague (2012)	USA	QS, 238	MW: 60,7, SP: 55-70	0/238	Serum-25(OH)D	PD & AD	Alters- und jahreszeitenadjustierte positive Korrelation zwischen 25(OH)D und prozentualer Brustdichte, nach Adjustierung für BMI kein Zusammenhang mehr erkennbar, lediglich Tendenz inverser Korrelation von 25(OH)D und Brustdichte bei höherem BMI, leicht inverse Korrelation bei Estradiol-Spiegeln > 8,8 pg/ml	Ausschlusskriterium: aktuell oder jemals erfolgte HRT	Alter, Jahreszeit der Blutabnahme, BMI, Retinol, Ca, Estradiol

Autor, Jahr	Land	Studien-design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä- (Peri-) / Postmenopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichtebeurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Thomson (2007)	USA	QS, 237	MW: 51	137/101	FB	PD	Präm. inverse Korrelation von Vit. D-, Ca- bzw. Milchprodukteinnahme und Brustdichte bei lateinamerikanischem Kollektiv	Rekrutierung von lateinamerikanischen und nicht lateinamerikanischen Frauen mit weisser Hautfarbe	Ethnizität, Menopausenstatus
Tseng (2007)	USA	QS, 157	MW: 50	86/71	FB	ACR	Inverse Korrelation von Vit. D-Aufnahme und Brustdichte	Studienkollektiv aus Hochrisikopatientinnen: Frauen mit mindestens 1 erst- oder zweitgradigem Verwandten mit Brust- oder Eierstockkrebs	Alter, BMI, tägliche Kalorienaufnahme, Menarchealter, Menopausenstatus, HRT, Familienanamnese für Brustkrebs (sporadisch, familiär, hereditär)
Vachon (2000)	USA	QS, 1508	MW: 61,4, SP 40-90	264/1244	FB	PD	Postm. ausal inverse Korrelation von Milchprodukteinnahme und Brustdichte	Ausschlusskriterium: Brustkrebs in Eigenanamnese, Mammographie innerhalb der letzten 1-2 Jahre vor Rekrutierung erfolgt	Alter, BMI, Ausbildung, Raucherstatus, Sport, Orale Kontrazeptiva, HRT, Menarchealter, Parität und Alter 1. Geburt
Yeghjian (2011)	USA	Sys. ÜA, 9602		3739/5863	Serum-25(OH)D, FB		In 5 von 9 Studien prä. inverse Korrelation von Vit. D-Einnahme und Brustdichte, in 1 Studie gering positive Korrelation, in 1 Studie stark inverse Korrelation von Vit. D-Präparateinnahme und Brustdichte (p=0,009) bei lateinamerikanischem Kollektiv, nach Adjustierung für Menopausenstatus Zusammenhang nur noch prä. erkennbar In 4 von 5 Studien kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D und Brustdichte erkennbar, in 1 Studie inverse Korrelation von 25(OH)D-Wertveränderungen und Brustdichteveränderungen mit Verzögerung von 4 Monaten	Einschluss von Studien, die vor dem 30. März 2011 veröffentlicht wurden, in Englisch waren und als Volltextformat zugänglich waren, Betrachtung von 14 Studien, Rekrutierung von je über 700 Teilnehmerinnen in 8 Studien, in 9 Studien Ermittlung des Vit. D-Einnahmeverhaltens mittels Ernährungsfragebogens, in 5 Studien Serum-25(OH)D	

Autor, Jahr	Land	Studien-design, N	Alter (Jahre)	Anzahl Prä-(Peri-)/Postmenopausal	Beurteilung der Vit. D-Exposition	Ggf. Brustdichtebeurteilung	Ergebnisse	Kommentare	Adjustierung nach
Yin (2010)	DEU	Meta			Serum-25(OH)D		In FKS inverse Korrelation von 25(OH)D und Brustkrebsrisiko, in prospektiven Studien kein Zusammenhang erkennbar	Betrachtung von 10 Studien zu Zusammenhang von 25(OH)D und Brustkrebsrisiko	

Tabelle 27: Zusammenfassung empirischer Studien zu Vitamin D und Brustkrebs. Abkürzungen: n.a. = nicht angegeben, PD = prozentuale mammographische Dichte, AD = absolutes Dichtereale, QS = Querschnittsstudie, FKS = Fall-Kontroll-Studie, KS = Kohortenstudie, Meta = Metaanalyse, Sys. ÜA = Systematische Übersichtsarbeit, FB = Fragebogen zu Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsergänzungsmitteln, MW = Mittelwert, Med = Median, SP = Spannweite, Postm. = Postmenopausal, Präm. = Prämenopausal, Erkr. = An Brustkrebs erkrankt, Ca = Calcium, Vit. D = Vitamin D

8.2 Weitere Auswertungen

8.2.1 Deskriptive Statistik

Prä-/Postmenopausal	Alter	BMI	25(OH)D	Ca	Phos	Krea	Fisch/ Monat	Milch & Jog/ Woche	Käse/ Woche	ACR	BIRADS
Prämeno- pausal	Mittelwert	43,80	16,33	2,33	3,46	0,75	3,54	5,28	4,95	2,79	2,10
	Spannweite	32,00	47,00	0,95	4,00	2,10	23,00	7,00	7,00	3,00	6,00
	Minimum	25,00	4,00	2,06	0,80	0,40	0,00	0,00	0,00	1,00	0
Postmeno- pausal	Maximum	57,00	51,00	3,01	4,80	2,50	23,00	7,00	7,00	4,00	6
	Mittelwert	62,18	17,82	2,36	3,62	0,78	3,98	4,87	4,97	2,22	2,09
	Spannweite	49,00	48,00	0,65	6,20	1,30	25,00	7,00	7,00	3,00	6,00
Insgesamt	Minimum	38,00	4,00	2,09	2,00	0,40	0,00	0,00	0,00	1,00	0
	Maximum	87,00	52,00	2,74	8,20	1,70	25,00	7,00	7,00	4,00	6
	Mittelwert	54,49	17,20	2,35	3,55	0,77	3,80	5,04	4,96	2,46	2,09
Insgesamt	Spannweite	62,00	48,00	0,95	7,40	2,10	25,00	7,00	7,00	3,00	6,00
	Minimum	25,00	4,00	2,06	0,80	0,40	0,00	0,00	0,00	1,00	0
	Maximum	87,00	52,00	3,01	8,20	2,50	25,00	7,00	7,00	4,00	6

Prä-/Postmenopausal	N Mastitiden	N Brust- Eingriffe	Menarche	Jahre seit Menop	Alter Menop	Alter Hysterek	Alter Ovarek	N Ss	Alter 1. Ss	Alter 1. Ss ohne Kind	Alter 1. Ss mit Kind
Prämeno- pausal	Mittelwert	1,18	13,12	38,07	32,55	29,00	29,00	1,70	27,25	27,89	27,47
	Spannweite	1,00	10,00	26,00	21,00	21,00	16,00	8,00	26,00	25,00	26,00
	Minimum	1,00	8,00	21,00	16,00	16,00	10,00	0,00	15,00	16,00	15,00
Postmeno- pausal	Maximum	2,00	18,00	47,00	45,00	47,00	45,00	8,00	41,00	41,00	41,00
	Mittelwert	1,15	13,31	44,67	46,11	44,67	46,11	1,93	25,48	27,76	25,34
	Spannweite	2,00	9,00	55,00	55,00	55,00	55,00	10,00	34,00	34,00	25,00
Insgesamt	Minimum	1,00	9,00	22,00	22,00	22,00	22,00	0,00	16,00	16,00	16,00
	Maximum	3,00	18,00	77,00	77,00	77,00	77,00	10,00	50,00	50,00	41,00
	Mittelwert	1,16	13,23	44,22	44,80	44,22	44,80	1,84	26,18	27,81	26,19
Insgesamt	Spannweite	2,00	10,00	56,00	49,00	56,00	61,00	10,00	35,00	34,00	26,00
	Minimum	1,00	8,00	21,00	23,00	21,00	16,00	0,00	15,00	16,00	15,00
	Maximum	3,00	18,00	77,00	72,00	77,00	77,00	10,00	50,00	50,00	41,00

Tabelle 28: Lage- und Streumaße einzelner Charakteristika im Studienkollektiv; N = Anzahl, Hysterek = Hysterektomie, Ovarek = Ovariectomie.

Aufenthalt im Freien	Altersgruppen					Gesamt
	< 40	40 - 49	50 - 59	60 - 69	>= 70	
selten	20	91	92	93	51	347
gelegentlich	34	153	90	98	30	405
häufig	18	72	55	66	21	232
Sonnenschutz	22	100	99	105	54	380
gelegentlich	24	120	78	74	24	320
häufig	26	96	60	78	24	284
Gesamtanzahl	72	316	237	257	102	984

Tabelle 29: Häufigkeit von Aufenthalt im Freien und Sonnenschutzverwendung je Altersgruppe.

Perzentile	25(OH)D (ng/ml)
5.	7
10.	8
25.	12
50.	16
75.	22
90.	27
95.	30

Tabelle 30: 25-Hydroxyvitamin D-Perzentilen. Quartilsgrenzen fettgedruckt.

Altersgruppen	Aufenthalt im Freien	Mittelwert 25(OH)D	N	SD
< 40	selten	13,75	20	2,989
	gelegentlich	15,97	34	6,182
	häufig	19,89	18	8,838
40 - 49	Insgesamt	16,33	72	6,633
	selten	13,91	91	7,399
	gelegentlich	17,41	153	7,624
50 - 59	häufig	18,35	72	8,666
	Insgesamt	16,62	316	7,983
	selten	14,22	92	6,588
60 - 69	gelegentlich	17,48	90	7,591
	häufig	21,20	55	6,629
	Insgesamt	17,08	237	7,465
>= 70	selten	15,75	93	6,549
	gelegentlich	19,10	98	7,222
	häufig	21,03	66	6,397
Insgesamt	Insgesamt	18,39	257	7,077
	selten	15,29	51	6,730
	gelegentlich	17,23	30	6,740
Insgesamt	häufig	20,29	21	7,135
	Insgesamt	16,89	102	7,019
	selten	14,68	347	6,687
Insgesamt	gelegentlich	17,70	405	7,366
	häufig	20,08	232	7,518
	Insgesamt	17,20	984	7,458

Tabelle 31: 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel je Alter und Aufenthalt im Freien.

Anzahl Vit. D-Präparate	Zeitpunkt der Blutabnahme												Gesamt
	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Oktober	November	Dezember				
nein	82	137	120	88	66	37	74	125	109	838			
ja	4	14	11	11	12	3	4	17	11	87			
k. A.	2	9	5	6	4	2	10	11	10	59			
nein	88	160	136	105	82	42	88	153	130	984			
ja	75	123	109	84	63	34	68	115	101	772			
k. A.	5	23	14	13	12	2	9	21	14	113			
	8	14	13	8	7	6	11	17	15	99			
	88	160	136	105	82	42	88	153	130	984			

Tabelle 32: Verwendung von Vitamin D- und Calciumpräparaten von Oktober bis Juni.

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße										Anzahl in Vit. D-Quartilen				Anzahl in Vit. D-Gruppen				Ges. N
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 - 9	10 - 19	20 - 29	>= 30						
Kollektiv	16,33	7,588	4	51	120	114	91	87	6	73	212	100	21	412					
Prämenopausal	17,82	7,308	4	52	118	153	140	161	6	55	300	175	36	572					
Postmenopausal	17,20	7,458	4	52	238	267	231	248	12	128	512	275	57	984					
Alter																			
Prämenopausal	16,25	6,646	6	35	18	28	13	12	0	8	44	15	4	71					
40 - 49	16,44	8,026	4	51	82	74	63	62	5	53	141	66	16	281					
50 - 59	15,93	6,538	4	33	20	12	15	13	1	12	27	19	1	60					
< 40	22,00		22	22	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1					
40 - 49	18,03	7,591	5	41	8	9	8	10	0	3	19	10	3	35					
50 - 59	17,46	7,733	4	52	44	46	38	49	3	24	85	53	12	177					
60 - 69	18,39	7,077	4	49	39	70	76	72	2	16	142	79	18	257					
>= 70	16,89	7,019	4	37	27	28	18	29	1	12	54	32	3	102					
Insgesamt	16,33	6,633	6	35	18	28	13	13	0	8	44	16	4	72					
40 - 49	16,62	7,983	4	51	90	83	71	72	5	56	160	76	19	316					
50 - 59	17,08	7,465	4	52	64	58	62	62	4	36	112	72	13	237					
60 - 69	18,39	7,077	4	49	39	70	76	72	2	16	142	79	18	257					
>= 70	16,89	7,019	4	37	27	28	18	29	1	12	54	32	3	102					
BMI																			
Untergew	13,00	6,464	6	26	5	3	1	1	0	4	4	2	0	10					
Normalgew.	17,01	7,914	4	51	76	84	67	68	4	45	154	72	20	295					
Präadipositas	16,01	6,230	5	35	18	21	16	14	0	10	38	20	1	69					
Adipositas	12,53	6,207	4	27	21	6	7	4	2	14	16	6	0	38					
Untergew	20,83	8,232	9	30	1	1	1	3	0	0	2	2	1	6					
Normalgew.	19,02	7,545	4	52	49	74	79	105	4	24	139	116	24	307					
Präadipositas	16,40	6,523	4	41	52	51	50	39	1	20	120	43	8	192					
Adipositas	16,10	7,314	4	39	16	27	10	14	1	10	39	14	3	67					
Untergew	15,94	7,937	6	30	6	4	2	4	0	5	6	4	1	16					
Normalgew.	18,04	7,787	4	52	125	158	146	173	8	69	293	188	44	602					
Präadipositas	16,30	6,437	4	41	70	72	66	53	1	30	158	63	9	261					
Adipositas	14,81	7,116	4	39	37	33	17	18	3	24	55	20	3	105					
Jahreszeit bei Blutabnahme																			
Okt-Dez.	19,66	8,187	5	51	20	41	45	51	0	12	73	57	15	157					
Januar-März	13,62	5,991	4	35	70	46	28	20	4	44	89	26	1	164					
April-Juni	15,48	6,946	4	40	30	27	18	16	2	17	50	17	5	91					
Okt-Dez.	19,17	7,255	4	49	28	57	60	69	1	8	118	71	16	214					
Januar-März	16,83	7,251	4	52	58	62	46	54	3	26	118	61	12	220					
April-Juni	17,30	7,213	4	41	32	34	34	38	2	21	64	43	8	138					
Okt-Dez.	19,38	7,656	4	51	48	98	105	120	1	20	191	128	31	371					
Januar-März	15,46	6,919	4	52	128	108	74	74	7	70	207	87	13	384					
April-Juni	16,58	7,148	4	41	62	61	52	54	4	38	114	60	13	229					
Okt-Dez.	19,60	8,361	5	51	20	38	42	48	0	12	70	51	15	148					
Januar-März	13,56	5,935	4	29	68	44	27	19	5	42	84	27	0	158					
April-Juni	15,95	7,099	4	40	29	28	19	18	1	17	50	20	6	94					
Jul-Sept.	15,67	5,646	7	26	3	4	3	2	0	2	8	2	0	12					

Jahreszeit bei Mammographie	Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße										Anzahl in Vit. D-Gruppen					Ges. N
		Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	<5	5-9	10-19	20-29	>=30			
Postmenopausal	Oktober-Dezember	19,07	7,399	4	49	29	54	58	64	2	8	113	66	16	205		
	Januar-März	16,87	7,038	4	52	54	62	48	51	2	24	118	60	11	215		
	April-Juni	17,19	7,275	4	41	33	35	31	40	2	22	64	43	8	139		
	Juli-September	20,38	8,006	6	36	2	2	3	6	0	1	5	6	1	13		
	Oktober-Dezember	19,29	7,809	4	51	49	92	100	112	2	20	183	117	31	353		
	Januar-März	15,47	6,787	4	52	122	106	75	70	7	66	202	87	11	373		
	April-Juni	16,69	7,215	4	41	62	63	50	58	3	39	114	63	14	233		
	Juli-September	18,12	7,242	6	36	5	6	6	8	0	3	13	8	1	25		
	<5	4,00	0,000	4	4	6	0	0	0	0	-	-	-	-	6		
	5-9	7,58	1,178	5	9	73	0	0	0	0	-	-	-	-	73		
Prämenopausal	10-19	14,45	2,793	10	19	41	114	57	0	-	-	-	-	212			
	20-29	23,35	2,805	20	29	0	0	34	66	-	-	-	-	100			
	>=30	35,95	6,576	30	51	0	0	0	21	-	-	-	-	21			
	<5	4,00	0,000	4	4	6	0	0	0	-	-	-	-	6			
	5-9	7,55	1,331	5	9	55	0	0	0	-	-	-	-	55			
	10-19	14,63	2,824	10	19	57	153	90	0	-	-	-	-	300			
	20-29	23,60	2,689	20	29	0	0	50	125	-	-	-	-	175			
	>=30	34,28	5,740	30	52	0	0	0	36	-	-	-	-	36			
	<5	4,00	0,000	4	4	12	0	0	0	-	-	-	-	12			
	5-9	7,56	1,241	5	9	128	0	0	0	-	-	-	-	128			
Postmenopausal	10-19	14,55	2,810	10	19	98	267	147	0	-	-	-	-	512			
	20-29	23,51	2,729	20	29	0	0	84	191	-	-	-	-	275			
	>=30	34,89	6,058	30	52	0	0	0	57	-	-	-	-	57			
	kein	16,21	7,483	4	51	114	110	85	79	5	71	201	92	19	388		
	ja	20,64	6,104	10	33	1	1	4	5	0	0	4	6	1	11		
	k.A.	16,31	10,843	4	46	5	3	2	3	1	2	7	2	1	13		
	kein	16,81	6,820	4	49	105	136	107	102	6	50	253	125	16	450		
	ja	23,67	7,822	8	52	4	6	21	45	0	2	22	35	17	76		
	k.A.	18,02	6,591	5	31	9	11	12	14	0	3	25	15	3	46		
	kein	16,53	7,137	4	51	219	246	192	181	11	121	454	217	35	838		
Prämenopausal	ja	23,29	7,663	8	52	5	7	25	50	0	2	26	41	18	87		
	k.A.	17,64	7,651	4	46	14	14	14	17	1	5	32	17	4	59		
	kein	16,37	7,561	4	51	106	102	82	77	5	65	188	90	19	367		
	ja	16,00	7,141	6	31	4	3	3	3	0	2	7	3	1	13		
	k.A.	16,13	8,276	4	46	10	9	6	7	1	6	17	7	1	32		
	kein	16,81	6,812	4	49	95	125	93	92	6	42	230	111	16	405		
	ja	22,13	8,067	5	52	10	9	28	53	0	6	31	47	16	100		
	k.A.	17,46	6,770	5	37	13	19	19	16	0	7	39	17	4	67		
	kein	16,60	7,177	4	51	201	227	175	169	11	107	418	201	35	772		
	ja	21,42	8,176	5	52	14	12	31	56	0	8	38	50	17	113		
k.A.	17,03	7,275	4	46	23	28	25	23	1	13	56	24	5	99			

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße										Anzahl in Vit. D-Gruppen					Ges. N
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 - 9	10 - 19	20 - 29	>= 30			
Fisch/Monat	Prämenopausal	16,41	7,460	5	46	43	37	35	33	0	31	73	35	9	148	
	Postmenopausal	15,88	6,917	4	46	57	56	48	36	4	35	104	47	7	197	
Insgesamt	< 3	17,78	9,102	4	45	10	12	5	10	1	3	20	10	3	37	
	> 6	16,27	7,363	4	46	110	105	88	79	5	69	197	92	19	382	
Postmenopausal	< 3	17,14	7,805	4	52	50	46	46	48	3	24	103	50	10	190	
	> 6	18,21	6,817	4	40	45	72	68	78	2	19	137	86	19	263	
Insgesamt	< 3	18,03	7,565	5	49	18	28	24	26	0	10	49	31	6	96	
	> 6	17,81	7,307	4	52	113	146	138	152	5	53	289	167	35	549	
Milch & Joghurt/ Woche	Prämenopausal	16,82	7,653	4	52	93	83	81	81	3	55	176	85	19	338	
	Postmenopausal	17,21	6,949	4	46	102	128	116	114	6	54	241	133	26	460	
Insgesamt	< 3	17,96	7,987	4	49	28	40	29	36	1	13	69	41	9	133	
	> 6	17,18	7,365	4	52	223	251	226	231	10	122	486	259	54	931	
Käse/ Woche	Prämenopausal	15,39	6,337	4	33	24	21	17	12	1	11	48	11	3	74	
	Postmenopausal	17,51	8,571	6	46	14	19	14	12	0	8	35	10	6	59	
Insgesamt	< 3	16,53	7,618	4	51	69	72	57	57	5	41	126	71	12	255	
	> 6	16,46	7,554	4	51	107	112	88	81	6	60	209	92	21	388	
Insgesamt	< 3	17,28	7,525	5	52	32	40	31	35	0	16	76	40	6	138	
	> 6	18,90	8,331	4	49	12	16	21	23	1	7	35	21	8	72	
Insgesamt	< 3	17,85	6,820	4	41	64	91	81	95	4	28	175	106	18	331	
	> 6	17,84	7,221	4	52	108	147	133	153	5	51	286	167	32	541	
Insgesamt	< 3	16,62	7,174	4	52	56	61	48	47	1	27	124	51	9	212	
	> 6	18,27	8,436	4	49	26	35	35	35	1	15	70	31	14	131	
Insgesamt	< 3	17,27	7,201	4	51	133	163	138	152	9	69	301	177	30	586	
	> 6	17,27	7,389	4	52	215	259	221	234	11	111	495	259	53	929	
Insgesamt	< 3	14,97	6,485	4	33	22	26	11	11	1	15	41	10	3	70	
	> 6	16,52	7,667	4	51	33	27	29	22	1	17	58	29	6	111	
Insgesamt	< 3	16,53	7,612	4	46	56	52	46	45	3	35	99	53	9	199	
	> 6	16,24	7,440	4	51	111	105	86	78	5	67	198	92	18	380	
Insgesamt	< 3	17,87	7,271	5	47	24	26	30	30	0	14	52	37	7	110	
	> 6	17,60	7,378	5	52	20	35	23	27	0	10	60	26	9	105	
Insgesamt	< 3	17,99	7,195	4	49	58	75	76	89	5	24	158	96	15	298	
	> 6	17,88	7,236	4	52	102	136	129	146	5	48	270	159	31	513	
Insgesamt	< 3	16,74	7,100	4	47	46	52	41	41	1	29	93	47	10	180	
	> 6	17,05	7,530	4	52	53	62	52	49	1	27	118	55	15	216	
Insgesamt	< 3	17,41	7,392	4	49	114	127	122	134	8	59	257	149	24	497	
	> 6	17,19	7,365	4	52	213	241	215	224	10	115	468	251	49	893	
Insgesamt	Prämenopausal	13,60	6,351	4	44	59	43	19	13	4	29	81	16	4	134	
	Postmenopausal	16,99	7,376	4	51	44	48	47	41	1	31	88	51	9	180	
Insgesamt	gelegentlich	18,86	8,408	4	46	17	23	25	33	1	13	43	33	8	98	
	häufig	15,36	6,819	4	41	74	55	48	36	5	35	122	45	6	213	
Insgesamt	gelegentlich	18,27	7,325	4	52	37	60	64	64	1	19	120	69	16	225	
	häufig	20,98	6,686	6	40	7	38	28	61	0	1	58	61	14	134	

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße										Anzahl in Vit. D-Gruppen					Ges. N
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	<5	5-9	10-19	20-29	>=30			
Aufenthalt im Freien	Insgesamt	14,68	6,687	4	44	133	98	67	49	64	203	61	10	347		
	gelegentlich	17,70	7,366	4	52	81	108	111	105	2	50	208	120	25	405	
Sport	Prämenopausal	20,08	7,518	4	46	24	61	53	94	1	14	101	94	232		
	gelegentlich	14,07	6,524	4	44	43	31	28	8	3	28	61	15	3	110	
Postmenopausal	häufig	15,74	7,423	4	46	48	44	29	27	1	26	84	29	8	148	
	gelegentlich	18,52	7,910	4	51	29	39	34	52	2	19	67	56	10	154	
Insgesamt	seiten	15,95	7,080	4	37	52	40	35	34	4	29	82	37	9	161	
	gelegentlich	17,46	7,286	4	52	34	60	44	43	1	17	103	50	10	181	
Insgesamt	häufig	19,41	7,164	4	49	32	53	61	84	1	9	115	88	17	230	
	seiten	15,19	6,909	4	44	44	71	63	42	7	57	143	52	12	271	
Insgesamt	gelegentlich	16,69	7,386	4	52	82	104	73	70	2	43	187	79	18	329	
	häufig	19,05	7,474	4	51	61	92	95	136	3	28	182	144	27	384	
Sonnen- schutz	Prämenopausal	15,38	7,793	4	51	49	32	27	21	2	28	68	25	6	129	
	gelegentlich	16,81	7,773	4	46	41	41	35	35	2	28	75	37	10	152	
Postmenopausal	häufig	16,73	7,121	4	46	30	41	29	31	2	17	69	38	5	131	
	seiten	17,04	7,110	4	41	59	72	60	60	6	22	144	64	15	251	
Insgesamt	gelegentlich	18,43	7,712	5	52	29	46	46	47	0	18	85	52	13	168	
	häufig	18,43	7,094	5	39	30	35	34	54	0	15	71	59	8	153	
Insgesamt	seiten	16,47	7,380	4	51	108	104	87	81	8	50	212	89	21	380	
	gelegentlich	17,66	7,771	4	52	70	87	81	82	2	46	160	89	23	320	
Insgesamt	häufig	17,64	7,145	4	46	60	76	63	85	2	32	140	97	13	284	
	nein	16,21	7,329	4	51	93	94	67	69	6	53	171	79	14	323	
Insgesamt	gelegentlich	18,64	7,927	7	40	6	4	11	7	0	3	14	8	3	28	
	ja	15,92	8,665	5	46	21	16	13	11	0	17	27	13	4	61	
Postmenopausal	gelegentlich	17,86	7,181	4	49	93	132	121	130	4	44	258	138	32	476	
	ja	17,58	8,896	4	28	5	3	7	7	1	2	9	10	0	22	
Insgesamt	nein	17,20	8,274	4	52	20	18	12	24	1	9	33	27	4	74	
	gelegentlich	18,22	7,432	4	40	11	186	226	188	199	10	97	429	217	46	799
Insgesamt	ja	16,83	8,462	4	52	41	34	25	35	1	26	60	40	8	135	
	gelegentlich	15,89	8,274	4	51	26	15	17	14	2	16	33	18	3	72	
Insgesamt	nein	16,12	7,441	4	46	83	85	58	58	4	51	149	65	15	284	
	ja	18,00	7,324	7	46	11	14	16	15	0	6	30	17	3	56	
Postmenopausal	nein	16,04	6,575	4	37	32	26	24	24	2	14	73	25	5	119	
	gelegentlich	18,06	7,229	4	49	65	84	87	98	3	32	168	109	22	334	
Insgesamt	ja	18,92	7,947	4	52	21	32	27	39	1	9	59	41	9	119	
	gelegentlich	15,98	7,241	4	51	58	52	43	38	4	30	106	43	8	191	
Insgesamt	ja	17,17	7,384	4	49	148	169	145	156	7	83	317	174	37	618	
	gelegentlich	18,63	7,744	4	52	32	46	43	54	1	15	89	58	12	175	
ACR	1	14,25	5,786	6	2	5	2	4	1	0	2	8	2	0	12	
	2	16,24	7,222	4	44	40	37	29	30	2	27	65	36	6	136	
3	16,83	7,777	4	46	51	49	47	44	3	32	94	51	11	191		
	4	15,58	8,010	4	51	24	26	11	12	1	12	45	11	4	73	

ACR	Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in Vit. D-Quartilen				Anzahl in Vit. D-Gruppen				Ges. N			
		Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 – 9	10 – 19	20 – 29		>= 30		
ACR	Postmenopausal	1	16,99	7,204	5	37	20	16	18	17	0	9	38	20	4	71	
		2	17,56	7,091	4	49	66	95	79	87	4	29	179	97	18	327	
		3	18,88	7,802	4	52	28	32	39	53	2	16	69	53	12	152	
		4	17,00	6,969	6	33	4	10	4	4	0	1	14	5	2	22	
		Insgesamt	1	16,59	7,052	5	37	25	18	22	18	0	11	46	22	4	83
		2	17,17	7,147	4	49	106	132	108	117	117	6	56	244	133	24	463
BIRADS	Prämenopausal	3	17,74	7,844	4	52	79	81	86	97	5	48	163	104	23	343	
		4	15,91	7,769	4	51	28	36	15	16	1	13	59	16	6	95	
		0	17,05	6,596	5	33	8	12	9	9	0	4	21	11	2	38	
		1	15,20	8,123	4	46	18	12	5	5	9	1	10	23	7	3	44
		2	16,66	7,833	4	51	63	65	51	53	4	41	115	59	13	232	
		3	16,17	6,776	6	34	16	13	14	11	11	0	9	28	15	2	54
ACR	Postmenopausal	4	15,85	8,407	4	44	8	9	6	4	1	4	16	5	1	27	
		5	10,00	4,359	7	15	2	1	0	0	0	2	1	0	0	3	
		6	15,18	4,708	8	21	4	1	6	0	0	2	7	2	0	11	
		Insgesamt	1	16,33	7,572	4	51	119	113	91	86	6	72	211	99	21	409
		0	18,34	6,996	7	33	7	7	4	4	11	0	2	12	14	1	29
		1	18,71	7,374	4	40	14	16	18	27	27	2	5	37	24	7	75
ACR	Postmenopausal	2	17,52	7,303	4	52	83	105	90	99	4	40	202	109	22	377	
		3	19,91	7,099	6	47	1	9	12	11	0	1	15	15	2	33	
		4	17,10	7,314	8	37	8	8	8	7	0	3	20	5	3	31	
		5	19,09	9,782	5	41	2	2	4	3	0	2	4	4	1	11	
		6	15,21	5,221	7	23	3	5	4	4	2	0	2	9	3	0	14
		Insgesamt	1	17,81	7,304	4	52	118	152	140	160	6	55	299	174	36	570
ACR	Postmenopausal	0	17,61	6,751	5	33	15	19	13	20	0	6	33	25	3	67	
		1	17,41	7,812	4	46	32	28	23	36	3	15	60	31	10	119	
		2	17,19	7,515	4	52	146	170	141	152	8	81	317	168	35	609	
		3	17,59	7,098	6	47	17	22	26	22	0	10	43	30	4	87	
		4	16,52	7,796	4	44	16	17	14	11	1	7	36	10	4	58	
		5	17,14	9,566	5	41	4	3	4	3	0	4	5	4	1	14	
ACR	Postmenopausal	6	15,20	4,899	7	23	7	6	10	2	0	4	16	5	0	25	
		Insgesamt	1	17,19	7,449	4	52	237	265	231	246	12	127	510	273	57	979
		nein	16,41	7,614	4	51	104	103	78	80	5	65	186	89	20	365	
		ja	15,74	7,435	4	44	16	11	13	7	7	1	8	26	11	47	
		nein	18,05	7,373	4	52	104	134	125	154	6	48	263	166	34	517	
		ja	15,60	6,300	5	41	14	19	15	7	0	7	37	9	2	55	
ACR	Prämenopausal	nein	17,37	7,513	4	52	208	237	203	234	11	113	449	255	54	882	
		ja	15,67	6,812	4	44	30	30	28	14	1	15	63	20	3	102	
		mal.	15,94	5,936	8	29	6	3	6	3	0	3	10	5	0	18	
		benigne	15,68	8,882	4	44	7	7	5	3	1	4	12	4	1	22	
		prämal.	17,00	8,185	10	26	1	1	0	1	0	0	2	1	0	3	
		DCIS	14,25	6,801	7	21	2	0	2	0	0	1	2	1	1	0	4
ACR	Postmenopausal	Insgesamt	15,74	7,435	4	44	16	11	13	7	1	8	26	11	1	47	

Histologie- Befund	Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße		Anzahl in Vit. D-Quartilen					Anzahl in Vit. D-Gruppen			Ges. N				
		Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 - 9		10 - 19	20 - 29	>= 30	
Postmenopausal	mal.	16,00	7,658	5	41	7	8	6	5	0	5	15	5	1	26	
	benigne	14,13	3,793	8	20	5	6	5	2	0	0	1	13	2	16	
	prämal.	17,14	7,128	10	30	1	3	1	0	0	0	5	1	1	7	
	DCIS	16,00	4,472	8	21	1	2	3	0	0	1	4	1	0	6	
	Insgesamt	15,60	6,300	5	41	14	19	15	7	0	7	37	9	2	55	
	Insgesamt	mal.	15,98	6,930	5	41	13	11	12	8	0	8	25	10	1	44
		benigne	15,03	7,157	4	44	12	13	10	3	1	5	25	6	1	38
		prämal.	17,10	6,983	10	30	2	4	1	3	0	0	7	2	1	10
		DCIS	15,30	5,229	7	21	3	2	5	0	0	2	6	2	0	10
		Insgesamt	15,67	6,812	4	44	30	30	28	14	1	15	63	20	3	102
Prämenopausal		nein	15,32	6,943	4	40	33	27	17	16	1	21	49	17	5	93
		ja	16,61	6,735	6	28	7	7	7	7	0	5	14	9	0	28
		k. A.	16,63	7,852	4	51	80	80	67	64	5	47	149	74	16	291
		nein	16,82	7,346	4	41	34	33	29	33	2	24	54	42	7	129
		ja	19,89	6,852	5	33	4	2	9	12	0	3	10	12	2	27
	k. A.	17,99	7,299	4	52	80	118	102	116	4	28	236	121	27	416	
	nein	16,19	7,202	4	41	67	60	46	49	3	45	103	59	12	222	
	ja	18,22	6,930	5	33	11	9	16	19	0	8	24	21	2	55	
	k. A.	17,43	7,556	4	52	160	198	169	180	9	75	385	195	43	707	
	nein	16,00	6,667	7	33	27	21	19	18	0	18	41	22	4	85	
Prämenopausal	ja	16,61	8,300	4	46	23	22	15	16	2	12	42	15	5	76	
	k. A.	16,40	7,681	4	51	69	71	57	53	4	42	129	63	12	250	
	Insgesamt	16,35	7,588	4	51	119	114	91	87	6	72	212	100	21	411	
	nein	16,81	7,384	4	41	29	22	25	27	1	21	42	34	5	103	
	ja	17,64	7,298	4	47	26	37	33	35	2	14	67	41	7	131	
	k. A.	18,21	7,297	4	52	63	93	81	99	3	20	189	100	24	336	
	Insgesamt	17,82	7,320	4	52	118	152	139	161	6	55	298	175	36	570	
	nein	16,44	7,062	4	41	56	43	44	45	1	39	83	56	9	188	
	ja	17,26	7,677	4	47	49	59	48	51	4	26	109	56	12	207	
	k. A.	17,43	7,511	4	52	132	164	138	152	7	62	318	163	36	586	
Insgesamt	nein	17,21	7,465	4	52	237	266	230	248	12	127	510	275	57	981	
	ja	16,28	7,518	4	51	108	100	81	77	5	66	187	90	18	366	
	mal.	16,74	8,196	4	46	12	14	10	10	1	7	25	10	3	46	
	nein	17,85	7,317	4	52	107	139	129	146	6	49	275	159	32	521	
	ja	17,53	7,273	5	35	11	14	11	15	0	6	25	16	4	51	
	Insgesamt	17,20	7,437	4	52	215	239	210	223	11	115	462	249	50	887	
	nein	17,15	7,694	4	46	23	28	21	25	1	13	50	26	7	97	
	ja	16,40	7,945	4	51	91	72	71	57	2	55	146	71	17	291	
	Insgesamt	16,17	6,679	4	35	29	42	20	30	4	18	66	29	4	121	
	Postmenopausal	nein	17,90	7,122	4	52	87	117	110	125	3	40	227	143	26	439
ja		17,53	7,912	4	49	31	36	30	36	3	15	73	32	10	133	
Insgesamt		17,31	7,492	4	52	178	189	181	182	5	95	373	214	43	730	
nein		16,89	7,368	4	49	60	78	50	66	7	33	139	61	14	254	

Mamma-CA in Familie	Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße					Anzahl in Vit. D-Quartilen				Anzahl in Vit. D-Gruppen				Ges. N	
		Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 – 9	10 – 19	20 – 29	>= 30		
Mamma-CA in Familie	Prämenopausal	nein	16,09	7,843	4	51	71	58	50	41	2	42	115	50	11	220
		ja	16,62	7,294	4	45	49	56	41	46	4	31	97	50	10	192
Mamma-CA in Familie	Postmenopausal	nein	17,73	6,942	4	47	73	99	90	103	3	33	193	116	20	365
		ja	17,93	7,921	4	52	45	54	50	57	3	22	107	58	16	206
Mamma-CA in Familie	Insgesamt	k. A.	27,00		27	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		nein	17,11	7,331	4	51	144	157	140	144	5	75	308	166	31	585
Ovarial-CA in Familie	Prämenopausal	ja	17,30	7,643	4	52	94	110	91	103	7	53	204	108	26	398
		k. A.	27,00		27	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Ovarial-CA in Familie	Postmenopausal	nein	16,26	7,609	4	51	120	110	91	82	6	73	208	95	21	403
		ja	19,56	6,044	12	27	0	4	0	5	0	0	4	5	0	9
Ovarial-CA in Familie	Insgesamt	nein	17,75	7,247	4	49	113	145	131	153	6	54	284	164	34	542
		ja	18,72	8,387	7	52	5	8	9	7	0	1	16	10	2	29
Ovarial-CA in Familie	Insgesamt	k. A.	27,00		27	27	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		nein	17,12	7,436	4	51	233	255	222	235	12	127	492	259	55	945
Pos. FA nach Meinl et al.	Prämenopausal	ja	18,92	7,827	7	52	5	12	9	12	0	1	20	15	2	38
		k. A.	27,00		27	27	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Pos. FA nach Meinl et al.	Postmenopausal	nein	16,12	7,697	4	51	75	65	55	46	2	44	127	57	11	241
		ja	17,47	7,497	5	35	12	12	9	14	0	8	21	14	4	47
Pos. FA nach Meinl et al.	Insgesamt	ungewiss	16,32	7,428	4	45	33	37	27	27	4	21	64	29	6	124
		nein	17,75	7,024	4	47	79	105	97	111	3	38	203	124	24	392
Pos. FA nach Meinl et al.	Insgesamt	ja	17,86	7,808	4	52	9	16	13	11	1	3	28	14	3	49
		ungewiss	18,02	7,976	4	49	30	32	30	39	2	14	69	37	9	131
pos. FA (Mamma- oder Ovarial-CA)	Prämenopausal	nein	17,13	7,324	4	51	154	170	152	157	5	82	330	181	35	633
		ja	17,67	7,619	4	52	21	28	22	25	1	11	49	28	7	96
pos. FA (Mamma- oder Ovarial-CA)	Postmenopausal	ungewiss	17,19	7,746	4	49	63	69	57	66	6	35	133	66	15	255
		nein	16,11	7,856	4	51	71	57	50	41	2	42	114	50	11	219
Menarche- alter	Insgesamt	ja	16,60	7,282	4	45	49	57	41	46	4	31	98	50	10	193
		nein	17,75	7,000	4	47	72	97	87	102	3	33	188	114	20	358
Menarche- alter	Prämenopausal	ja	17,93	7,811	4	52	46	56	53	59	3	22	112	61	16	214
		nein	17,13	7,373	4	51	143	154	137	143	5	75	302	164	31	577
Menarche- alter	Postmenopausal	ja	17,30	7,585	4	52	95	113	94	105	7	53	210	111	26	407
		< 12	16,63	7,948	4	36	17	15	9	16	2	11	25	15	4	57
Menarche- alter	Insgesamt	12	16,23	8,807	6	51	31	29	14	18	0	17	51	17	7	92
		13	16,62	7,268	5	45	28	28	22	26	0	18	52	31	3	104
Menarche- alter	Postmenopausal	> 13	16,11	6,937	4	46	44	42	46	27	4	27	84	37	7	159
		< 12	18,42	7,540	4	41	12	20	16	19	2	4	36	19	6	67
Menarche- alter	Insgesamt	12	17,64	7,118	4	52	22	24	26	26	1	8	52	32	5	98
		13	17,31	7,455	4	49	33	46	30	43	2	18	76	47	9	152
Menarche- alter	Insgesamt	> 13	18,03	7,251	4	47	51	63	68	73	1	25	136	77	16	255
		< 12	17,60	7,750	4	41	29	35	25	35	4	15	61	34	10	124
Menarche- alter	Insgesamt	12	16,96	7,991	4	52	53	53	40	44	1	25	103	49	12	190
		13	17,03	7,373	4	49	61	74	52	69	2	36	128	78	12	256
Menarche- alter	Insgesamt	> 13	17,29	7,185	4	47	95	105	114	100	5	52	220	114	23	414

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in Vit. D-Quartilen					Anzahl in Vit. D-Gruppen					Ges. N
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	<5	5-9	10-19	20-29	>=30		
Menopausalalter	<= 48	17,84	7,118	4	41	36	49	35	54	1	18	86	57	12	174
	49 - 52	17,64	7,193	4	47	54	61	63	66	3	23	130	73	15	244
Jahre seit Menopause	>= 53	18,08	7,728	4	52	28	43	42	41	2	14	84	45	9	154
	Insgesamt	18,09	7,895	4	52	37	37	43	44	3	15	82	47	14	161
aktuelle HRT	6-10	17,45	6,776	5	39	22	42	22	35	0	14	65	37	5	121
	11-15	18,20	7,788	4	49	22	24	35	29	1	10	39	32	8	110
	16-20	18,43	6,854	4	34	13	23	20	27	1	7	39	30	6	83
	>20	16,87	6,757	4	37	24	27	20	26	1	9	55	29	3	97
	Insgesamt	16,29	7,585	4	51	118	110	89	82	6	71	206	96	20	399
jemals erfolgte HRT	ja	17,77	7,844	6	33	2	4	2	5	0	2	6	4	1	13
	nein	17,81	7,259	4	52	94	129	123	128	5	41	256	146	26	474
	ja	17,84	7,576	4	39	24	24	17	33	1	14	44	29	10	98
	nein	17,12	7,444	4	52	212	239	212	210	11	112	462	242	46	873
	Insgesamt	17,83	7,571	4	39	26	28	19	38	1	16	50	33	11	111
Z.n. Hysterektomie	ja	16,31	7,616	4	51	116	106	88	79	5	71	200	93	20	389
	nein	16,70	7,239	4	33	4	8	3	8	1	2	12	7	1	23
	ja	17,00	7,535	4	52	49	62	54	44	5	23	115	56	10	209
	nein	18,29	7,142	4	49	69	91	86	117	1	32	185	119	26	363
	Insgesamt	16,55	7,588	4	52	165	168	142	123	10	94	315	149	30	598
Z.n. Ovariektomie	ja	18,19	7,148	4	49	73	99	89	125	2	34	197	126	27	386
	nein	16,40	7,579	4	51	114	111	88	85	6	69	204	99	20	398
	ja	14,36	7,851	5	35	6	3	3	2	0	4	8	1	1	14
	nein	17,71	7,058	4	47	79	102	97	103	3	41	201	113	23	381
	Insgesamt	18,04	7,796	4	52	39	51	43	58	3	14	99	62	13	191
Alter 1. Ss	ja	17,04	7,353	4	51	193	213	185	188	9	110	405	212	43	779
	nein	17,79	7,836	4	52	45	54	46	60	3	18	107	63	14	205
	ja	16,29	7,616	4	51	119	112	86	84	5	73	207	95	21	401
	nein	18,09	6,503	4	27	1	2	5	3	1	0	5	5	0	11
	Insgesamt	17,74	7,193	4	49	98	125	117	129	4	46	250	140	29	469
Alter 1. Ss	einseitig	19,30	7,559	4	41	5	11	8	16	1	3	16	18	2	40
	beidseitig	17,49	7,984	4	52	15	17	15	16	1	6	34	17	5	63
	keine	17,07	7,422	4	51	217	237	203	213	9	119	457	235	50	870
	einseitig	19,04	7,299	4	41	6	13	13	19	2	3	21	23	2	51
	beidseitig	17,49	7,984	4	52	15	17	15	16	1	6	34	17	5	63
Alter 1. Ss	<25	18,33	8,379	4	46	23	21	30	31	1	12	52	31	9	105
	25 - 29	16,63	6,709	6	36	23	24	24	21	0	18	41	29	4	92
	>= 30	15,23	6,880	4	45	39	41	18	18	3	20	68	20	5	116
	Insgesamt	16,68	7,461	4	46	85	86	72	70	4	50	161	80	18	313
	<25	18,72	7,101	4	37	55	46	49	39	3	15	104	86	12	218
Alter 1. Ss	25 - 29	17,60	7,082	4	52	32	44	49	49	3	15	89	51	6	164
	>= 30	17,16	8,023	4	47	25	24	26	19	1	12	53	19	9	94
	Insgesamt	18,03	7,299	4	52	94	123	121	138	5	42	246	156	27	476

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße										Anzahl in Vit. D-Quartilen					Anzahl in Vit. D-Gruppen					Ges. N
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.	< 5	5 - 9	10 - 19	20 - 29	>= 30								
Alter 1. Ss	Insgesamt	18,59	7,529	4	46	60	76	76	111	2	27	156	117	21	323						
	<25	17,25	6,953	4	52	55	68	73	60	3	33	130	80	10	256						
	>=30	16,10	7,457	4	47	64	65	44	37	4	32	121	39	14	210						
Anzahl Ss	Insgesamt	17,49	7,389	4	52	179	209	193	208	9	92	407	236	45	789						
	0	15,29	7,934	4	51	34	28	19	17	2	23	50	20	3	98						
	>2	16,73	7,887	4	46	60	59	34	53	3	35	101	53	14	206						
Postmenopausal	Insgesamt	16,35	7,590	4	40	25	27	38	17	1	15	60	27	4	107						
	0	16,79	7,301	4	36	24	30	19	23	1	13	54	19	9	96						
	>2	17,94	7,398	4	49	66	81	77	89	2	28	167	95	21	313						
Insgesamt	Insgesamt	17,82	7,308	4	52	118	153	140	161	6	55	300	175	36	572						
	0	16,03	7,645	4	51	58	58	38	40	3	36	104	39	12	194						
	>2	17,46	7,611	4	49	126	140	111	142	5	63	268	148	35	519						
Alter 1. Ss ohne Kind	Insgesamt	17,56	6,954	4	52	53	69	82	66	4	29	139	88	10	270						
	<25	17,20	7,459	4	52	237	267	231	248	12	128	511	275	57	983						
	>=30	19,20	8,208	7	46	7	9	14	14	0	3	23	14	4	44						
Postmenopausal	Insgesamt	18,52	6,698	6	35	5	6	11	9	0	3	17	9	2	31						
	<25	16,20	6,180	6	30	15	15	14	12	0	7	34	13	2	56						
	>=30	17,76	7,120	6	46	27	30	39	35	0	13	74	36	8	131						
Chron. Erkr.	Insgesamt	18,51	7,093	4	32	13	21	15	27	1	5	36	31	3	76						
	<25	18,46	5,913	5	32	8	15	19	21	0	5	30	27	1	63						
	>=30	17,27	8,333	4	52	16	22	20	16	2	10	40	16	6	74						
Herz-Kreislauf-Erkr.	Insgesamt	18,07	7,230	4	52	37	58	54	64	3	20	106	74	10	213						
	<25	18,77	7,494	4	46	20	30	29	41	1	8	59	45	7	120						
	>=30	18,48	6,146	5	35	13	21	30	30	0	8	47	36	3	94						
Autoimmun-Erkr.	Insgesamt	16,81	7,474	4	52	31	37	34	28	2	17	74	29	8	130						
	<25	17,95	7,179	4	52	64	88	93	99	3	33	180	110	18	344						
	>=30	16,23	7,678	4	51	71	66	56	46	2	48	122	54	13	239						
Herz-Kreislauf-Erkr.	Insgesamt	16,47	7,481	4	46	49	48	35	41	4	25	90	46	8	173						
	<25	18,13	7,385	4	49	40	54	48	58	3	17	101	65	14	200						
	>=30	17,65	7,271	4	52	78	99	92	103	3	38	199	110	22	372						
Autoimmun-Erkr.	Insgesamt	17,10	7,596	4	51	111	120	104	104	5	65	223	119	27	439						
	<25	17,28	7,352	4	52	127	147	127	144	7	63	289	156	30	545						
	>=30	16,36	7,677	4	51	111	106	87	80	6	69	197	91	21	384						
Autoimmun-Erkr.	Insgesamt	15,93	6,336	7	27	9	8	4	7	0	4	15	9	0	28						
	<25	18,03	7,511	4	52	84	116	96	124	4	39	217	131	29	420						
	>=30	17,22	6,702	4	41	34	37	44	37	2	16	83	44	7	152						
Autoimmun-Erkr.	Insgesamt	17,24	7,632	4	52	195	222	183	204	10	108	414	222	50	804						
	<25	17,02	6,646	4	41	43	45	48	44	2	20	98	53	7	180						
	>=30	16,34	7,610	4	51	117	112	87	85	6	71	206	97	21	401						
Autoimmun-Erkr.	Insgesamt	16,18	7,040	5	27	3	2	4	2	0	2	6	3	0	11						
	<25	17,87	7,271	4	52	111	148	139	155	5	52	291	172	33	553						
	>=30	16,32	8,374	4	31	7	5	1	6	1	3	9	3	3	19						
Insgesamt	Insgesamt	17,23	7,450	4	52	228	260	226	240	11	123	497	269	54	954						
	<25	16,27	7,786	4	31	10	7	5	8	1	5	15	6	3	30						

Charakteristika Prä-/Postmenopausal	25(OH)D-Lage- und Streuungsmaße		Anzahl in Vit. D-Quartilen		Anzahl in Vit. D-Gruppen				Ges. N					
	Mittelwert	SD	Min	Max	1. Q.	2. Q.	3. Q.	4. Q.		< 5	5 – 9	10 – 19	20 – 29	>= 30
Allergien	nein	17,29	7,458	4	52	221	245	221	238	11	119	476	265	54
	ja	15,73	7,376	4	47	17	22	10	10	1	9	36	10	3
Sonstige Erkr.	nein	16,37	7,550	4	51	109	108	82	79	3	67	199	90	19
	ja	15,97	8,107	4	34	11	6	9	8	3	6	13	10	2
Postmenopausal	nein	17,82	7,178	4	52	102	138	124	141	5	44	270	156	30
	ja	17,79	8,280	4	40	16	15	16	20	1	11	30	19	6
Insgesamt	nein	17,20	7,370	4	52	211	246	206	220	8	111	469	246	49
	ja	17,18	8,227	4	40	27	21	25	28	4	17	43	29	8

Tabelle 33: Lage- und Streuungsmaße von Vitamin D in einzelnen Subgruppen.

Einheit	Alter	BMI	Vit. D	Ca	Phos	Krea	Fisch/ Monat	Milch & Jog/Woche	Käse/ Woche	ACR	BIRADS
Prä- meno- pause	Mittelwert	24,742	8,35	2,3183	3,433	,742	3,40	5,04	4,94	2,78	2,1681
	N	120	120	120	120	120	120	120	120	120	119
2. Vit. D-Q.	SD	5,29425	1,908	,08713	,4925	,1553	2,184	2,549	2,263	,812	1,22349
	Mittelwert	43,0175	23,187	2,3188	3,371	,743	3,96	5,36	4,74	2,87	2,0177
3. Vit. D-Q.	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	113
	SD	5,59864	3,4472	,10932	,5541	,1337	3,197	2,345	2,395	,782	1,09367
4. Vit. D-Q.	Mittelwert	44,1209	23,329	2,3422	3,478	,757	3,32	5,30	5,09	2,71	2,2967
	N	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
Insgesamt	SD	5,50118	3,5258	,11659	,5230	,0979	2,825	2,405	2,162	,735	1,36214
	Mittelwert	44,1149	22,860	2,3480	3,580	,775	3,39	5,47	5,08	2,77	1,9070
Insgesamt	N	87	87	87	87	87	87	87	87	87	86
	SD	5,39256	3,5016	,08036	,4547	,2179	2,646	2,372	2,218	,694	,91559
1. Vit. D-Q.	Mittelwert	43,7985	23,602	2,3300	3,457	,752	3,54	5,28	4,95	2,79	2,1002
	N	412	412	412	412	412	412	412	412	412	409
2. Vit. D-Q.	SD	5,44789	4,3041	,09994	,5132	,1553	2,734	2,422	2,266	,762	1,16830
	Mittelwert	62,2712	25,967	2,3413	3,592	,780	3,42	4,64	4,81	2,14	2,0593
3. Vit. D-Q.	N	118	118	118	118	118	118	118	118	118	118
	SD	8,83046	4,3462	,08822	,5484	,1505	2,537	2,868	2,500	,727	1,09617
4. Vit. D-Q.	Mittelwert	62,3333	26,091	2,3627	3,565	,755	4,17	4,93	4,89	2,24	2,1382
	N	153	153	153	153	153	153	153	153	153	152
Insgesamt	SD	7,72215	4,3718	,09024	,4866	,1141	3,107	2,738	2,342	,723	1,09211
	Mittelwert	62,3000	24,809	2,3750	3,606	,793	4,18	4,89	5,02	2,21	2,2143
1. Vit. D-Q.	N	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
	SD	7,58235	3,8431	,08816	,5055	,1462	3,340	2,694	2,473	,694	1,11100
2. Vit. D-Q.	Mittelwert	61,8758	23,913	2,3686	3,712	,780	4,05	4,96	5,11	2,27	1,9563
	N	161	161	161	161	161	161	161	161	161	160
Insgesamt	SD	8,71691	3,7987	,08576	,5787	,1256	2,984	2,583	2,364	,680	1,03003
	Mittelwert	62,1836	25,139	2,3630	3,622	,776	3,98	4,87	4,97	2,22	2,0895
Ges.	N	572	572	572	572	572	572	572	572	572	570
	SD	8,19612	4,1752	,08864	,5330	,1339	3,031	2,708	2,410	,705	1,08224
1. Vit. D-Q.	Mittelwert	53,0924	25,349	2,3297	3,512	,761	3,41	4,84	4,87	2,46	2,1139
	N	238	238	238	238	238	238	238	238	238	237
2. Vit. D-Q.	SD	11,65176	5,1011	,08824	,5259	,1538	2,361	2,713	2,379	,835	1,16066
	Mittelwert	54,0861	24,851	2,3439	3,482	,750	4,08	5,12	4,83	2,51	2,0868
3. Vit. D-Q.	N	267	267	267	267	267	267	267	267	267	265
	SD	11,79063	4,2474	1,371	,5243	,1227	3,141	2,582	2,361	,811	1,09234
4. Vit. D-Q.	Mittelwert	55,1385	24,226	18,86	3,555	,779	3,84	5,05	5,05	2,41	2,2468
	N	231	231	231	231	231	231	231	231	231	231
Insgesamt	SD	11,21753	3,7836	,10136	,5151	,1303	3,169	2,586	2,351	,751	1,21393
	Mittelwert	55,6452	23,544	27,16	3,666	,778	3,82	5,14	5,10	2,45	1,9390
Insgesamt	N	248	248	248	248	248	248	248	248	248	246
	SD	11,46633	3,7242	5,463	,636	,1636	2,881	2,518	2,309	,724	,98992
Ges.	Mittelwert	54,4858	24,495	17,20	3,553	,766	3,80	5,04	4,96	2,46	2,0940
	N	984	984	984	984	984	984	984	984	984	979
Ges.	SD	11,56642	4,2949	,09489	,5308	,1436	2,917	2,598	2,349	,781	1,11842
	Mittelwert	54,4858	24,495	17,20	3,553	,766	3,80	5,04	4,96	2,46	2,0940

Tabelle 34a: Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb des jeweiligen Vitamin D-Quartils.

Einheit		N Mastitis	N Brust-OPs	Alter Menarche	Jahre seit Menop	Alter Menop	Alter Hysterekt	Alter Ovariektomi	N Ss	Alter 1. Ss	Alter 1. Ss ohne Kind	Alter 1. Ss Lebendgeburt
Prä-meno-pause	1. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,22	13,0000			37,3333	28,0000	1,54	28,4235	30,0000	28,4697
		N	7	120			6	1	119	85	27	66
		SD	,378	1,61921			10,05319	42,5000	1,313	5,86429	6,51035	5,77853
	2. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,29	13,0877			40,6667	42,5000	1,63	28,7093	29,1000	28,7101
	N	7	114			3	2	114	86	30	69	
	SD	,488	1,53750			4,04145	3,53553	1,319	5,52399	6,77902	5,02377	
3. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,14	13,5275			38,6667	27,0000	2,03	25,7778	26,7179	26,2200	
	N	7	91			3	5	91	72	39	50	
	SD	,378	1,60098			9,29157	11,72604	1,560	5,65990	6,25741	5,35015	
	4. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,29	12,9080			35,5000	36,6667	1,68	25,5429	26,5143	25,5532
	N	7	87			2	3	87	70	35	47	
	SD	,378	1,58944			2,12132	4,50925	1,280	6,17072	6,88293	5,23287	
Insgesamt	Mittelwert	1,18	13,1214			38,0714	32,5455	1,70	27,2492	27,8855	27,4655	
	N	28	412			14	11	411	313	131	232	
	SD	,390	1,59678			7,61036	10,13276	1,374	5,94973	6,68942	5,49369	
	1. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,00	13,3898			43,6667	47,3000	1,75	26,1064	27,8649	25,8750
	N	4	118			39	20	118	94	37	72	
	SD	0,000	1,71984			9,64183	11,02199	1,513	6,01873	6,78709	5,78472	
2. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,50	13,2288			46,1698	47,2857	1,89	25,6423	28,0690	25,7386	
	N	2	153			53	28	153	123	58	88	
	SD	,707	1,52823			7,82927	11,18815	1,489	5,44590	7,39574	4,87427	
	3. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,33	13,3571			44,4651	47,1739	2,06	26,0248	28,5556	25,6111
	N	9	140			43	23	140	121	54	90	
	SD	,707	1,53178			8,82731	11,75373	1,468	5,07685	5,98636	4,54366	
4. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,00	13,2795			44,1228	43,5625	1,99	24,4203	26,7500	24,3535	
	N	12	161			57	32	161	138	64	99	
	SD	0,000	1,57008			8,63562	12,12020	1,403	4,53182	6,32706	4,36665	
	Insgesamt	Mittelwert	1,15	13,3077			44,6719	46,1068	1,93	25,4769	27,7606	25,3410
	N	27	572			192	103	572	476	213	349	
	SD	,456	1,57911			8,66670	11,53929	1,466	5,25652	6,62428	4,87971	
Ges.	1. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,09	13,1933			42,8222	46,3810	1,65	27,2067	28,7656	27,1159
		N	11	238			45	21	237	179	64	138
		SD	,302	1,67774			9,82411	11,53896	1,418	6,04169	6,70404	5,90567
	2. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,33	13,1685			45,8750	46,9667	1,78	26,9043	28,4205	27,0446
	N	9	267			56	30	267	209	88	157	
	SD	,500	1,53090			7,75315	10,88334	1,422	5,67047	7,16909	5,14201	
3. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,25	13,4242			44,0870	43,5714	2,05	25,9326	27,7849	25,8286	
	N	16	231			46	28	231	193	93	140	
	SD	,577	1,55818			8,86899	13,95874	1,501	5,28861	6,13587	4,83682	
	4. Vit. D-Q.	Mittelwert	1,05	13,1492			43,8305	42,9714	1,88	24,7981	26,6667	24,7397
	N	19	248			59	35	248	208	99	146	
	SD	,229	1,58367			8,63464	11,78854	1,367	5,15439	6,49490	4,67872	
Insgesamt	Mittelwert	1,16	13,2297			44,2233	44,7982	1,84	26,1800	27,8081	26,1893	
	N	55	984			206	114	983	789	344	581	
	SD	,420	1,58839			8,74231	12,06045	1,432	5,60575	6,63969	5,23371	

Tabelle 34b: Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb des jeweiligen Vitamin D-Quartils.

Einheit	Alter	BMI	Vit. D	Ca	Phos	Krea	Fisch/ Monat	Milch & Jog/Woche	Käse/ Woche	BIRADS		
Prä-meno-pause	ACR 1	Mittelwert N	45,9167 12	33,411 12	14,25 12	2,3167 12	3,300 12	,708 12	3,67 12	5,96 12	5,08 12	1,4167 12
	ACR 2	Mittelwert N	3,94181 44,2574	7,9026 25,485	5,786 16,24	,09519 2,3347	4,805 3,436	,793 ,750	3,367 3,42	2,179 5,31	2,334 4,86	6,6856 1,9632
	ACR 3	Mittelwert N	5,84237 43,7068	4,7205 22,615	7,222 16,83	,10226 2,3262	3,339 3,484	1,339 3,60	2,604 ,758	2,420 3,60	2,301 4,96	1,07088 2,2222
	ACR 4	Mittelwert N	5,09364 42,8356	2,6660 21,067	7,777 15,58	,09147 2,3333	4,984 3,504	2,913 7,3	2,258 ,749	2,355 4,79	2,258 5,04	1,27719 2,1528
Insgesamt	ACR 1	Mittelwert N	5,69847 43,7985	1,9577 23,602	8,010 16,33	,11758 2,3300	5,162 3,457	2,406 3,54	2,602 5,28	2,250 4,95	2,250 4,95	1,05697 2,1002
	ACR 2	Mittelwert N	5,44789 64,1268	4,3041 27,737	7,588 16,99	,09994 2,3556	5,132 3,638	2,734 3,95	2,422 4,75	2,266 4,84	2,266 4,84	1,16830 1,9577
	ACR 3	Mittelwert N	7,10921 62,7523	4,2143 25,574	7,204 17,56	,08776 2,3637	6,628 3,606	3,166 3,95	2,707 4,82	2,571 4,88	2,571 4,88	7,2578 2,1779
	ACR 4	Mittelwert N	8,14383 61,0921	4,2174 23,414	7,091 18,88	,08986 2,3632	5,254 3,638	3,073 4,11	2,746 4,99	2,448 5,13	2,448 5,13	1,08370 2,0132
Ges.	ACR 1	Mittelwert N	8,27296 55,0000	3,2548 22,190	7,802 17,00	,08937 2,3736	5,007 3,691	1,360 2,22	2,624 5,14	2,326 5,14	2,326 5,14	1,23821 1,7273
	ACR 2	Mittelwert N	7,47695 62,1836	2,4674 25,139	6,969 17,82	,06987 2,3630	4,034 3,622	2,885 3,98	2,846 4,87	1,813 4,97	2,846 4,97	7,0250 2,0895
	ACR 3	Mittelwert N	8,19612 61,4940	4,1752 28,558	7,308 16,59	,08864 2,3500	5,330 3,589	1,339 ,777	3,031 3,91	2,708 4,93	2,410 4,88	1,08224 1,8795
	ACR 4	Mittelwert N	9,31348 57,3197	5,2506 25,548	7,052 17,17	,08933 2,3552	6,483 3,556	3,176 3,79	2,660 4,97	2,526 4,87	2,526 4,87	7,3911 2,1147
Insgesamt	ACR 1	Mittelwert N	11,30880 51,4111	4,3662 22,969	7,147 17,74	,09449 2,3426	5,336 3,541	1,324 3,43	2,661 5,21	2,404 5,04	2,661 5,04	1,08322 2,1294
	ACR 2	Mittelwert N	10,92867 45,6526	2,9638 21,327	7,844 15,91	,09227 2,3426	5,061 3,547	1,666 ,751	2,922 3,63	2,482 4,87	2,286 5,15	1,26247 2,0532
	ACR 3	Mittelwert N	7,99836 54,4858	2,1266 24,495	7,769 17,20	,10942 2,3492	4,968 3,553	2,511 3,80	2,649 5,04	2,156 4,96	2,156 4,96	9,9857 2,0940
	ACR 4	Mittelwert N	11,56642 4,2949	7,458	7,458	,09489	5,308	2,917	2,598	2,349	2,349	1,11842

Tabelle 35a. Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb der jeweiligen ACR-Kategorie.

Einheit		N Mastitis	N Brust- OPs	Alter Menarche	Jahre seit Menop	Alter Menop	Alter Hyster- ektomie	Alter Ovar- ektomie	Anzahl Ss	Alter 1. Ss	Alter 1. Ss ohne Kind	Alter 1. Ss Lebendgeburt
Prä- meno- pause	ACR 1	Mittelwert		12,7500			45,0000	34,0000	1,67	24,1818	21,6000	26,3333
		N		12			1	2	12	11	5	6
		SD		1,28806			15,55635	,888	,888	5,40034	5,36656	4,80278
		Mittelwert	1,25	1,24	12,9118		40,0000	35,3333	1,82	27,3540	29,2273	27,4066
ACR 2		N		21			5	3	135	113	44	91
		SD	,452	,700	1,53222		5,65685	6,65833	1,269	5,91596	6,86367	5,38718
		Mittelwert	1,09	1,15	13,2723		35,4286	26,2500	1,71	26,7357	26,9333	27,0900
		N	11	46	191		7	4	191	140	60	100
ACR 3		SD	,302	,470	1,54552		9,18073	11,72959	1,482	5,84526	6,24056	5,54521
		Mittelwert	1,20	1,20	13,1781		40,0000	39,5000	1,47	29,1633	29,2273	28,8857
		N	5	10	73		1	2	73	49	22	35
		SD	,447	,632	1,85099		,70711	,70711	1,324	6,05993	6,92773	5,70743
Insgesamt		Mittelwert	1,18	1,18	13,1214		38,0714	32,5455	1,70	27,2492	27,8855	27,4655
		N	28	77	412		14	11	411	313	131	232
		SD	,390	,556	1,59678		7,61036	10,13276	1,374	5,94973	6,68942	5,49369
		Mittelwert	1,00	1,60	13,1268	13,31	50,4225	47,5000	45,6823	2,21	24,3607	26,9565
Post- meno- pause	ACR 1	N	3	5	71	71	20	13	71	61	23	53
		SD	0,000	,894	1,54854	8,442	5,64589	7,14879	12,67796	1,788	4,68342	6,20468
		Mittelwert	1,07	1,23	13,2324	12,50	49,8593	44,3391	46,0690	1,92	25,4176	27,9520
		N	15	81	327	327	327	115	58	327	273	200
ACR 2		SD	,258	,507	1,60553	8,346	5,13903	8,31600	10,59106	1,434	5,37779	5,06732
		Mittelwert	1,38	1,31	13,5461	10,75	49,9671	44,5098	46,7097	1,77	26,0325	27,4902
		N	8	39	152	152	152	51	31	152	51	86
		SD	,744	,655	1,58151	8,192	5,78468	10,16144	13,06699	1,349	4,97359	6,02120
ACR 3		Mittelwert	1,00	1,00	13,3636	5,45	49,2727	43,0000	2,36	26,3158	28,3571	26,0000
		N	1	6	22	22	6	1	22	19	14	10
		SD	0,000	0,000	1,09307	7,029	3,42514	5,25357	1,432	6,65042	7,29180	5,83095
		Mittelwert	1,15	1,26	13,3077	11,86	49,9353	44,6719	46,1068	1,93	25,4769	27,7606
Insgesamt		N	27	131	572	572	192	103	572	476	213	349
		SD	,456	,563	1,57911	8,395	5,32131	8,66670	11,53929	1,466	5,25652	6,62428
		Mittelwert	1,00	1,60	13,0723			47,3810	44,1333	2,13	24,3333	26,0000
		N	3	5	83			21	15	83	72	59
Ges.	ACR 1	SD	0,000	,894	1,51241	6,98911	13,11415	13,11415	1,695	4,75898	6,32456	4,24223
		Mittelwert	1,15	1,24	13,1362	1,89	25,9845	28,2840	1,89	25,9845	28,2840	25,9759
		N	27	102	463	462	61	120	462	386	169	291
		SD	,362	,548	1,58944	8,25130	10,65454	13,87	5,60285	6,90168	6,90168	5,24990
ACR 2		Mittelwert	1,21	1,22	13,3936	43,4138	44,3714	1,74	26,4068	27,1892	26,6022	26,6022
		N	19	85	343	58	35	35	343	263	111	186
		SD	,535	,564	1,56522	10,40923	14,36721	14,36721	1,423	5,45609	6,11929	5,16880
		Mittelwert	1,17	1,13	13,2211	42,5714	38,0000	1,67	28,3676	28,8889	28,2444	28,2444
ACR 3		N	6	16	95	7	3	3	95	68	36	45
		SD	,408	,500	1,70218	4,92805	2,64575	6,31252	1,395	6,31252	6,98070	5,79638
		Mittelwert	1,16	1,23	13,2297	44,2233	44,7982	1,84	26,1800	27,8081	27,8081	26,1893
		N	55	208	984	206	114	983	114	789	344	581
Insgesamt		SD	,420	,560	1,58839	8,74231	12,06045	1,432	5,60575	6,63969	6,63969	5,23371

Tab. 35b: Lagemaße einzelner Charakteristika innerhalb der jeweiligen ACR-Kategorie.

Charakteristika		ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges.	
Prä-/Postmenopausal		Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4	N	
Kollektiv	Prämeno- pausal	2,79	,762	1	4	12	136	191	73	412	
	Postme- nopausal	2,22	,705	1	4	71	327	152	22	572	
Alter	Insgesamt	2,46	,781	1	4	83	463	343	95	984	
	Prämeno- pausal	< 40	2,83	,756	2	4	0	27	29	15	71
		40 - 49	2,82	,769	1	4	10	83	136	52	281
		50 - 59	2,60	,718	1	4	2	26	26	6	60
		>= 70	2,09	,646	1	4	16	62	23	1	102
	Postme- nopausal	< 40	2,00		2	2	0	1	0	0	1
		40 - 49	2,46	,780	1	4	2	19	10	4	35
		50 - 59	2,40	,756	1	4	15	90	58	14	177
		60 - 69	2,11	,649	1	4	38	155	61	3	257
	Insgesamt	< 40	2,82	,757	2	4	0	28	29	15	72
		40 - 49	2,78	,778	1	4	12	102	146	56	316
		50 - 59	2,45	,750	1	4	17	116	84	20	237
		60 - 69	2,11	,649	1	4	38	155	61	3	257
	BMI	Prämeno- pausal	Untergew.	3,40	,699	2	4	0	1	4	5
Normalgew.			2,97	,704	1	4	1	75	152	67	295
Präadipositas			2,46	,584	1	4	2	34	32	1	69
Adipositas			1,84	,547	1	3	9	26	3	0	38
Postme- nopausal		Untergew.	2,67	,516	2	3	0	2	4	0	6
		Normalgew.	2,41	,701	1	4	19	162	107	19	307
		Präadipositas	2,06	,649	1	4	32	120	37	3	192
		Adipositas	1,76	,553	1	3	20	43	4	0	67
Insgesamt		Untergew.	3,13	,719	2	4	0	3	8	5	16
		Normalgew.	2,68	,755	1	4	20	237	259	86	602
	Präadipositas	2,16	,656	1	4	34	154	69	4	261	
	Adipositas	1,79	,549	1	3	29	69	7	0	105	
Jahres- zeit bei Blut- abnahme	Prämeno- pausal	Okt-Dez.	2,74	,752	1	4	3	61	67	26	157
		Januar-März	2,81	,803	1	4	8	47	77	32	164
		April-Juni	2,84	,703	1	4	1	28	47	15	91
	Postme- nopausal	Okt-Dez.	2,15	,725	1	4	34	121	51	8	214
		Januar-März	2,26	,703	1	4	23	127	60	10	220
		April-Juni	2,25	,673	1	4	14	79	41	4	138
	Insgesamt	Okt-Dez.	2,40	,790	1	4	37	182	118	34	371
		Januar-März	2,49	,795	1	4	31	174	137	42	384
		April-Juni	2,48	,741	1	4	15	107	88	19	229
		Insgesamt	2,49	,795	1	4	31	174	137	42	384
Jahres- zeit bei Mammo- graphie	Prämeno- pausal	Okt-Dez.	2,73	,761	1	4	3	59	61	25	148
		Januar-März	2,80	,810	1	4	8	46	73	31	158
		April-Juni	2,83	,698	1	4	1	29	49	15	94
		Juli-Sept.	3,00	,603	2	4	0	2	8	2	12
	Postme- nopausal	Okt-Dez.	2,16	,731	1	4	33	115	49	8	205
		Januar-März	2,26	,713	1	4	24	122	59	10	215
		April-Juni	2,25	,660	1	4	13	82	40	4	139
		Juli-Sept.	2,23	,599	1	3	1	8	4	0	13
	Insgesamt	Okt-Dez.	2,40	,795	1	4	36	174	110	33	353
		Januar-März	2,49	,802	1	4	32	168	132	41	373
April-Juni		2,48	,732	1	4	14	111	89	19	233	
Juli-Sept.		2,60	,707	1	4	1	10	12	2	25	
25(OH)D- Quartilen	Prämeno- pausal	1. Quart.	2,78	,812	1	4	5	40	51	24	120
		2. Quart.	2,87	,782	1	4	2	37	49	26	114
		3. Quart.	2,71	,735	1	4	4	29	47	11	91
		4. Quart.	2,77	,694	1	4	1	30	44	12	87
	Postme- nopausal	1. Quart.	2,14	,727	1	4	20	66	28	4	118
		2. Quart.	2,24	,723	1	4	16	95	32	10	153
		3. Quart.	2,21	,694	1	4	18	79	39	4	140
		4. Quart.	2,27	,680	1	4	17	87	53	4	161
	Insgesamt	1. Quart.	2,46	,835	1	4	25	106	79	28	238
		2. Quart.	2,51	,811	1	4	18	132	81	36	267
		3. Quart.	2,41	,751	1	4	22	108	86	15	231
		4. Quart.	2,45	,724	1	4	18	117	97	16	248
25(OH)D- Gruppen	Prämeno- pausal	< 5	2,83	,753	2	4	0	2	3	1	6
		5 - 9	2,74	,764	1	4	2	27	32	12	73
		10 - 19	2,83	,803	1	4	8	65	94	45	212
		20 - 29	2,71	,686	1	4	2	36	51	11	100
	Postme- nopausal	>= 30	2,90	,700	2	4	0	6	11	4	21
		< 5	2,33	,516	2	3	0	4	2	0	6
		5 - 9	2,16	,714	1	4	9	29	16	1	55
		10 - 19	2,20	,712	1	4	38	179	69	14	300
	Insgesamt	20 - 29	2,25	,688	1	4	20	97	53	5	175
		>= 30	2,33	,756	1	4	4	18	12	2	36
		< 5	2,58	,669	2	4	0	6	5	1	12
		5 - 9	2,49	,794	1	4	11	56	48	13	128
		10 - 19	2,46	,812	1	4	46	244	163	59	512
		20 - 29	2,41	,722	1	4	22	133	104	16	275
>= 30	2,54	,781	1	4	4	24	23	6	57		

Charakteristika			ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges. N
Prä-/Postmenopausal			Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4	
Vit. D- Präparate	Prämeno- pausal	nein	2,81	,767	1	4	11	125	179	73	388
		ja	2,36	,674	1	3	1	5	5	0	11
		k. A.	2,54	,519	2	3	0	6	7	0	13
	Postme- nopausal	nein	2,20	,719	1	4	59	263	107	21	450
		ja	2,30	,693	1	4	9	36	30	1	76
		k. A.	2,26	,575	1	3	3	28	15	0	46
	Insgesamt	nein	2,48	,801	1	4	70	388	286	94	838
		ja	2,31	,687	1	4	10	41	35	1	87
		k. A.	2,32	,571	1	3	3	34	22	0	59
	Ca- Präparate	Prämeno- pausal	nein	2,81	,767	1	4	10	120	168	69
ja			2,62	,870	1	4	1	5	5	2	13
k. A.			2,66	,653	1	4	1	11	18	2	32
Postme- nopausal		nein	2,23	,717	1	4	49	233	104	19	405
		ja	2,21	,701	1	4	14	53	31	2	100
		k. A.	2,16	,642	1	4	8	41	17	1	67
Insgesamt		nein	2,50	,795	1	4	59	353	272	88	772
		ja	2,26	,729	1	4	15	58	36	4	113
		k. A.	2,32	,683	1	4	9	52	35	3	99
Fisch/ Monat		Prämeno- pausal	< 3	2,73	,788	1	4	6	53	64	25
	3-6		2,80	,726	1	4	2	69	92	34	197
	> 6		2,84	,800	1	4	2	9	19	7	37
	Insgesamt		2,78	,757	1	4	10	131	175	66	382
	Postme- nopausal	< 3	2,20	,736	1	4	25	113	41	11	190
		3-6	2,22	,702	1	4	35	142	79	7	263
		> 6	2,21	,679	1	4	10	60	22	4	96
		Insgesamt	2,21	,709	1	4	70	315	142	22	549
	Insgesamt	< 3	2,43	,802	1	4	31	166	105	36	338
		3-6	2,47	,768	1	4	37	211	171	41	460
> 6		2,38	,766	1	4	12	69	41	11	133	
Insgesamt		2,44	,780	1	4	80	446	317	88	931	
Mich & Joghurt/ Woche	Prämeno- pausal	< 3	2,92	,772	1	4	1	22	33	18	74
		3-5	2,80	,805	1	4	2	20	25	12	59
		> 5	2,74	,750	1	4	9	86	122	38	255
		Insgesamt	2,78	,764	1	4	12	128	180	68	388
	Postme- nopausal	< 3	2,20	,703	1	4	17	83	32	6	138
		3-5	2,15	,744	1	4	14	34	23	1	72
		> 5	2,25	,711	1	4	37	188	91	15	331
		Insgesamt	2,23	,713	1	4	68	305	146	22	541
	Insgesamt	< 3	2,45	,804	1	4	18	105	65	24	212
		3-5	2,44	,834	1	4	16	54	48	13	131
> 5		2,47	,767	1	4	46	274	213	53	586	
Insgesamt		2,46	,784	1	4	80	433	326	90	929	
Käse/ Woche	Prämeno- pausal	< 3	2,81	,748	1	4	1	24	32	13	70
		3-5	2,71	,767	1	4	4	41	49	17	111
		> 5	2,81	,768	1	4	6	63	93	37	199
		Insgesamt	2,78	,763	1	4	11	128	174	67	380
	Postme- nopausal	< 3	2,15	,661	1	4	15	66	27	2	110
		3-5	2,28	,753	1	4	13	56	30	6	105
		> 5	2,25	,715	1	4	36	164	86	12	298
		Insgesamt	2,23	,712	1	4	64	286	143	20	513
	Insgesamt	< 3	2,41	,767	1	4	16	90	59	15	180
		3-5	2,50	,789	1	4	17	97	79	23	216
> 5		2,47	,785	1	4	42	227	179	49	497	
Insgesamt		2,47	,783	1	4	75	414	317	87	893	
Aufent- halt im Freien	Prämeno- pausal	selten	2,83	,761	1	4	5	37	68	24	134
		gelegentlich	2,81	,768	1	4	2	67	74	37	180
		häufig	2,69	,752	1	4	5	32	49	12	98
	Postme- nopausal	selten	2,17	,727	1	4	36	110	62	5	213
		gelegentlich	2,21	,674	1	4	22	143	50	10	225
		häufig	2,31	,717	1	4	13	74	40	7	134
	Insgesamt	selten	2,42	,806	1	4	41	147	130	29	347
		gelegentlich	2,48	,776	1	4	24	210	124	47	405
		häufig	2,47	,755	1	4	18	106	89	19	232
	Sport	Prämeno- pausal	selten	2,73	,789	1	4	4	41	46	19
gelegentlich			2,74	,741	1	4	5	50	72	21	148
häufig			2,88	,758	1	4	3	45	73	33	154
Postme- nopausal		selten	2,12	,665	1	4	24	97	37	3	161
		gelegentlich	2,19	,708	1	4	25	102	48	6	181
		häufig	2,31	,721	1	4	22	128	67	13	230
Insgesamt		selten	2,37	,777	1	4	28	138	83	22	271
		gelegentlich	2,44	,771	1	4	30	152	120	27	329
		häufig	2,54	,787	1	4	25	173	140	46	384
Sonnens- schutz		Prämeno- pausal	selten	2,78	,760	1	4	4	42	61	22
	gelegentlich		2,71	,734	1	4	3	60	67	22	152
	häufig		2,89	,791	1	4	5	34	63	29	131
	Postme- nopausal	selten	2,21	,737	1	4	38	131	73	9	251
		gelegentlich	2,24	,659	1	4	14	107	40	7	168
		häufig	2,21	,704	1	4	19	89	39	6	153

Charakteristika			ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges. N	
Prä-/Postmenopausal			Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4		
Sonnenschutz	Insgesamt	selten	2,41	,792	1	4	42	173	134	31	380	
		gelegentlich	2,46	,733	1	4	17	167	107	29	320	
		häufig	2,52	,817	1	4	24	123	102	35	284	
Rauchen	Prämenopausal	nein	2,76	,760	1	4	10	110	149	54	323	
		gelegentlich	2,96	,922	1	4	1	9	8	10	28	
		ja	2,84	,688	1	4	1	17	34	9	61	
	Postmenopausal	nein	2,22	,708	1	4	60	269	129	18	476	
		gelegentlich	2,41	,666	2	4	0	15	5	2	22	
		ja	2,15	,696	1	4	11	43	18	2	74	
Insgesamt	nein	2,44	,776	1	4	70	379	278	72	799		
	gelegentlich	2,72	,858	1	4	1	24	13	12	50		
	ja	2,46	,770	1	4	12	60	52	11	135		
Alkohol	Prämenopausal	nein	2,61	,797	1	4	4	30	28	10	72	
		gelegentlich	2,81	,761	1	4	8	90	134	52	284	
		ja	2,91	,695	2	4	0	16	29	11	56	
	Postmenopausal	nein	2,16	,701	1	4	19	64	34	2	119	
		gelegentlich	2,25	,696	1	4	35	193	92	14	334	
		ja	2,18	,732	1	4	17	70	26	6	119	
Insgesamt	nein	2,33	,769	1	4	23	94	62	12	191		
	gelegentlich	2,51	,777	1	4	43	283	226	66	618		
	ja	2,41	,796	1	4	17	86	55	17	175		
BIRADS	Prämenopausal	0	2,87	,704	1	4	1	9	22	6	38	
		1	2,27	,758	1	4	5	25	11	3	44	
		2	2,80	,777	1	4	6	80	101	45	232	
		3	3,00	,727	2	4	0	14	26	14	54	
		4	2,93	,474	2	4	0	4	21	2	27	
		5	3,00	0,000	3	3	0	0	3	0	3	
		6	2,82	,751	2	4	0	4	5	2	11	
		Insgesamt	2,78	,762	1	4	12	136	189	72	409	
		Postmenopausal	0	2,66	,721	1	4	1	11	14	3	29
	1		2,16	,679	1	3	12	39	24	0	75	
	2		2,20	,732	1	4	52	218	88	19	377	
	3		2,27	,517	1	3	1	22	10	0	33	
	4		2,03	,605	1	3	5	20	6	0	31	
	5		2,36	,505	2	3	0	7	4	0	11	
	6		2,36	,497	2	3	0	9	5	0	14	
	Insgesamt	2,22	,705	1	4	71	326	151	22	570		
	Insgesamt	0	2,78	,714	1	4	2	20	36	9	67	
		1	2,20	,708	1	4	17	64	35	3	119	
		2	2,43	,804	1	4	58	298	189	64	609	
		3	2,72	,742	1	4	1	36	36	14	87	
		4	2,45	,705	1	4	5	24	27	2	58	
		5	2,50	,519	2	3	0	7	7	0	14	
		6	2,56	,651	2	4	0	13	10	2	25	
		Insgesamt	2,45	,781	1	4	83	462	340	94	979	
Biopsie erfolgt		Prämenopausal	nein	2,77	,780	1	4	12	127	160	66	365
			ja	2,96	,588	2	4	0	9	31	7	47
		Postmenopausal	nein	2,22	,716	1	4	66	294	135	22	517
			ja	2,22	,599	1	3	5	33	17	0	55
		Insgesamt	nein	2,45	,790	1	4	78	421	295	88	882
			ja	2,56	,698	1	4	5	42	48	7	102
Histologie -Befund		Prämenopausal	mal.	2,83	,618	2	4		5	11	2	18
	benigne		2,91	,526	2	4		4	16	2	22	
	prämal.		3,67	,577	3	4		0	1	2	3	
	DCIS		3,25	,500	3	4		0	3	1	4	
	Insgesamt		2,96	,588	2	4		9	31	7	47	
	Postmenopausal	mal.	2,35	,562	1	3	1	15	10		26	
		benigne	2,00	,632	1	3	3	10	3		16	
		prämal.	2,00	,577	1	3	1	5	1		7	
		DCIS	2,50	,548	2	3	0	3	3		6	
		Insgesamt	2,22	,599	1	3	5	33	17		55	
	Insgesamt	mal.	2,55	,627	1	4	1	20	21	2	44	
		benigne	2,53	,725	1	4	3	14	19	2	38	
Mastitis	Prämenopausal	prämal.	2,50	,972	1	4	1	5	2	2	10	
		DCIS	2,80	,632	2	4	0	3	6	1	10	
		Insgesamt	2,56	,698	1	4	5	42	48	7	102	
	Postmenopausal	nein	2,78	,735	1	4	2	31	45	15	93	
		ja	2,75	,752	2	4	0	12	11	5	28	
		k. A.	2,79	,774	1	4	10	93	135	53	291	
		nein	2,23	,690	1	4	15	73	37	4	129	
Insgesamt	ja	2,26	,712	1	4	3	15	8	1	27		
	k. A.	2,21	,710	1	4	53	239	107	17	416		
	nein	2,46	,759	1	4	17	104	82	19	222		
Brusteingriffe	Prämenopausal	ja	2,51	,767	1	4	3	27	19	6	55	
		k. A.	2,45	,790	1	4	63	332	242	70	707	
		nein	2,76	,766	1	4	2	31	37	15	85	
		ja	2,86	,626	2	4	0	21	45	10	76	
Insgesamt	k. A.	2,78	,799	1	4	10	83	109	48	250		
	Insgesamt	2,79	,762	1	4	12	135	191	73	411		

Charakteristika			ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges. N		
Prä-/Postmenopausal			Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4			
Brust- eingriffe	Postme- nopausal	nein	2,17	,692	1	4	15	57	29	2	103		
		ja	2,35	,632	1	4	5	81	39	6	131		
		k. A.	2,18	,733	1	4	51	187	84	14	336		
	Insgesamt	Insgesamt	2,22	,706	1	4	71	325	152	22	570		
		nein	2,44	,782	1	4	17	88	66	17	188		
		ja	2,54	,674	1	4	5	102	84	16	207		
		k. A.	2,44	,817	1	4	61	270	193	62	586		
		Insgesamt	2,46	,782	1	4	83	460	343	95	981		
Benigne Brustver- änderung	Prämeno- pausal	nein	2,76	,767	1	4	12	126	166	62	366		
		ja	3,02	,683	2	4	0	10	25	11	46		
		Postme- nopausal	nein	2,21	,712	1	4	68	293	140	20	521	
	Insgesamt	ja	2,25	,627	1	4	3	34	12	2	51		
		nein	2,44	,783	1	4	80	419	306	82	887		
		ja	2,62	,756	1	4	3	44	37	13	97		
Erstgra- diges Mamma- CA in Familie	Prämeno- pausal	nein	2,79	,767	1	4	10	93	137	51	291		
		ja	2,79	,752	1	4	2	43	54	22	121		
		Postme- nopausal	nein	2,19	,692	1	4	57	255	113	14	439	
	Insgesamt	ja	2,31	,740	1	4	14	72	39	8	133		
		nein	2,43	,779	1	4	67	348	250	65	730		
		ja	2,54	,783	1	4	16	115	93	30	254		
Mamma- CA in Familie	Prämeno- pausal	nein	2,80	,790	1	4	10	64	105	41	220		
		ja	2,77	,730	1	4	2	72	86	32	192		
		Postme- nopausal	nein	2,17	,681	1	4	49	216	90	10	365	
	Insgesamt	ja	2,31	,740	1	4	22	110	62	12	206		
		k. A.	2,00		2	2	0	1	0	0	1		
		nein	2,41	,786	1	4	59	280	195	51	585		
		ja	2,53	,769	1	4	24	182	148	44	398		
		k. A.	2,00		2	2	0	1	0	0	1		
Ovarial- CA in Familie	Prämeno- pausal	nein	2,79	,763	1	4	12	131	188	72	403		
		ja	2,56	,726	2	4	0	5	3	1	9		
		Postme- nopausal	nein	2,21	,705	1	4	67	315	138	22	542	
	Insgesamt	ja	2,34	,721	1	3	4	11	14	0	29		
		k. A.	2,00		2	2	0	1	0	0	1		
		nein	2,46	,784	1	4	79	446	326	94	945		
		ja	2,39	,718	1	4	4	16	17	1	38		
		k. A.	2,00		2	2	0	1	0	0	1		
Pos. FA nach Meindl et al.	Prämeno- pausal	nein	2,83	,782	1	4	10	68	117	46	241		
		ja	2,79	,690	2	4	0	17	23	7	47		
		ungewiss	2,72	,750	1	4	2	51	51	20	124		
	Postme- nopausal	nein	2,19	,695	1	4	51	228	100	13	392		
		ja	2,27	,811	1	4	9	20	18	2	49		
		ungewiss	2,28	,694	1	4	11	79	34	7	131		
		nein	2,43	,791	1	4	61	296	217	59	633		
		ja	2,52	,794	1	4	9	37	41	9	96		
		ungewiss	2,49	,752	1	4	13	130	85	27	255		
pos. FA (Mamma- oder Ovarial- CA)	Prämeno- pausal	nein	2,80	,791	1	4	10	64	104	41	219		
		ja	2,77	,729	1	4	2	72	87	32	193		
		Postme- nopausal	nein	2,16	,680	1	4	49	214	85	10	358	
	Insgesamt	ja	2,32	,734	1	4	22	113	67	12	214		
		nein	2,40	,789	1	4	59	278	189	51	577		
		ja	2,54	,764	1	4	24	185	154	44	407		
Menarche- alter	Prämeno- pausal	< 12	2,67	,831	1	4	2	26	18	11	57		
		12	2,72	,746	1	4	4	30	46	12	92		
		13	2,76	,757	1	4	2	39	45	18	104		
		> 13	2,89	,743	1	4	4	41	82	32	159		
		Postme- nopausal	< 12	2,01	,639	1	4	12	43	11	1	67	
	Insgesamt	12	2,26	,614	1	4	6	64	25	3	98		
		13	2,20	,798	1	4	28	74	42	8	152		
		> 13	2,27	,688	1	4	25	146	74	10	255		
		< 12	2,31	,800	1	4	14	69	29	12	124		
		12	2,48	,718	1	4	10	94	71	15	190		
		13	2,43	,827	1	4	30	113	87	26	256		
		> 13	2,51	,771	1	4	29	187	156	42	414		
		Menopau- senalter	Postme- nopausal	<= 48	2,19	,700	1	4	21	107	38	8	174
			49 - 52	2,29	,702	1	4	25	134	75	10	244	
			>= 53	2,14	,709	1	4	25	86	39	4	154	
Jahre seit Meno- pause	Insgesamt	<=5	2,40	,794	1	4	16	79	51	15	161		
		6-10	2,23	,668	1	4	13	70	35	3	121		
		11-15	2,10	,649	1	4	16	69	23	2	110		
		16-20	2,16	,671	1	4	12	47	23	1	83		
		>20	2,08	,624	1	4	14	62	20	1	97		
aktuelle HRT	Prämeno- pausal	nein	2,80	,764	1	4	12	129	186	72	399		
		ja	2,54	,660	2	4	0	7	5	1	13		
		Postme- nopausal	nein	2,20	,713	1	4	65	265	127	17	474	
	Insgesamt	ja	2,30	,661	1	4	6	62	25	5	98		
		nein	2,47	,794	1	4	77	394	313	89	873		
		ja	2,32	,663	1	4	6	69	30	6	111		

Charakteristika			ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges. N
Prä-/Postmenopausal			Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4	
jemals erfolgte HRT	Prämenopausal	nein	2,80	,758	1	4	11	126	183	69	389
		ja	2,65	,832	1	4	1	10	8	4	23
	Postmenopausal	nein	2,22	,755	1	4	31	110	58	10	209
		ja	2,21	,676	1	4	40	217	94	12	363
	Insgesamt	nein	2,60	,804	1	4	42	236	241	79	598
Z.n. Hysterektomie	Prämenopausal	nein	2,80	,758	1	4	10	132	184	72	398
		ja	2,50	,855	1	4	2	4	7	1	14
	Postmenopausal	nein	2,22	,722	1	4	51	213	101	16	381
		ja	2,23	,670	1	4	20	114	51	6	191
	Insgesamt	nein	2,51	,796	1	4	61	345	285	88	779
Z.n. Ovar-ektomie	Prämenopausal	keine	2,80	,754	1	4	10	133	187	71	401
		einseitig	2,55	1,036	1	4	2	3	4	2	11
	Postmenopausal	keine	2,22	,715	1	4	58	269	121	21	469
		einseitig	2,28	,784	1	4	7	16	16	1	40
	Insgesamt	keine	2,14	,564	1	3	6	42	15	0	63
Alter 1. Ss	Prämenopausal	<25	2,60	,742	1	4	6	40	49	10	105
		25 - 29	2,77	,743	1	4	2	32	43	15	92
	Postmenopausal	>= 30	2,80	,794	1	4	3	41	48	24	116
		Insgesamt	2,73	,765	1	4	11	113	140	49	313
	Insgesamt	<25	2,15	,710	1	4	33	128	49	8	218
Anzahl Ss	Prämenopausal	0	3,00	,718	1	4	1	22	51	24	98
		1-2	2,70	,787	1	4	9	76	88	33	206
	Postmenopausal	> 2	2,77	,721	1	4	2	37	52	16	107
		Insgesamt	2,79	,762	1	4	12	135	191	73	411
	Insgesamt	0	2,26	,684	1	4	10	54	29	3	96
1-2		2,21	,683	1	4	38	181	85	9	313	
Alter 1. Ss ohne Kind	Prämenopausal	<25	2,70	,851	1	4	4	12	21	7	44
		25 - 29	2,84	,638	2	4	0	9	18	4	31
	Postmenopausal	>= 30	2,75	,792	1	4	1	23	21	11	56
		Insgesamt	2,76	,776	1	4	5	44	60	22	131
	Insgesamt	<25	2,26	,737	1	4	8	45	18	5	76
25 - 29		2,32	,668	1	4	4	38	18	3	63	
Chron. Erkr.	Prämenopausal	>= 30	2,22	,798	1	4	11	42	15	6	74
		Insgesamt	2,26	,737	1	4	23	125	51	14	213
	Postmenopausal	<25	2,43	,806	1	4	12	57	39	12	120
		25 - 29	2,49	,699	1	4	4	47	36	7	94
	Insgesamt	>= 30	2,45	,836	1	4	12	65	36	17	130
Insgesamt		2,45	,788	1	4	28	169	111	36	344	
Herz-Kreislauf-Erkr.	Prämenopausal	nein	2,82	,735	1	4	4	77	115	43	239
		ja	2,74	,797	1	4	8	59	76	30	173
	Postmenopausal	nein	2,26	,703	1	4	22	112	58	8	200
		ja	2,20	,706	1	4	49	215	94	14	372
	Insgesamt	nein	2,57	,773	1	4	26	189	173	51	439
ja		2,37	,778	1	4	57	274	170	44	545	
Auto-immun-Erkr.	Prämenopausal	nein	2,83	,749	1	4	8	122	182	72	384
		ja	2,25	,752	1	4	4	14	9	1	28
	Postmenopausal	nein	2,25	,724	1	4	52	232	117	19	420
		ja	2,14	,645	1	4	19	95	35	3	152
	Insgesamt	nein	2,52	,791	1	4	60	354	299	91	804
ja		2,16	,662	1	4	23	109	44	4	180	
Neurogene Erkr.	Prämenopausal	nein	2,79	,767	1	4	12	134	183	72	401
		ja	2,91	,539	2	4	0	2	8	1	11
	Postmenopausal	nein	2,22	,703	1	4	68	316	148	21	553
		ja	2,16	,765	1	4	3	11	4	1	19
	Insgesamt	nein	2,46	,782	1	4	80	450	331	93	954
ja		2,43	,774	1	4	3	13	12	2	30	
Neurogene Erkr.	Prämenopausal	nein	2,79	,761	1	4	12	135	190	72	409
		ja	3,00	1,000	2	4	0	1	1	1	3
	Postmenopausal	nein	2,22	,709	1	4	71	320	151	22	564
		ja	2,13	,354	2	3	0	7	1	0	8

Charakteristika			ACR-Lage- und Streuungsmaße				Anzahl in ACR-Kategorien 1-4				Ges. N	
Prä-/Postmenopausal			Mittelwert	SD	Min	Max	1	2	3	4		
Neurogene	Insgesamt	nein	2,46	,783	1	4	83	455	341	94	973	
		ja	2,36	,674	2	4	0	8	2	1	11	
Muskuloskelettale Erkr.	Prämenopausal	nein	2,78	,762	1	4	12	136	188	71	407	
		ja	3,40	,548	3	4	0	0	3	2	5	
	Postmenopausal	nein	2,21	,711	1	4	65	293	132	21	511	
		ja	2,26	,656	1	4	6	34	20	1	61	
	Insgesamt	nein	2,47	,786	1	4	77	429	320	92	918	
		ja	2,35	,712	1	4	6	34	23	3	66	
Hauterkr.	Prämenopausal	nein	2,80	,762	1	4	12	129	189	72	402	
		ja	2,40	,699	2	4	0	7	2	1	10	
	Postmenopausal	nein	2,22	,705	1	4	70	317	148	21	556	
		ja	2,31	,704	1	4	1	10	4	1	16	
		Insgesamt	nein	2,46	,784	1	4	82	446	337	93	958
			ja	2,35	,689	1	4	1	17	6	2	26
D.m. Typ 2	Prämenopausal	nein	2,80	,758	1	4	11	135	191	73	410	
		ja	1,50	,707	1	2	1	1	0	0	2	
	Postmenopausal	nein	2,23	,702	1	4	64	308	144	21	537	
		ja	2,09	,742	1	4	7	19	8	1	35	
		Insgesamt	nein	2,47	,779	1	4	75	443	335	94	947
		ja	2,05	,743	1	4	8	20	8	1	37	
Schilddrüsen-Erkr.	Prämenopausal	nein	2,80	,758	1	4	9	111	157	60	337	
		ja	2,76	,786	1	4	3	25	34	13	75	
	Postmenopausal	nein	2,21	,694	1	4	53	251	116	15	435	
		ja	2,23	,740	1	4	18	76	36	7	137	
		Insgesamt	nein	2,47	,778	1	4	62	362	273	75	772
		ja	2,42	,796	1	4	21	101	70	20	212	
Atemwegserkr.	Prämenopausal	nein	2,79	,752	1	4	10	132	185	69	396	
		ja	2,75	1,000	1	4	2	4	6	4	16	
	Postmenopausal	nein	2,22	,709	1	4	68	310	141	22	541	
		ja	2,26	,631	1	3	3	17	11	0	31	
		Insgesamt	nein	2,46	,781	1	4	78	442	326	91	937
		ja	2,43	,801	1	4	5	21	17	4	47	
Gastrointestinal e Erkr.	Prämenopausal	nein	2,79	,765	1	4	12	136	187	73	408	
		ja	3,00	0,000	3	3	0	0	4	0	4	
	Postmenopausal	nein	2,21	,698	1	4	69	321	146	20	556	
		ja	2,50	,894	1	4	2	6	6	2	16	
		Insgesamt	nein	2,45	,781	1	4	81	457	333	93	964
		ja	2,60	,821	1	4	2	6	10	2	20	
Allergien	Prämenopausal	nein	2,79	,762	1	4	10	130	174	69	383	
		ja	2,79	,774	1	4	2	6	17	4	29	
	Postmenopausal	nein	2,22	,711	1	4	69	309	142	22	542	
		ja	2,27	,583	1	3	2	18	10	0	30	
		Insgesamt	nein	2,45	,785	1	4	79	439	316	91	925
		ja	2,53	,728	1	4	4	24	27	4	59	
Sonstige Erkr.	Prämenopausal	nein	2,77	,763	1	4	12	128	174	64	378	
		ja	3,03	,717	2	4	0	8	17	9	34	
	Postmenopausal	nein	2,23	,696	1	4	57	294	134	20	505	
		ja	2,12	,769	1	4	14	33	18	2	67	
		Insgesamt	nein	2,46	,772	1	4	69	422	308	84	883
		ja	2,43	,864	1	4	14	41	35	11	101	

Tabelle 36: Verteilung, Lage- und Streuungsmaße von ACR in einzelnen Subgruppen.

8.2.2 Regressionsanalysen

Lineares Modell mit abhängiger Variable Vitamin D

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	21,498	1,7662	1	0,000
ACR1	2,564	1,2237	1	,036
ACR2	2,244	,8934	1	,012
ACR3	2,153	,8591	1	,012
ACR4	0 ^a			
Alter	,049	,0217	1	,024
BMI	-,367	,0605	1	,000
(Skala)	53,070 ^b	2,3926		

Tabelle 37: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Alter, BMI. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	13,876	1,2626	1	0,000
ACR1	-,019	1,1683	1	,987
ACR2	,747	,8744	1	,393
ACR3	1,576	,8695	1	,070
ACR4	0 ^a			
Alter	,044	,0221	1	,044
(Skala)	55,050 ^b	2,4818		

Tabelle 38: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Alter. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	26,147	2,4461	1	0,000
ACR1	2,320	1,2224	1	,058
ACR2	2,033	,8933	1	,023
ACR3	2,097	,8561	1	,014
ACR4	0 ^a			
Prämenopausal	-2,086	,7623	1	,006
Postmenopausal	0 ^a			
Alter	-,018	,0327	1	,575
BMI	-,366	,0603	1	,000
(Skala)	52,669 ^b	2,3745		

Tabelle 39: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, Alter, BMI. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	23,260	1,4919	1	0,000
ACR1	2,245	1,2174	1	,065
ACR2	2,002	,8910	1	,025
ACR3	2,066	,8541	1	,016
ACR4	0 ^a			
Jahre seit Menop. 1	1,878	,6853	1	,006
Jahre seit Menop. 2	1,565	,7729	1	,043
Jahre seit Menop. 3	2,084	,8095	1	,010
Jahre seit Menop. 4	2,391	,8957	1	,008
Jahre seit Menop. 5	,873	,8498	1	,304
Jahre seit Menop. 6	0 ^a			
BMI	-,365	,0604	1	,000
(Skala)	52,556 ^b	2,3694		

Tabelle 40: Lineares Modell, Abhängige Variable: Vitamin D, unabhängige Variablen: ACR, Jahre seit Menopause. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	23,605	1,8577	1	0,000
ACR1	2,859	1,1969	1	,017
ACR2	2,509	,8778	1	,004
ACR3	2,713	,8529	1	,001
ACR4	0 ^a			
Prämenopausal	-1,379	,5185	1	,008
Postmenopausal	0 ^a			
BMI	-,272	,0650	1	,000
Okt.-Dez.	2,627	,6295	1	,000
Januar-März	-,291	,6140	1	,636
April-Juni	0 ^a			
Vit.D Präp k.A.	-,405	1,2599	1	,748
Vit.D Präp ja	4,414	1,1836	1	,000
Vit.D Präp nein	0 ^a			
Ca Präp k.A.	-,004	,9874	1	,997
Ca Präp ja	,888	1,0822	1	,412
Ca Präp nein	0 ^a			
Fisch selten	-,603	,7187	1	,401
Fisch gelegentlich	-,624	,6861	1	,363
Fisch häufig	0 ^a			
Milch & Jog selten	-,168	,5869	1	,775
Milch & Jog gelegentlich	1,276	,6829	1	,062
Milch & Jog häufig	0 ^a			
Käse selten	-,371	,6183	1	,548
Käse gelegentlich	,024	,5801	1	,966
Käse häufig	0 ^a			
Sonne selten	-3,557	,6348	1	,000
Sonne gelegentlich	-2,302	,5968	1	,000
Sonne häufig	0 ^a			
Sport selten	-1,547	,6132	1	,012
Sport gelegentlich	-1,076	,5698	1	,059
Sport häufig	0 ^a			
Sonnenschutz selten	,114	,5882	1	,847
Sonnenschutz gelegentlich	,613	,5911	1	,300
Sonnenschutz häufig	0 ^a			
Rauchen nein	,320	,6657	1	,631
Rauchen gelegentlich	2,157	1,2003	1	,072
Rauchen häufig	0 ^a			
Alkohol nein	-1,582	,7588	1	,037
Alkohol gelegentlich	,140	,6126	1	,819
Alkohol häufig	0 ^a			
(Skala)	41,306 ^b	2,0449		

Tabelle 41: Vit. D-Modell 3 (vollständig); abhängige Variable: Vitamin D; unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme, Vit. D- und Ca-Präparateinnahme, Fisch-, Milch-/Joghurt- und Käsekonsum, Sonnenaufenthalt, Sport, Sonnenschutzverwendung, Rauchen, Alkohol. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	22,217	2,6006	1	0,000
ACR1	1,500	1,2001	1	,211
ACR2	1,494	,8720	1	,087
ACR3	1,861	,8387	1	,027
ACR4	0 ^a			
Prämenopausal	-1,841	,5005	1	,000
Postmenopausal	0 ^a			
BMI	-,320	,0598	1	,000
Okt.-Dez.	3,038	1,0559	1	,004
Januar-März	-,756	,9781	1	,439
April-Juni	0 ^a			
BIRADS 0	,651	1,9607	1	,740
BIRADS 1	,006	2,0097	1	,998
BIRADS 2	-,581	1,9242	1	,763
BIRADS 3	-,537	1,9934	1	,788
BIRADS 4	,142	1,7646	1	,936
BIRADS 5	2,570	2,3891	1	,282
BIRADS 6	0 ^a			
Histo nein	2,318	1,2413	1	,062
Histo ja	0 ^a			
Mastitis nein	-,874	1,2703	1	,491
Mastitis ja	1,033	1,2564	1	,411
Mastitis k.A.	0 ^a			
Brusteingriffe nein	,794	1,1205	1	,479
Brusteingriffe ja	,361	,7155	1	,614
Brusteingriffe k.A.	0 ^a			
Benigne Brustveränderung nein	-,619	,8577	1	,471
Benigne Brustveränderung ja	0 ^a			
Familiäre Belastung nein	-,099	,5330	1	,852
Familiäre Belastung ja	,338	,8583	1	,694
Familiäre Belastung ungewiss	0 ^a			
(Skala)	49,439 ^b	2,2380		

Tabelle 42: Vit. D-Modell 4 (vollständig); abhängige Variable: Vitamin D; unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme, BIRADS, Histologische Abklärung erfolgt, Z.n. Mastitis, Z.n. Brusteingriffen, Z.n. benignen Brustveränderungen, Familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	30,674	3,5937	1	0,000
ACR1	,699	1,2965	1	,590
ACR2	1,164	,9728	1	,231
ACR3	1,669	,9515	1	,079
ACR4	0 ^a			
Prämenopausal	-1,192	,6391	1	,062
Postmenopausal	0 ^a			
BMI	-,353	,0649	1	,000
Okt.-Dez.	2,945	,6492	1	,000
Januar-März	-,777	,6489	1	,231
April-Juni	0 ^a			
Hormone jemals nein	-1,207	,6740	1	,073
Hormone jemals ja	0 ^a			
Hormone aktuell nein	1,298	,8752	1	,138
Hormone aktuell ja	0 ^a			
Hysterektomie nein	,451	,7363	1	,540
Hysterektomie ja	0 ^a			
Ovarektomie nein	1,200	1,1579	1	,300
Ovarektomie einseitig	2,803	1,4975	1	,061
Ovarektomie beidseits	0 ^a			
Menarchealter	-,188	,1612	1	,244
Alter bei 1.Ss	-,192	,0475	1	,000
Ss-Anzahl	-,200	,2100	1	,340
(Skala)	47,010 ^b	2,3668		

Tabelle 43: Vit. D-Modell 5 (vollständig); abhängige Variable: Vitamin D; unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme, jemals oder aktuell erfolgte Hormoneinnahme, Z.n. Hysterektomie, Z.n. Ovarektomie, Alter bei Menarche, Alter bei 1. Schwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Parameter	B	Standardfehler	df	Sig.
(Konstanter Term)	26,125	4,2712	1	,000
ACR1	1,651	1,1807	1	,162
ACR2	1,679	,8647	1	,052
ACR3	1,975	,8294	1	,017
ACR4	0 ^a			
Prämenopausal	-1,490	,5111	1	,004
Postmenopausal	0 ^a			
BMI	-,342	,0615	1	,000
Okt.-Dez.	3,049	,6046	1	,000
Januar-März	-,694	,5941	1	,243
April-Juni	0 ^a			
Herz-Kreislauf-Erkr. nein	-,830	,6342	1	,191
Herz-Kreislauf-Erkr. ja	0 ^a			
Autoimmun-Erkr. nein	1,056	1,3098	1	,420
Autoimmun-Erkr. ja	0 ^a			
Neurogene Erkr. nein	,359	2,1475	1	,867
Neurogene Erkr. ja	0 ^a			
Muskuloskelettale Erkr. nein	-1,439	,9233	1	,119
Muskuloskelettale Erkr. ja	0 ^a			
Haut-Erkr. nein	,840	1,4057	1	,550
Haut-Erkr. ja	0 ^a			
D.m. Typ 2 nein	,030	1,2297	1	,981
D.m. Typ 2 ja	0 ^a			
Schilddrüsenerkr. nein	-,060	,5578	1	,914
Schilddrüsenerkr. ja	0 ^a			
Atemwegserkr. nein	-,328	1,0638	1	,758
Atemwegserkr. ja	0 ^a			
Gastrointestinale Erkr. nein	-2,901	1,6072	1	,071
Gastrointestinale Erkr. ja	0 ^a			
Allergie nein	,607	,9576	1	,526
Allergie ja	0 ^a			
(Skala)	49,439 ^b	2,2289		

Tabelle 44: Vit. D-Modell 6; abhängige Variable: Vitamin D; unabhängige Variablen: ACR, Menopausenstatus, BMI und Zeitpunkt der Blutabnahme, Herz-Kreislauf-, Autoimmun-, Neurogene, Muskuloskelettale, Hauterkrankungen, Diabetes Mellitus Typ 2, Schilddrüsen-, Atemwegs-, Gastrointestinale Erkrankungen, Allergien. a. Auf 0 gesetzt, b. Maximum-Likelihood-Schätzer.

Multinomiales logistisches Modell mit abhängiger Variable ACR

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze / Obergrenze		
1	BMI	1,715	1,531	1,921	,000
	Alter	1,096	1,044	1,151	,000
	Post-/Prämenopausal	3,654	1,142	11,697	,029
2	BMI	1,354	1,354	1,667	,000
	Alter	1,024	1,024	1,107	,002
	Post-/Prämenopausal	1,008	1,008	5,178	,048
3	BMI	1,119	1,119	1,119	,000
	Alter	1,005	1,005	1,005	,027
	Post-/Prämenopausal	,522	,522	,522	,713

Tabelle 45: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Menopausenstatus. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze / Obergrenze		
	Alter	1,112	1,063	1,164	,000
	Post-/Prämenopausal	3,222	1,091	9,516	,034
	Vit. D	,994	,951	1,039	,784
	Alter	1,085	1,046	1,126	,000
	Post-/Prämenopausal	2,005	,931	4,318	,076
	Vit. D	1,010	,978	1,043	,539
	Alter	1,058	1,020	1,098	,003
	Post-/Prämenopausal	1,007	,463	2,189	,985
	Vit. D	1,028	,996	1,061	,089

Tabelle 46: Logistisches Modell, abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: Alter, Menopausenstatus, Vitamin D. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze / Obergrenze		
1	Konstanter Term				,002
	BMI	1,751	1,559	1,967	,000
	Alter	1,094	1,042	1,150	,000
	Post-/Prämenopausal	3,822	1,160	12,588	,028
	Vit. D	1,048	1,000	1,100	,052
	Ca	,072	,002	2,786	,158
	Phos	,934	,493	1,768	,833
	Krea	,649	,061	6,868	,720
2	Konstanter Term				,004
	BMI	1,526	1,372	1,697	,000
	Alter	1,064	1,023	1,107	,002
	Post-/Prämenopausal	2,290	,993	5,283	,052
	Vit. D	1,042	1,006	1,079	,022
	Ca	,343	,027	4,375	,410
	Phos	,805	,497	1,303	,377
	Krea	,750	,129	4,374	,749
3	Konstanter Term				,291
	BMI	1,256	1,133	1,393	,000
	Alter	1,042	1,003	1,083	,035
	Post-/Prämenopausal	1,161	,513	2,627	,720
	Vit. D	1,040	1,006	1,076	,021
	Ca	,289	,025	3,338	,320
	Phos	,866	,544	1,379	,545
	Krea	1,329	,270	6,544	,727

Tabelle 47: ACR-Modell 2; abhängige Variable: ACR; aufgelistete unabhängige Variablen: Hauptparameter, Calcium-, Phosphat-, Kreatinin-Spiegel. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	BMI	1,780	1,559	2,033	,000
	Alter	1,094	1,035	1,156	,001
	Post- /Prämenopausal	2,697	,718	10,135	,142
	Vit. D	1,075	1,016	1,137	,012
	Vit.D Präp k.A.	12529419,181	2307500,976	68033056,810	,000
	Vit.D Präp ja	4,630	,332	64,506	,254
	Vit.D Präp nein
	Ca Präp k.A.	2,325	,440	12,284	,321
	Ca Präp ja	1,060	,195	5,758	,946
	Ca Präp nein
	Fisch selten	1,630	,510	5,209	,410
	Fisch gelegentlich	1,009	,322	3,166	,988
	Fisch häufig
	Milch & Jog selten	,715	,282	1,808	,478
	Milch & Jog gelegentlich	1,017	,351	2,946	,976
	Milch & Jog häufig
	Käse selten	1,472	,526	4,119	,461
	Käse gelegentlich	1,008	,396	2,562	,987
	Käse häufig
	2	BMI	1,523	1,351	1,717
Alter		1,062	1,016	1,110	,008
Post- /Prämenopausal		1,459	,574	3,710	,427
Vit. D		1,067	1,022	1,113	,003
Vit.D Präp k.A.		32490198,007	13297401,412	79384906,402	,000
Vit.D Präp ja		5,387	,492	58,919	,168
Vit.D Präp nein	
Ca Präp k.A.		1,574	,404	6,133	,514
Ca Präp ja		,684	,167	2,795	,597
Ca Präp nein	
Fisch selten		1,111	,461	2,677	,814
Fisch gelegentlich		,965	,407	2,286	,935
Fisch häufig	
Milch & Jog selten		,669	,334	1,339	,256
Milch & Jog gelegentlich		,565	,251	1,269	,167
Milch & Jog häufig	
Käse selten		1,735	,798	3,773	,165
Käse gelegentlich		1,094	,562	2,131	,791
Käse häufig	
3		BMI	1,245	1,107	1,401
	Alter	1,035	,991	1,082	,120
	Post- /Prämenopausal	,971	,387	2,439	,951
	Vit. D	1,056	1,014	1,101	,009
	Vit.D Präp k.A.	30770049,352	30770049,352	30770049,352	.
	Vit.D Präp ja	11,103	,999	123,394	,050
	Vit.D Präp nein
	Ca Präp k.A.	1,504	,399	5,665	,546
	Ca Präp ja	,396	,092	1,703	,213
	Ca Präp nein
	Fisch selten	,969	,407	2,307	,943
	Fisch gelegentlich	1,350	,581	3,139	,486
	Fisch häufig
	Milch & Jog selten	,601	,306	1,179	,139
	Milch & Jog gelegentlich	,713	,330	1,539	,389
	Milch & Jog häufig
	Käse selten	1,544	,728	3,272	,258
	Käse gelegentlich	,994	,525	1,881	,984
	Käse häufig

Tabelle 48: ACR-Modell 3a (vollständig); abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Vit.D-Präparateinnahme, Ca-Präparateinnahme, Fisch-, Milch-/Joghurt-, Käsekonsum. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze /	Obergrenze	
1	BMI	1,737	1,543	1,956	,000
	Alter	1,098	1,044	1,154	,000
	Post-/Prämenopausal	3,374	1,032	11,032	,044
	Vit. D	1,049	,998	1,103	,060
	Sonne häufig	,950	,356	2,534	,919
	Sonne gelegentlich	,646	,283	1,477	,300
	Sonne selten
	Sport häufig	,773	,315	1,894	,573
	Sport gelegentlich	1,562	,637	3,830	,330
	Sport selten
	Sonnenschutz häufig	1,312	,567	3,038	,526
	Sonnenschutz gelegentlich	,968	,401	2,338	,942
	Sonnenschutz selten
	2	BMI	1,525	1,369	1,698
Alter		1,072	1,029	1,116	,001
Post-/Prämenopausal		2,098	,909	4,845	,083
Vit. D		1,039	1,002	1,079	,041
Sonne häufig		1,150	,535	2,472	,720
Sonne gelegentlich		1,183	,631	2,216	,600
Sonne selten	
Sport häufig		,746	,383	1,453	,389
Sport gelegentlich		1,144	,566	2,312	,709
Sport selten	
Sonnenschutz häufig		1,086	,572	2,060	,802
Sonnenschutz gelegentlich		1,618	,843	3,107	,148
Sonnenschutz selten	
3		BMI	1,244	1,121	1,382
	Alter	1,043	1,002	1,084	,038
	Post-/Prämenopausal	1,116	,492	2,532	,793
	Vit. D	1,046	1,010	1,083	,013
	Sonne häufig	,889	,431	1,834	,751
	Sonne gelegentlich	,608	,336	1,102	,101
	Sonne selten
	Sport häufig	,776	,409	1,471	,437
	Sport gelegentlich	1,362	,694	2,674	,369
	Sport selten
	Sonnenschutz häufig	,861	,471	1,575	,628
	Sonnenschutz gelegentlich	1,041	,557	1,945	,900
	Sonnenschutz selten

Tabelle 49: ACR-Modell 3b; abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Sonnenaufenthalt, Sport, Sonnenschutz. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	BMI	1,773	1,575	1,997	,000
	Alter	1,096	1,043	1,153	,000
	Post-/Prämenopausal	3,189	,969	10,492	,056
	Vit. D	1,044	,993	1,097	,091
	Okt.-Dez.	,574	,260	1,268	,170
	Januar-März	,762	,298	1,952	,571
	April-Juni
	Rauchen häufig	2,432	,896	6,601	,081
	Rauchen gelegentlich	,166	,018	1,583	,119
	Rauchen nein
	Alkohol häufig	,627	,208	1,894	,408
	Alkohol gelegentlich	,482	,192	1,207	,119
	Alkohol nein
	2	BMI	1,538	1,381	1,714
Alter		1,065	1,023	1,109	,002
Post-/Prämenopausal		2,013	,868	4,667	,103
Vit. D		1,040	1,002	1,080	,039
Okt.-Dez.		,707	,386	1,294	,261
Januar-März		1,036	,514	2,088	,922
April-Juni	
Rauchen häufig		1,554	,716	3,372	,265
Rauchen gelegentlich		,636	,261	1,549	,319
Rauchen nein	
Alkohol häufig		,590	,242	1,435	,244
Alkohol gelegentlich		,673	,321	1,413	,296
Alkohol nein	
3		BMI	1,261	1,135	1,401
	Alter	1,043	1,003	1,085	,036
	Post-/Prämenopausal	1,020	,448	2,323	,962
	Vit. D	1,047	1,009	1,085	,013
	Okt.-Dez.	1,088	,608	1,950	,776
	Januar-März	1,478	,751	2,909	,258
	April-Juni
	Rauchen häufig	1,549	,739	3,245	,246
	Rauchen gelegentlich	,333	,138	,803	,014
	Rauchen nein
	Alkohol häufig	,526	,221	1,256	,148
	Alkohol gelegentlich	,690	,337	1,413	,310
	Alkohol nein

Tabelle 50: ACR-Modell 3c (vollständig); abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Zeitpunkt der Blutabnahme, Rauchen, Alkohol. a. Referenzkategorie: 4, b. Auf 0 gesetzt.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	Vit. D	1,049	,996	1,104	,068
	BMI	1,913	1,671	2,190	,000
	Alter	1,109	1,050	1,171	,000
	Post-/Prämenopausal	3,545	1,003	12,534	,049
	BIRADS	,495	,274	,895	,020
	Histologie erfolgt	4,654	,560	38,700	,155
	Mastitis k.A.	,388	,047	3,196	,379
	Mastitis ja	1,737	,239	12,622	,585
	Mastitis nein
	Brusteingriffe k.A.	1,866	,211	16,488	,575
	Brusteingriffe ja	,296	,040	2,196	,234
	Brusteingriffe nein
	Benigne Brustveränderung	,410	,080	2,095	,284
	Familiäre Belastung ungewiss	,767	,315	1,866	,559
	Familiäre Belastung ja	1,735	,495	6,083	,389
	Familiäre Belastung nein
	2	Vit. D	1,046	1,008	1,086
BMI		1,631	1,442	1,846	,000
Alter		1,066	1,020	1,115	,005
Post-/Prämenopausal		2,402	,972	5,935	,058
BIRADS		,913	,597	1,395	,673
Histologie erfolgt		1,761	,367	8,440	,479
Mastitis k.A.		,698	,205	2,375	,566
Mastitis ja		1,396	,390	4,996	,608
Mastitis nein	
Brusteingriffe k.A.		,993	,266	3,698	,991
Brusteingriffe ja		1,004	,280	3,591	,996
Brusteingriffe nein	
Benigne Brustveränderung		,493	,190	1,278	,146
Familiäre Belastung ungewiss		1,487	,802	2,757	,208
Familiäre Belastung ja		1,357	,518	3,554	,534
Familiäre Belastung nein	
3		Vit. D	1,047	1,010	1,085
	BMI	1,326	1,176	1,496	,000
	Alter	1,043	,998	1,089	,059
	Post-/Prämenopausal	1,193	,491	2,900	,697
	BIRADS	,928	,619	1,391	,718
	Histologie erfolgt	3,889	,896	16,873	,070
	Mastitis k.A.	,603	,188	1,934	,394
	Mastitis ja	,694	,198	2,430	,568
	Mastitis nein
	Brusteingriffe k.A.	1,090	,309	3,838	,893
	Brusteingriffe ja	1,486	,436	5,065	,527
	Brusteingriffe nein
	Benigne Brustveränderung	,528	,213	1,310	,168
	Familiäre Belastung ungewiss	1,195	,659	2,168	,557
	Familiäre Belastung ja	1,700	,692	4,177	,248
	Familiäre Belastung nein

Tabelle 51: ACR-Modell 4 (vollständig); abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, BIRADS, Z.n. Mastitis, Z.n. Brusteingriffen, Z.n. benignen Brustveränderungen, Familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	BMI	1,743	1,550	1,959	,000
	Alter	1,102	1,047	1,160	,000
	Post-/Prämenopausal	3,568	1,032	12,340	,044
	Vit. D	1,044	,995	1,095	,079
	Menarche < 11	2,023	,704	5,810	,191
	Menarche 12-13	1,581	,753	3,318	,226
	Menarche > 13				
	Hormone je	,991	,347	2,834	,987
	Hormone aktuell	,473	,113	1,981	,305
	Hysterektomie	,480	,155	1,488	,203
	Ovarektomie einseitig	2,060	,420	10,105	,373
	Ovarektomie beidseits	113373543,140	35083288,106	366372736,935	,000
	Ovarektomie nein				
	2	BMI	1,529	1,375	1,701
Alter		1,069	1,025	1,114	,002
Post-/Prämenopausal		1,769	,721	4,337	,213
Vit. D		1,039	1,003	1,076	,033
Menarche < 11		1,292	,576	2,897	,535
Menarche 12-13		1,093	,637	1,875	,747
Menarche > 13					
Hormone je		1,086	,432	2,731	,861
Hormone aktuell		1,014	,326	3,154	,981
Hysterektomie		,764	,291	2,001	,583
Ovarektomie einseitig		,650	,158	2,679	,551
Ovarektomie beidseits		110884770,197	53956621,528	227876244,164	,000
Ovarektomie nein					
3		BMI	1,256	1,132	1,393
	Alter	1,046	1,005	1,089	,029
	Post-/Prämenopausal	1,003	,417	2,413	,995
	Vit. D	1,039	1,005	1,074	,026
	Menarche < 11	,655	,297	1,448	,296
	Menarche 12-13	,985	,590	1,642	,953
	Menarche > 13				
	Hormone je	,847	,337	2,128	,724
	Hormone aktuell	,830	,263	2,623	,751
	Hysterektomie	,981	,377	2,551	,968
	Ovarektomie einseitig	1,299	,339	4,976	,703
	Ovarektomie beidseits	73798189,361	73798189,361	73798189,361	
	Ovarektomie nein				

Tabelle 52: ACR-Modell 5a (vollständig); abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Menarchealter, jemals oder aktuell erfolgte Hormoneinnahme, Z.n. Hysterektomie, Z.n. Ovarektomie. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a	OR	95% KI		p	
		Untergrenze /	Obergrenze		
1	Konstanter Term			,000	
	BMI	1,777	1,545	2,044	,000
	Alter	1,072	1,014	1,133	,015
	Post-/Prämenopausal	3,140	,859	11,473	,084
	Vit. D	1,035	,980	1,093	,220
	Alter bei 1.Ss	,937	,870	1,009	,087
	Ss-Anzahl	1,000	,735	1,362	,999
2	Konstanter Term			,000	
	BMI	1,560	1,370	1,778	,000
	Alter	1,042	,996	1,090	,077
	Post-/Prämenopausal	2,169	,838	5,615	,111
	Vit. D	1,036	,994	1,080	,091
	Alter bei 1.Ss	,966	,913	1,022	,226
	Ss-Anzahl	,914	,709	1,179	,490
3	Konstanter Term			,015	
	BMI	1,304	1,146	1,482	,000
	Alter	1,024	,978	1,071	,309
	Post-/Prämenopausal	1,140	,443	2,929	,786
	Vit. D	1,039	,999	1,082	,059
	Alter bei 1.Ss	,957	,906	1,011	,119
	Ss-Anzahl	,891	,693	1,145	,366

Tabelle 53: ACR-Modell 5b; abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Alter bei 1. Schwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften. a. Referenzkategorie: 4.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen ^a		OR	95% KI Untergrenze / Obergrenze		p
ja	BMI	1,149	1,105	1,195	,000
	Alter	1,072	1,054	1,090	,000

Tabelle 54: Logistisches Modell, abhängige Variable: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unabhängige Variablen: BMI, Alter. a. Referenzkategorie: keine Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

ACR ^a		OR	95% KI Untergrenze / Obergrenze		p
1	BMI	1,789	1,587	2,017	,000
	Alter	1,107	1,052	1,164	,000
	Post-/Prämenopausal	3,408	1,033	11,244	,044
	Vit. D	1,045	,996	1,096	,071
	Herz-Kreislauf-Erkr.	1,129	,328	3,882	,847
	Autoimmun-Erkr.	,871	,109	6,932	,896
	Neurogene Erkr.	3,886E-9	3,886E-9	3,886E-9	.
	Muskulo-skelettale Erkr.	,616	,128	2,956	,545
	Hauterkr.	,504	,037	6,793	,606
	D.m. Typ 2	,352	,035	3,507	,374
	Schilddrüsenerkr.	,514	,228	1,159	,109
	Atemwegserkr.	,435	,091	2,072	,296
	Gastrointestinale Erkr.	,393	,044	3,520	,403
	Allergien	1,254	,252	6,251	,782
2	BMI	1,554	1,393	1,733	,000
	Alter	1,075	1,032	1,120	,000
	Post-/Prämenopausal	1,932	,830	4,499	,127
	Vit. D	1,042	1,007	1,079	,020
	Herz-Kreislauf-Erkr.	1,580	,516	4,844	,423
	Autoimmun-Erkr.	,907	,168	4,883	,909
	Neurogene Erkr.	1,071	,099	11,636	,955
	Muskulo-skelettale Erkr.	,827	,223	3,063	,776
	Hauterkr.	1,458	,281	7,553	,653
	D.m. Typ 2	,312	,036	2,723	,292
	Schilddrüsenerkr.	,519	,276	,976	,042
	Atemwegserkr.	,403	,116	1,400	,153
	Gastrointestinale Erkr.	,200	,034	1,189	,077
	Allergien	1,355	,404	4,550	,623
3	BMI	1,266	1,139	1,408	,000
	Alter	1,047	1,007	1,090	,021
	Post-/Prämenopausal	1,011	,443	2,311	,978
	Vit. D	1,040	1,006	1,075	,021
	Herz-Kreislauf-Erkr.	1,573	,514	4,812	,427
	Autoimmun-Erkr.	1,393	,285	6,810	,682
	Neurogene Erkr.	,441	,036	5,383	,521
	Muskulo-skelettale Erkr.	1,080	,296	3,940	,907
	Hauterkr.	,735	,138	3,915	,718
	D.m. Typ 2	,513	,058	4,575	,550
	Schilddrüsenerkr.	,679	,373	1,236	,205
	Atemwegserkr.	,597	,180	1,976	,398
	Gastrointestinale Erkr.	,650	,129	3,283	,602
	Allergien	2,212	,713	6,861	,169

Tabelle 55: ACR-Modell 6 (vollständig); abhängige Variable: ACR; unabhängige Variablen: Hauptparameter, Herz-Kreislauf-, Autoimmun-, Neurogene, Muskuloskelettale, Hauterkrankungen, Diabetes Mellitus Typ 2, Schilddrüsen-, Atemwegs-, Gastrointestinale Erkrankungen, Allergien. a. Referenzkategorie: 4.

ACR ^a		OR	95% KI		p
			Untergrenze /	Obergrenze	
1	BMI	1,913	1,672	2,188	,000
	Alter	1,107	1,049	1,167	,000
	Post-/Prämenopausal	3,555	1,017	12,433	,047
	Vit. D	1,049	,998	1,103	,062
	Rauchen häufig	2,385	,831	6,846	,106
	Rauchen gelegentlich	,176	,019	1,625	,126
	Rauchen nein
	BIRADS	,589	,376	,922	,021
	Schilddrüsenerkr.	,447	,189	1,056	,066
2	BMI	1,640	1,449	1,855	,000
	Alter	1,064	1,019	1,111	,005
	Post-/Prämenopausal	2,329	,944	5,742	,066
	Vit. D	1,048	1,009	1,087	,015
	Rauchen häufig	1,598	,712	3,584	,255
	Rauchen gelegentlich	,571	,223	1,461	,242
	Rauchen nein
	BIRADS	1,005	,744	1,357	,975
	Schilddrüsenerkr.	,548	,281	1,068	,077
3	BMI	1,338	1,186	1,510	,000
	Alter	1,039	,996	1,084	,073
	Post-/Prämenopausal	1,223	,503	2,974	,657
	Vit. D	1,048	1,011	1,086	,011
	Rauchen häufig	1,321	,608	2,871	,482
	Rauchen gelegentlich	,302	,119	,767	,012
	Rauchen nein
	BIRADS	1,196	,898	1,593	,221
	Schilddrüsenerkr.	,688	,362	1,307	,254

Tabelle 56: Wichtigste Confounder aus ACR-Modellen 1-6; abhängige Variable: ACR, unabhängige Variablen: BMI, Alter, Menopausenstatus, Vit. D, Rauchen, BIRADS, Schilddrüsenerkrankungen. a. Referenzkategorie: 4.

8.3 Fragebogen

Fragebogen Vitamin D und Brustkrebsrisiko

Allgemein:

1. Name: _____ Geburtsdatum: _____
2. Größe: _____ Gewicht: _____

Gynäkologische Anamnese:

3. Erste Menstruationsblutung: _____
4. Letzte Periode: _____ Vorletzte Periode: _____
5. a. Menopause: _____ Jahr: _____
b. Aktuelle HRT: ja nein
c. Jemals HRT: ja nein
6. a. Hysterektomie: ja nein
b. wenn ja, Wechseljahrsbeschwerden: ja wenn ja, Alter? _____ nein
7. Ovariektomie: einseitig beidseitig nein
8. a. Zyklusdauer im letzten Jahr: _____ bis _____ Tage (min. u. max. Zyklusdauer)
b. Blutungsdauer: _____
c. Zwischenblutungen im letzten Jahr: ja nein
9. a. Z.n. Schwangerschaft(en): ja nein
b. wenn ja, Anzahl: _____ Alter bei 1. Schwangerschaft: _____
c. Schwangerschaften, die nicht zu lebenden Kind führten:
ja wenn ja, Alter? _____ nein
10. Z.n. Mastitis: ja nein
11. Z.n. Brusteingriffen: ja nein
12. Z.n. benignen Brustveränderungen: ja nein
13. Familienanamnese:
a. Brustkrebs (Familienmitglied, Alter): _____
b. Eierstockkrebs (Familienmitglied, Alter): _____

Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten:

14. Aufenthalt im Freien: selten gelegentlich häufig
15. Sportliche Aktivität: selten gelegentlich häufig
16. Sonnenschutzmittel: selten gelegentlich häufig
17. Fischkonsum/Monat: _____
18. Milch-/Joghurtkonsum/Woche: _____
19. Käsekonsum/Woche: _____
20. Vitamin D-Präparateinnahme: ja nein
21. Calcium-Präparateinnahme: ja nein
22. Rauchen: ja gelegentlich nein
23. Alkohol: ja gelegentlich nein
24. Chronische Erkrankungen: ja nein
wenn ja, welche? _____

9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss und Frau Dr. Almut Artmann für die Vergabe dieses interessanten und relevanten Promotionsthemas und für ihre zielgerichtete Betreuung meiner Arbeit. Ohne die umfassende Unterstützung, das außergewöhnlich große Engagement und die Fachkompetenz von Frau PD Dr. Seifert-Klauss wäre diese Disserationsarbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei unserer Studienschwester Johanna Oezbaykondu für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie bedanken.

Des Weiteren waren uns die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Mammazentrum München eine große Hilfe, da sie uns nicht nur ihre Räumlichkeiten zur Verfügung gestellt haben, sondern uns auch bei der Rekrutierung der Probandinnen unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön verdient meine Mitdotorandin Johanna Riedel. Sie hat mich an so manchem langen Abend durch ihre lockere und aufmunternde Art bei der Dateneingabe unterstützt.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Peter Luppä und dem Team der Klinischen Chemie für die gute Zusammenarbeit, sowie Herrn Dr. Tibor Schuster und Herrn Dr. Alexander Hapfelmeier, die es mir ermöglicht haben, einige statistische Hürden zu überwinden.

Aus tiefstem Herzen möchte ich meinem Mann Ludwig Straub für seine unermüdliche Unterstützung, Liebe und Motivation danken. Ein großes Lob geht hiermit an meine Kinder, die sich des Öfteren in Geduld üben mussten, wenn Mama „nur noch einen Satz“ fertig schreiben wollte.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Teilnehmerinnen dieser Querschnittsstudie bedanken, die sich im Dienste der Wissenschaft bereit erklärt haben, für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zur Verfügung zu stehen und ohne die es diese Arbeit nicht geben würde.

Danke!

10 Vorveröffentlichungen

Gemäß §6 Absatz 1 der Promotionsordnung der Technischen Universität München bestätige ich hiermit die Vorveröffentlichungen von Teilen meiner Dissertation. Details zu bestehenden Vorveröffentlichungen sind im Folgenden vermerkt:

Vorveröffentlichung 1:

Art der Vorveröffentlichung: Artikel in Zeitschrift

Titel: Vitamin D and Mammographic Findings

Autor(en): J. Riedel, L. Straub, J. Wissing, A. Artmann, M. Schmidmayr, M. Kiechle, V. R. Seifert-Klauss

Zeitschrift: Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra Science), Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

Volumen, Seitenzahl: Volume 76 (05): 570-578

Tag der Veröffentlichung: 19. Mai 2006

PMID: 27239067

Vorveröffentlichung 2:

Art der Vorveröffentlichung: Artikel in Zeitschrift

Titel: Mammographic Density and Vitamin D Levels – A Cross-sectional Study

Autor(en): L. Straub, J. Riedel, P. B. Lippa, J. Wissing, A. Artmann, M. Kiechle, V. R. Seifert-Klauss

Zeitschrift: Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra Science), Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

Volumen, Seitenzahl: Volume 77 (03), 257-267

Tag der Veröffentlichung: 06. April 2017

PMID: 28392579