

Aus dem
CharitéCentrum für Therapieforschung
Institut für Geschlechterforschung in der Medizin
Direktorin: Prof. Dr.med. Dr.h.c. Vera Regitz-Zagrosek

Habilitationsschrift

Paradigmenwechsel in der Medizin – Ansätze zur Implementierung der Gendermedizin

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dott. Sabine Oertelt-Prigione, MScPH

Eingereicht: Oktober/2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Frau Prof. Ursula Ravens, Dresden

2. Gutachter/in: Herr Prof. Christoph Bode, Freiburg

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Die Entwicklung der Gendermedizin.....	3
Implementierungsforschung.....	5
Implementierung der Gendermedizin	7
Inhaltliche Implementierung.....	8
A) Epistemologische Grundlagen – Erfassung und Wissensschaffung.....	8
B) Umsetzungsbeispiele zur Berücksichtigung von Geschlechteraspekten in der Forschung.....	9
<i>Grundlagenforschung - am Beispiel der Autoimmunität und Hepatologie.....</i>	<i>9</i>
<i>Klinische Forschung - am Beispiel der Kardiologie und Kardiopsychologie.....</i>	<i>12</i>
<i>Public Health - am Beispiel der Präventionsforschung.....</i>	<i>14</i>
Eigene Arbeiten	16
Diskussion.....	68
Literaturangaben.....	78
Danksagung	82
Erklärung	83

Einleitung

Die Entwicklung der Gendermedizin

Über Jahrhunderte hinweg stellte der männliche Körper den Standard in der Medizin dar. Anatomische Zeichnungen, Symptomdarstellungen in der Fachliteratur, klinische Studien und die darauf basierenden pharmakologischen Indikationen beruhten auf der Wahrnehmung des männlichen Geschlechts als Standards bzw. der Annahme dass sich die Geschlechter bis auf die Reproduktionsorgane nicht unterscheiden [1]. Auch die Entwicklung feministischer Forschungsansätze in den 1960 und 70 Jahren zur Hinterfragung dieser Paradigmen und der Identifikation erster Beispiele der Unangemessenheit dieser Auffassung wurden allgemein von den disziplinären Vertretern ignoriert, da sie selten aus dem Fachgebiet der Medizin selbst hervorgebracht wurden und generell strukturelle und politische Elemente beinhalteten, die über die inhaltlichen hervorgehoben wurden [2].

Seit den 1990 Jahren entwickelte sich, zuerst in den Vereinigten Staaten und darauffolgend auch in Europa, ein neuer Ansatz, der, anfänglich basierend auf die Erkenntnisse der Frauengesundheitsbewegung, das Konzept erweiterte und nun die biologischen Grundlagen von Geschlechterunterschieden, ihre Konsequenzen jenseits der Reproduktion und ihre Relevanz für die Pharmakotherapie hervorhoben [3, 4]. Ziel sollte nun nicht die Beforschung des weiblichen Körpers sein, sondern die Identifikation innovativer Ansätze und die Verbesserung der Versorgung aus dem Vergleich der männlichen und weiblichen Physiologie und Symptomatik ebenso wie der unterschiedlichen Krankheitswahrnehmung und der Effekte von Therapien (vgl. Definition von „gender medicine“ nach der International Society of Gender Medicine (IGM)). Ergebnisse aus dem Geschlechtervergleich würden somit beiden Geschlechtern zugutekommen. Nach jahrelangem Bann von Teilnehmerinnen in gebärfähigem Alter von der Teilnahme an klinischen Studien, stellte sich heraus dass Frauen überproportional häufig von unerwünschten Nebenwirkungen betroffen waren, die vermutlich durch eine adäquate präklinische und klinische Forschung hätten vermieden werden können [5]. Zur selben Zeit häuften sich Meldungen unterschiedlicher Symptomatik bei akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt

zwischen den Geschlechtern. Die darauffolgende Aufarbeitung großer Datenmengen identifizierte eine klare Übermortalität von Frauen an Herzinfarkt in allen Altersgruppen, besonders aber in jungem Alter [6, 7]. Dies wurde im Folgenden mit Unterschätzung und mangelnden Kenntnissen sowohl bei ärztlichem Personal als auch bei den Betroffenen begründet [8, 9]. Durch die hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen war somit die gesellschaftliche und gesundheitspolitische Relevanz der geschlechtsspezifischen Symptomatik und Behandlung auf einer neuen Ebene gegeben. Besonders im Rahmen der Kardiologie wurde nun immer intensiver für den Einschluss adäquater Mengen von Probandinnen in klinische Studien und zur Berücksichtigung des Geschlechts bei wissenschaftlichen Analysen plädiert. Die steigende Anzahl der Publikationen zu dem Thema hat die Relevanz des Phänomens bestätigt [10]. Insbesondere stellte sich bei interdisziplinären Vergleichen heraus, dass es auch in anderen Fachbereichen der Medizin sehr wohl klinisch relevante Geschlechterunterschiede gab, obgleich die Bearbeitung dieser Themen sich fachspezifisch noch sehr unterscheidet [10]. Dennoch ist vor allem in den letzten fünf Jahren das Interesse an der Gendermedizin signifikant gestiegen, nicht zuletzt aufgrund des gesellschaftlichen Aufgreifens der Thematik.

Politisch gestaltete sich die Situation in den Vereinigten Staaten weitgehend formeller als in Europa. Die USA formalisierten den Einschluss von Frauen und Minderheiten in klinischen Studien bereits im Jahre 1994 nach Gründung des Office of Research on Women's Health (1990) am NIH zur Beforschung und Förderung der Thematik [5]. In Europa und besonders in Deutschland existieren bis dato keine vergleichbaren Instanzen. Während sich die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden mittlerweile auf - nicht zwingende - Empfehlungen zum Einschluss angemessener Zahlen von Frauen und Männern bei der Testung neuer Arzneimittel durchgerungen haben, sind im Jahre 2014 die Forschungsförderer in Europa und USA signifikant weitergegangen [11]. Die National Institutes of Health (NIH) haben festgelegt dass in zukünftigen Grundlagenforschungsanträgen das Geschlecht der genutzten Zellkulturen bekannt gegeben werden muss und bei Tierversuchen beide Geschlechter einzuschließen sind. Falls dies nicht sinnvoll oder notwendig sein sollte, werden Antragstellende gebeten Gründe dafür anzugeben. Die EU hatte bereits in ihrem 6. Forschungsrahmenprogramm aufgerufen Geschlechteraspekte zu berücksichtigen, diese Forderung wurde jedoch im 7. wieder zurückgezogen, vor allem aufgrund von mangelndem Verständnis und folgendermaßen

mangelnder Umsetzung von Seiten der Antragsteller_innen. In dem jetzigen Rahmenprogramm, Horizon 2020, das bis 2020 die Richtlinien für die EU Forschungsförderung definiert, wird allerdings intensiv auf Geschlechteraspekte eingegangen, bei der Zusammensetzung der Teams, bei den Bewertungsgrundlagen und natürlich bei den Forschungsinhalten (<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/promoting-gender-equality-research-and-innovation>). Generell ist somit in den letzten fünf Jahren eine starke Zunahme an strukturellen Maßnahmen zu vermerken, um die Geschlechterforschung zu etablieren. Trotz der internationalen Anerkennung der Disziplin haben dennoch viele der institutionellen und politischen Innovationen bis dato keine Implementierung in Deutschland erlebt.

Implementierungsforschung

Die Implementierungsforschung stellt neben der Geschlechterforschung in der Medizin einen innovativen Ansatz dar, der in den letzten zehn Jahren massiv an Zuspruch gewonnen hat [12]. Ausgehend von der Erkenntnis, dass ein Großteil der Ergebnisse aus klinischer und Grundlagenforschung keinen Eintritt in die klinische Praxis findet, werden zunehmend Vorgehensweisen entwickelt, die das Phänomen einerseits analysieren und andererseits Abhilfe schaffen sollen. Die Implementierungsforschung analysiert das Kontinuum der Entwicklung und Umsetzung einer Maßnahme, ausgehend von der Konzeption bis zur routinierten Anwendung in der Praxis. Der Prozess wurde hierbei traditionell in T1 (bench to bedside) und T2 (bedside to practice) gegliedert, in den letzten Jahren aber um T3 (clinic to healthcare) und sogar T4 (post-implementation evaluation) erweitert, um der komplexen Einführung in den klinischen und gesundheitspolitischen Alltag gerecht zu werden [13].

Figure. "Blue Highways" on the NIH Roadmap

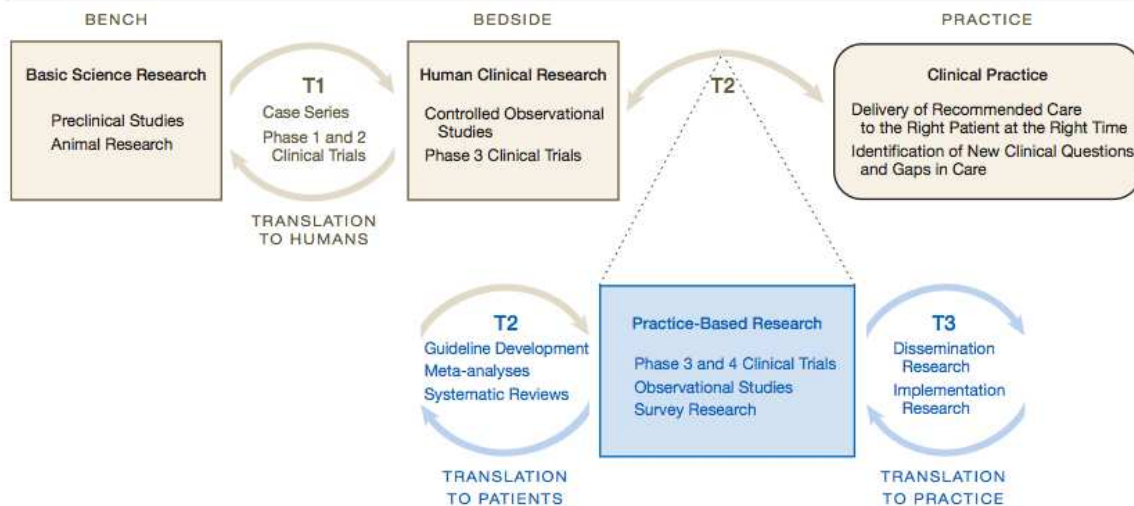


Abbildung 1. **Fokus der Implementierungsforschung** [14]

Während Implementierungsforschung in den Vereinigten Staaten seit 2003 intensiv gefördert wird und bereits 2001 in einem Report des NIH klar als Instrument beschrieben wurde, um den "Graben zwischen Wissenschaft und Praxis zu schließen" und die Qualität der Versorgung zu steigern [14, 15], findet die Disziplin hierzulande noch geringe Anwendung. Auf europäischer Ebene wurde bei der Nominierung 2015 der Mitglieder des Scientific Panel of Health zur intensiveren Berücksichtigung von Implementierungsproblematiken in Horizon 2020 aufgerufen, dies bezieht sich allerdings lediglich auf klinische Aspekte und nicht auf versorgungstechnische (<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/scientific-panel-health-sph>). Die Analyse eines Implementierungsprozesses setzt sich aus vielen Komponenten zusammen und bündelt häufig unterschiedliche Methoden um der Komplexität der untersuchten Systeme gerecht zu werden. Sie bietet somit auch die Möglichkeit neue analytische Ansätze in der Medizin anzuwenden und zu standardisieren. Allgemein versprechen bessere Kenntnisse der Prozessumsetzung, der involvierten Teilnehmer_innen und der relevanten Hürden langfristig eine Optimierung der Verfahren. Weiterhin sollen präzise Evaluationstechniken, die Vielschichtigkeit und Intersektionalität berücksichtigen, auch eine realitätsnähere Entwicklung und Auswertung von Interventionen ermöglichen. Angewandt werden hierbei zum Beispiel

pragmatische klinische Studien, Kosten-Effektivitätsanalysen und im Allgemeinen werden partizipatorische Designs bevorzugt [13]. Neben einem neuen analytischen Ansatz bringt die Implementierungsforschung somit auch einen neuen, in der Medizin bisher selten angewandten Methodenkatalog mit sich.

Implementierung der Gendermedizin

Die Gendermedizin als innovativer, komplexer und paradigmekritischer Ansatz in einer tendenziell konservativen Disziplin wie der Medizin ermöglicht die Erforschung der beispielhaften Umsetzung eines „Minderheits-orientierten“ Gesundheitsansatzes. Die übergreifende strukturelle Analyse der Vorgehensweise, die Identifikation der aktuellen Hürden und der zukünftigen Prioritäten eröffnet eine Reflexion und eine bessere Planbarkeit der Weiterentwicklung des Ansatzes. Gleichzeitig fördert die Analyse auch die Identifikation und Kenntnis von strukturellen Besonderheiten auf allen Ebenen des Systems „Medizin“, die wiederum für andere Umsetzungsmaßnahmen konstruktiv genutzt werden können. Sowohl die Implementierungsforschung als auch die Gendermedizin, als interdisziplinärer Ansatz, bedienen sich von Forschungsmethoden, die selten in der Medizin angewandt werden, wie z.B. Fokusgruppen und partizipatorischen Designs. In Zukunft sind zur besseren Definition und Umsetzung der Gender Medizin auch Kosten-Effektivitätsanalysen und Kommunikationsnetzwerkanalysen erdenklich, genauso wie die Einbindung und Weiterentwicklung von Marketinginstrumenten zur erfolgreicherer Dissemination von Erkenntnissen und zur Sensibilisierung des Fachpublikums und der Allgemeinbevölkerung.

Im Allgemeinen erscheint die Verknüpfung dieser zwei Ansätze, die beide Paradigmenwechsel anstreben, als eine vielversprechende Chance, um das gesundheitsmedizinische System und seine aktuellen und zukünftigen Entwicklungen besser zu verstehen und mit zu gestalten können.

Zur Beantwortung der Frage „Wie kann die Gendermedizin inhaltlich und strukturell in Deutschland verankert werden?“ werden anhand praktischer wissenschaftlicher Arbeiten Prioritäten zur inhaltlichen Implementierung der Gendermedizin identifiziert und, basierend auf die aktuelle internationale Entwicklung, institutionelle Schritte dazu definiert.

Inhaltliche Implementierung

A) Epistemologische Grundlagen – Erfassung und Wissensschaffung

Grundlage für jeglichen Implementierungsprozess stellt eine umfassende Wissenserfassung und Bestandsanalyse dar. Neben der Zusammenstellung und thematischen Aufbereitung in Form von Übersichtsarbeiten und Fachbüchern, sind hierbei disziplinäre Unterschiede und systemischen Hürden auch zu berücksichtigen. Eine genaue Erkundung dieser Fragestellungen kann somit Prioritäten für die Optimierung der weiteren Umsetzung liefern. Die Zusammenstellung von Fachwissen in der Gendermedizin stellte lange Zeit eine besondere Herausforderung dar und ist auch weiterhin durch die Schwierigkeit der Systematisierung einer Suchstrategie behindert. Die Datenbank PubMed bietet keinen gesonderten Algorithmus um geschlechtersensible Literatur zu erfassen und es gibt bislang nur wenig Empfehlung für Suchstrategien [16]. Die Schwierigkeit liegt in der Identifikation zielführender Schlagwörtern, die einerseits die relevante Literatur eingrenzen andererseits aber breit genug gefasst sind um abweichende Terminologien zu berücksichtigen. Eine übergreifende Erfassung der themenbezogenen Publikationen jenseits einzelner Datenbankenrecherchen war lange Zeit nicht möglich, was auch die Entwicklung eines Methodenkanons verlangsamte und transdisziplinäre Vergleiche schwierig machte. Erst durch die systematische Zusammenstellung relevanter Literatur konnte diesem Phänomen teilweise Abhilfe geschafft werden [10, 17], was auch zur drauffolgenden Publikation mehrerer Fachbücher geführt hat [18, 19].

Trotz dieser relevanten Fortschritte ergeben sich dennoch mehrere implementierungstechnisch relevante Hürden. Die ersten sind in der Heterogenität im Verständnis der „Geschlechterspezifik“ in der Medizin zu begründen. Unterschiedliche Fachvertreter_innen und Wissenschaftler_innen assoziieren unterschiedliche Konzepte mit den Begriffen „Geschlecht“, „Sex“ und „Gender“ und hegen ein unterschiedliches Verständnis dessen was Gendermedizin inhaltlich und methodisch beinhalten sollte. Die Diskussion innerhalb der Medizin berücksichtigt interessanterweise viele der Konzepte der Gender Studies gar nicht [20], unter anderem auch weil eine Anpassung in der medizinischen Forschung unter Nutzung der aktuellen methodischen Standards zum Teil schwierig bis unmöglich ist. Angestrebt wird somit generell der Einschluss

eines zumindest binären Geschlechterkonzeptes mit Berücksichtigung von Frauen und Männern als homogene Gruppen. Zur genaueren Erfassung der Erwartungen innerhalb der Disziplin, auch von Seiten der Befürworter_innen der geschlechtersensiblen Medizin, stellt sich somit die Frage was genau die Gendermedizin ausmachen soll und welche Methoden neu entwickelt werden müssen um diesen Erwartungen gerecht zu werden. Intra- und transdisziplinäre Entwicklungen sollten hierbei auf Transfermöglichkeiten hin geprüft werden um einen rapideren methodischen und erkenntnistheoretischen Fortschritt zu ermöglichen.

Schritte zur Implementierung:

- Einschluss von Informationen zum Geschlecht der Patient_innen bei jeder Studie und in jede medizinische und pharmakologische Datenbank
- Abgleich von Methoden der Gendermedizin in einzelnen Fachrichtungen zur Erstellung eines gemeinsamen Methodenkataloges

B) Umsetzungsbeispiele zur Berücksichtigung von Geschlechteraspekten in der Forschung

Die biomedizinische Gesundheitsforschung gliedert sich in drei große Bereiche:

- Grundlagenforschung,
- klinische Forschung und
- Versorgungsforschung.

Aus allen drei Bereichen werden im Folgenden Beispiele vorgestellt zur Identifikation möglicher Herangehensweisen und Identifikation von zukünftigen Arbeitsgebieten und Schwerpunkten.

Grundlagenforschung - am Beispiel der Autoimmunität und Hepatologie

Im Rahmen der Grundlagenforschung sind in den letzten Jahren viele Forderungen zur Umsetzung einer geschlechtersensiblen Forschung hervorgebracht worden [11], welche zum Teil auf der Erkenntnis aus bewusst geschlechtergetrennten Studien entstanden sind. Methodisch sind für die Grundlagenforschung die Entwicklung von adäquaten Zell- und

Tiermodellen maßgebend. Besonders im Rahmen letzterer erweist sich die Züchtung von Tiermodellen mit der menschlichen Erkrankung entsprechenden geschlechtsspezifischen Inzidenzen und Phänotypen als schwierig. In der Autoimmunität, in der vielen Erkrankungen durch sehr klar definierte geschlechtsspezifische Verteilungen charakterisiert sind, stellt sie seit vielen Jahren eine besondere Herausforderung dar. Die Entwicklung von solchen Modellen lässt sich nur durch die Kombination mehrerer genetischer Mutationen und oft besonderer Haltungsbedingungen teilweise erzielen [21]. Oft bietet jedoch bereits die Fokussierung auf mögliche Geschlechterunterschiede die Möglichkeit neuer Erkenntnisse. In der folglich aufgeführten eigenen Arbeit [22] führte die bewusste Untersuchung von potentiellen Geschlechterunterschieden im Mausmodell – die nicht identifiziert werden konnten – zur Abwendung von der bis dahin stark unterstützten hormonellen Entstehungshypothese zur geschlechterneutralen apoptotischen Hypothese, welche heute als neues Paradigma geführt wird [23]. Selbst wenn die Modelle somit die menschlichen Geschlechterunterschiede nur partiell reproduzieren, können bezeichnende mechanistische Erkenntnisse aus den geschlechtsspezifischen Analysen gewonnen werden. Weiterhin bieten besondere Tiermodelle, wie zum Beispiel das Four-Core-Genotypes Modell [24] die Chance den Einfluss von Hormonen und Chromosomen getrennt zu untersuchen und somit im Menschen vermutete genetisch bedingte Geschlechterunterschiede im Tiermodell zu bestätigen [25]. Das Modell ermöglichte die Identifikation einer potentiell aktiven Rolle des Y Chromosoms, bzw. des Mangels eines zweiten X Chromosoms, zur Begrenzung der Immunreaktion bei multipler Sklerose. In Hinblick auf die häufig schnellere Progression der Erkrankung bei Männern und der intensiveren Symptomatik stellt dies einen ersten Beweis für eine genetische Basis dieser Unterschiede dar. Auch bei der Entwicklung neuer Diagnostikverfahren sollte bereits in Anfangsphasen selektive Aufmerksamkeit auf potentielle Geschlechterunterschiede gerichtet werden, da diese sonst relevante Folgen bei der Nutzung für Bevölkerungsscreening haben können [26]. So ist mittlerweile die signifikant niedrigere Sensitivität von guaiakbasierten Tests für Blut im Stuhl bekannt, die höchstwahrscheinlich auf physiologisch längere Kolontransitzeiten bei Frauen basiert. Die verlangsamte Ausscheidung des Blutes erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Oxydation und somit einer mangelnden Erkennung durch den Test.

Implementierungstechnisch bietet die Grundlagenforschung viele Ansatzpunkte. Neben dem von einigen internationalen Förderern schon verpflichtenden Ansatz des Einschlusses beider Geschlechter bei der Durchführung von Experimenten stellt sich auch die Frage einer sinnvollen Auswertung der Ergebnisse. Lediglich der Einschluss beider Geschlechter garantiert noch keine geschlechtersensible Auswertung oder Ergebnisse, da dies selektiv durchgeführt bzw. aufgeführt werden müsste. Weiterhin wird lediglich die Identifikation des biologischen Geschlechts der Tiermodelle oder Zellkulturen verlangt, der Einfluss des Geschlechtes der Experimentierenden oder der Tierhalter, welches sich auch auf die Experimente auswirken kann [27], ist somit noch gar nicht beachtet. Ebenfalls wird die Rolle der Umweltbedingungen bei der Tierhaltung, wie z.B. eine geschlechtsabhängige unterschiedliche Reaktion auf den Stress der Tierhaltung selbst oder die Haltung in Einzel- bzw. Gruppenkäfigen nicht berücksichtigt. Weiterhin sollte die Bedeutung der Epigenetik in Zellkulturen erforscht werden. Alle Zellen, die entweder für die Experimente einem Organismus entnommen oder als kommerzielle Zellkulturen erworben wurden, haben epigenetische Profile, die zum Teil modifizierbar und zum Teil festgelegt sind. Allein die Erkenntnis dass Methyltransferasen östrogenrezeptive Elemente in ihrer Promotorregion besitzt verdeutlicht die klare Möglichkeit geschlechtsspezifischer Einflüsse [28]. Es ist bekannt, dass auch epigenetische Merkmale geschlechtsabhängig sind und in einer signifikanten Anzahl von Fällen wird die Epigenetik transgenerational vererbt [29]. So konnten z.B. bei Kindern unterernährter Mütter im Erwachsenenalter geschlechtsspezifische Unterschiede in der Methylierung stoffwechselrelevanter Gene identifiziert werden. Die Berücksichtigung dieser Aspekte und deren Bedeutung für unsere experimentelle Praxis müssen noch genauer beforscht werden und sollten somit bereits aktuell im Design der Experimente bedacht werden.

Schritte zur Implementierung:

- Erfassung des Geschlechts der Zellen und Tiere bei jedem Versuch
- Genauere Bestimmung der Rolle von Haltungsbedingungen zur Entwicklung von Geschlechterunterschieden
- Fokus auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Epigenetik, Proteomik und Metabolomik

Klinische Forschung - am Beispiel der Kardiologie und Kardiopsychologie

Die Kardiologie stellt international die Vorreiterdisziplin im Rahmen der Gendermedizin dar. Kenntnisse zu Geschlechterunterschieden bei der Symptomatik akuter Koronarsyndrome, bzw. des Herzinfarktes, sowie Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Behandlung und Mortalität wurden mehrmals durch große klinische Studien bestätigt [30] und sind zumindest teilweise auch im Bewusstsein der Allgemeinbevölkerung angekommen [31].

Eine geschlechtersensible Medizin sollte sich neben der notwendigen Aufarbeitung und Bündelung klinisch relevanter Erkenntnisse aber auch durch innovative Forschungs- und Erklärungsansätze, sowie der Entwicklung neuer methodischer Strategien auszeichnen. Im Rahmen der klinischen kardiologischen Forschung stand z.B. die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte lange Zeit im Hintergrund. Obwohl epidemiologische Daten eine ungleiche Geschlechterverteilung von depressiven und anderen psychischen Erkrankungen bestätigen [32], welche sehr wohl eine Erklärungsgrundlage für klinisch relevante Unterschiede bei Langzeitfolgen sein könnte, wurde dies erst in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren konkret aufgegriffen [33]. Da psychosoziale Faktoren häufig eine selektive Assoziation mit einem Geschlecht aufweisen, stellen sie nicht nur wichtige Analyseparameter sondern auch relevante Verzerrungsvariablen dar. Wir konnten auch in unseren Untersuchungen Geschlechterunterschiede in der Inzidenz von Depressivität den Erkenntnissen anderer Ländern entsprechend [34] belegen. Häufig war die Symptomatik schon vor einer chirurgischen Behandlung vorhanden, wurde aber nicht adäquat beachtet und therapiert. Aufgrund ihrer Relevanz für den Heilungsprozess, sollte jedoch Depressivität systematisch auch präoperativ erfasst werden, um potentielle unterstützende Maßnahmen bereits vor und auch während des Krankenhausaufenthaltes umzusetzen [35, 36]. Auch die subjektive Beurteilung der eigenen physischen Funktionalität assoziierte signifikant mit klinischen Outcomes. Diese subjektive Wahrnehmung, bei Frauen und Männern, stellte einen signifikanteren Prädiktor für post-chirurgische Frühmortalität dar, als objektive klinische Klassifikationen. Neben der Notwendigkeit geschlechtsspezifischer Analysen wird somit hierbei die Relevanz patientenzentrierter Ansätzen für die Optimierung der chirurgischen Nachsorge betont [37].

In der klinischen Forschung ergeben sich zwei zukünftige Implementierungsprioritäten: einerseits die Notwendigkeit des Einschlusses komplexer psychosozialer Variablen zur

adäquaten Aufklärung von Geschlechterunterschieden in der Symptomatik, Therapie und den Langzeitfolgen von Erkrankungen, andererseits die Überprüfung aktueller medizinischer Standards auf ihre Unvoreingenommenheit aufgrund ihrer Erarbeitungsstrategie.

Der Einschluss psychosozialer Variablen stellt eine methodische Herausforderung auf verschiedenen Ebenen dar. Die adäquate Berücksichtigung diesen Aspekten bedeutet einerseits dass interdisziplinäre Kooperationen notwendig und unabdingbar sein werden, andererseits eröffnet sich durch die potentielle Breite der zu erwartenden Ergebnisse neuer Spielraum für therapeutische Ansätze, die häufig auch eine erhöhte Mündigkeit, Teilnahme und Selbstbestimmung der Patient_innen mit sich bringen können.

Methodisch führt die Notwendigkeit des Einschlusses psychosozialer und sozioökonomischer Variablen zu der Frage nach dem angemessenen Einschluss von intersektionalen Ansätzen in der Medizin. Während es bereits teilweise Ansätze gibt [38, 39] sind diese definitiv ausbaufähig, besonders in ihrer Anwendungsmöglichkeit in z.B. randomisierten klinische Studien. Doch auch ohne die Berücksichtigung "neuer" Variablen und Erklärungsansätze, sollten die aktuellen klinischen Klassifizierungsmethoden zum Teil überprüft werden. Viele Standards sind anhand von Datensätzen eines Geschlechtes erarbeitet worden und somit zeigte sich in unserem Beispiel die eventuell unzureichende Klassifizierung von inkompletter Revaskularisierung bei Frauen [40]; ähnliche Probleme sind aber beispielsweise bei der Standardisierung von Knochendichte-Werten [41] (lediglich an weiblichen Kollektiven erarbeitet) und bei Formeln zur Berechnung der Nierenfunktion [42] (vor allem an männlichen Probanden mit durchschnittlich-athletischem Körperbau erarbeitet) aufgetreten. Während höchstwahrscheinlich nicht alle medizinischen Standards verändert werden müssen, sollten sie dennoch auf ihre Tauglichkeit zur Diagnose jenseits des ursprünglichen Definitionskollektivs überprüft werden.

Schritte zur Implementierung:

- Systematische Untersuchung von Geschlechterunterschieden, Subgruppenanalysen bei Männern und Frauen
- Erfassung von psychosozialen und sozioökonomischen Daten in klinischen Studien zur Definition der Rolle von „Gender“ bei Geschlechterunterschieden
- Überprüfung der Validität von klinischen Standards, diagnostischen Verfahren und Scores auf Tauglichkeit bei beiden Geschlechtern

Public Health - am Beispiel der Präventionsforschung

Neben Geschlechterunterschieden in der Grundlagenforschung und klinischen Forschung, stellen Unterschiede in Risikoverteilung, -wahrnehmung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen einen weiteren wichtigen Forschungsbereich dar. Der Beitrag von Geschlechterunterschieden in der Risikoverteilung und -Relevanz bei kardiovaskulären Erkrankungen ist bekannt [43]. Dabei charakterisiert sich im Allgemeinen eine signifikantere Assoziation von Risikofaktoren wie Diabetes, Rauchen und Bluthochdruck mit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen. Implementierungstechnisch stellt sich prinzipiell die Frage inwiefern diese Unterschiede angegangen werden können, bzw. wie erstens Patientinnen und Patienten adäquat über ihre Risiken und Präventionsmöglichkeiten informiert werden können und zweitens welche Angebote Abhilfe schaffen können. Im Rahmen der Präventionsforschung in der die subjektive Entscheidung von Männern und Frauen häufig relevant ist bevor Erkrankungen entstehen, stellt besonders die „Gender“ Komponente ein wichtiges Element dar. In diesem Bereich sind soziokulturelle, ökonomische, ethnische und religiöse Prägungen der Geschlechterwahrnehmung besonders relevant, da viele potentiell nicht gesundheitsfördernde Verhaltensweisen nicht durch die Dringlichkeit eines akuten oder absehbaren Krankheitsfalles relativiert und rationalisiert werden.

Implementierungstechnisch lassen sich mehrere Prioritäten herausarbeiten. Einerseits wird die unterschiedliche Relevanz von Risikofaktoren, die eine klinische Bedeutung aufweisen, bei Männern und Frauen in keiner Form in aktuelle kardiovaskuläre Risikoscores aufgenommen. Bei den meisten in der Praxis etablierten Scores, wie z.B. SCORE [44] oder der Framingham Risk Score [45], wird weibliches Geschlecht als ein protektiver Faktor angerechnet. Dies mag epidemiologisch in bestimmten Altersgruppen gerechtfertigt sein, reflektiert aber nicht das signifikant erhöhte Risiko bei Frauen, die von Diabetes, Hypertonie oder aktivem Rauchen betroffen sind im Vergleich zu Männern. Diese systematische Anpassung und Berechnung des relativen Effekts dieser Risikofaktoren steht noch aus. Weiterhin heben die Erkenntnisse zur Risikowahrnehmung die Wichtigkeit eines intersektionalen Ansatzes nochmals hervor. Die Entwicklung von zukünftigen Präventionsansätzen muss zielgruppenspezifischer sein, wenn man

die aktuellen limitierten Effekte der meisten bevölkerungsorientierten Medienkampagnen erhöhen möchte. Dies bedeutet unter anderem auch, dass es nicht sinnvoll ist Maßnahmen für die "Frauen" und die "Männer" zu entwickeln, sondern dass bereits bei der Planung die Besonderheiten von Subgruppen adäquat zu berücksichtigen sind und Umsetzungsansätze bereits zu Beginn einer Studie angedacht werden sollten.

Schritte zur Implementierung:

- Unterschiedliche Gewichtung von Risikofaktoren bei Frauen und Männer in Risikoscores
- Entwicklung von zielgruppenspezifischeren Maßnahmen, die Geschlecht stets berücksichtigen
- Partizipatorisches Forschungs- und Interventionsdesign

Eigene Arbeiten

Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S, Preißner R, Regitz-Zagrosek V.

Analysis of sex and gender specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med.* 2010 Nov 10;8(1):70. **IF** : 5.8

Aus der Notwendigkeit eines Überblicks und einer Systematisierung der transdisziplinären Erfassung von Geschlechterunterschieden in der Forschung, wurde die GenderMedDB (gendermeddb.charite.de) entwickelt, die erste internationale Datenbank zur Zusammenstellung geschlechtersensibler Literatur. Es wurden spezifische Suchbegriffe, z.B. „sex differences“ „gender specific“ „sexual dymorphism“ usw., die es ermöglichten geschlechtsspezifische Literatur in PubMed zu identifizieren. Diese wurde dann nach Art der Forschung (Epidemiologie, Grundlagenforschung, Versorgungsforschung etc.), dem Objekt der Forschung (Tier vs Humanstudien), der Anzahl der Teilnehmende und dem Publikationsjahr systematisiert erfasst. Bei der Analyse zeigten sich große Unterschiede zwischen den Disziplinen und es wurde besonders die Rolle der Kardiologie als Vorreiterdisziplin bestätigt [10]. Sicherlich ist dieser Vorsprung auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass die ersten gendermedizinischen Studien auf kardiovaskuläre Erkrankungen fokussieren. Interessanterweise zeigt sich in der Endokrinologie, bei der Diabetes- und Obesitasforschung eine gesteigerte Aufmerksamkeit für geschlechtersensible Forschung, die nicht klar zu erklären ist. Es ist zu vermuten dass der Rolle hormoneller Einflüsse, und somit auch der Geschlechtshormone jenseits ihrer phänotypischen und fortpflanzungsrelevanten Funktion, in dieser Disziplin mehr Beachtung geschenkt wird, was sich auf Forschungsdesign auswirken kann. Trotz der relevanten Unterschiede in den Publikationsstatistiken, sind bei genauer Überarbeitung in fast allen internistischen Fachdisziplinen die Grundlagen gegeben, um klare klinische Umsetzungsvorschläge auszusprechen [18].

Fazit: Disziplinübergreifende Analysen bezüglich der Methodik und der Erkenntnisse der geschlechtersensiblen Forschung sollten weitergeführt werden um einen gemeinsamen Methodenkanon zu etablieren.

<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-70>

Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, Chuang YH, Padgett KA, He XS, Ridgway WM, Ansari AA, Coppel RL, Li MO, Flavell RA, Kronenberg M, Mackay IR, Gershwin ME.

Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice. *J Immunol.* 2006 Aug 1;177(3):1655-60

IF : 6.3

Die Beforschung der autoimmunen Lebererkrankungen, besonders der primären biliären Zirrhose (PBZ), war jahrelang durch die Abwesenheit eines Tiermodells beschränkt [46], entwickelte sich aber nach der Entdeckung des ersten adäquaten Mausmodells dezidiert in die Richtung der Pathogeneseforschung weiter [47]. In dieser Publikation wurde das weltweit erste Tiermodell beschrieben das spontan die typischen antimitochondrialen Antikörper (AMA) entwickelt und die charakteristische Gallenentzündung. Das Tiermodell exprimiert eine dominant-negative Form des TGF-beta Rezeptors II (dnTGFbRII) unter Steuerung des CD4 Promotors und entwickelt somit Antikörper gegen die PBZ-spezifischen Antigene PDC-E2, BCOADC-E2 und OGDC-E2. Weiterhin stimmen die Entzündungsprofile, d.h. im Serum gemessene Zytokine, mit denen der Patient_innen überein. Letztlich konnte zum ersten Mal in einem Tiermodell die typische Entzündung der kleinen Gallengänge identifiziert werden, welche in allen früheren Modellen gefehlt hatte. Methodisch relevant war der bewusste Einschluss von Tieren beider Geschlechter bei den Experimenten, um bereits bei der Beschreibung des Modells Geschlechterunterschiede klar identifizieren zu können. Die Abwesenheit dieser stellt zwar eine Begrenzung des Modells dar, aber auch den Hinweis auf gemeinsame mechanistische Grundlagen bei einer Erkrankung, die aufgrund der 9:1 Verteilung in der menschlichen Patientenbevölkerung stets hinterfragt wurde.

Fazit: Systematische Untersuchung von potentiellen Geschlechterunterschieden im Tiermodell mag selbst bei mangelnder Identifikation neue Hypothesen generieren.

<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.3.1655>

Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, Podda M, Leung PS, Gershwin ME. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA negative PBC. *Hepatology* 2007 Mar;45(3):659-65 IF : 10.8

Neben der Pathogenese stellt auch die Diagnostik einen kritischen Punkt bei der Untersuchung von Geschlechterunterschieden dar. Nach mehreren Beschreibungen von Geschlechterunterschieden in der Sensibilität und Spezifität von diagnostischen Tests, sollte dies auch bei der Entwicklung von neuen diagnostischen Methoden berücksichtigt werden. Selbst bei einer extrem geringen Inzidenz bei einem der Geschlechter, in diesem Fall bei Männern, sollten diese nicht bei der Entwicklung des neuen diagnostischen Tests ausgeschlossen werden, da der Test nach Validierung potentiell bei beiden Geschlechtern Anwendung finden wird. In diesem Falle wurde ein neuer diagnostischer Assay auf Luminex Basis entwickelt bei dem Mikrosphären mit Proteinen überzogen wurden und somit die dreidimensionale Struktur der Antigene besser dargestellt werden konnte als beim Westen Blotting. Die Luminex Sphären wurden mit den rekombinanten Proteinen von PDC-E2, BCOADC-E2 und OGDC-E2 überzogen. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf die mit dem Test neu identifizierten Patient_innen gelenkt und dabei stets auf potentielle Geschlechterunterschiede geachtet, die Aufschluss in Bezug auf Pathogenese liefern könnten. Tatsächlich steigerte der neue Assay die Detektionsrate der Antikörper-Positiven; von einer ursprünglichen Gruppe von 30 Antikörper-negativen Individuen konnte bei 6 (20%) eine tatsächliche AMA Positivität mit dem neuen Assay identifiziert werden. Die neu identifizierte Gruppe wies neben den AMA Antikörpern zu 100% antinukleare Antikörper auf, was hervorzuheben ist, da diese bereits in der Vergangenheit als Subgruppe mit potentiellen pathogenetischen Besonderheiten identifiziert wurde. Geschlechterunterschiede wurden zwischen den Gruppen nicht dokumentiert.

Fazit: Bei der Entwicklung von diagnostischen Essays sollten Geschlechterunterschiede bereits in der Entwicklung berücksichtigt werden um eine systematische Anwendung bei beiden Geschlechtern zu ermöglichen.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21583>

Oertelt-Prigione S*, Kendel F*, Kaltenbach M, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V, Baretta R.

Detection of gender differences in incomplete revascularization after coronary artery bypass surgery varies with classification technique. *Biomed Res Int.* 2013;2013: 108475 (*equal contribution). **IF: 2.7**

Neben psychosozialen Faktoren, als Beispiel neuerer und vielschichtiger Erklärungsansätze, konnte auch die Bedeutung von unterschiedlicher Systematik bei der diagnostischen und therapeutischen Klassifizierung erarbeitet werden. Frauen scheinen häufiger an einer diffusen atherogenen Ablagerung im Rahmen der Herzkranzgefäße zu leiden, die sich signifikant von der häufiger bei Männern vorgefundenen punktuellen Stenose unterscheidet [48]. Dieser anatomische Unterschied mag zu den verschiedenen Mortalitätsprofilen von Frauen und Männern nach koronarem Bypass beitragen, genauso wie potentiell unterschiedliche Formen der Klassifizierung einer inkompletten Revaskularisierung nach aortokoronarem Bypass (CABG). Inkomplette Revaskularisierung assoziiert mit erhöhter Mortalität nach CABG und scheint Frauen und Männer nicht unterschiedlich zu betreffen. Bei einem Vergleich unterschiedlicher Klassifizierungsansätze – einerseits der mathematische Unterschied zwischen angiographisch erkrankten und implantierten Gefäßen, andererseits die angegebene Klassifizierung “komplett/inkomplett” revaskularisiert durch den/die Operierende/n – stellte sich jedoch heraus dass dabei unterschiedliche Kohorten erfasst wurden. Bei einem Vergleich des mathematischen und klinischen Revaskularisierungserfolges konnte nur eine 50%-ige Überlappung festgestellt werden. Interessanterweise wurden Frauen erheblich häufiger mit der mathematischen Definition erfasst, als mit der klinischen. Folglich kann es bei exklusiver Anwendung der klinischen Definition zu einer Unterschätzung der Inzidenz und Konsequenz von inkompletter Revaskularisierung besonders bei Frauen kommen.

Fazit: Klinische Klassifikationen sollten auf ihr objektives Einschätzungsvermögen bei beiden Geschlechtern überprüft werden. Falls Geschlechterunterschiede auftreten sollte die kombinierte Nutzung mehrerer Klassifizierungsalgorithmen in Erwägung gezogen werden.

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/108475>

Oertelt-Prigione S, Kendel F, Lehmkuhl E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V.

Impact of gender and age on risk factor distribution and health perception: evaluation in a prospective population with heart disease. *J Publ Health*. 2014 Jan. IF : 2.3

Die subjektive Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes und Risikoprofils stellt einen relevanten ersten Schritt in Richtung Präventionsbereitschaft dar. Hier wurde die Wahrnehmung der eigenen Gesundheit bei selektierten Hochrisikopatienten untersucht. In einer Kohorte von 1559 Patient_innen mit schwerer Herzerkrankung, die auf eine Bypass Operation warteten, sich also ihres erhöhten Risikos bewusst sein sollten, bestätigte sich zwar eine geschlechterstereotype Verteilung der Risikofaktoren, diese beeinflussten die subjektive Wahrnehmung der Lebensqualität dennoch sehr unterschiedlich. Wie erwartet, litten Frauen häufiger unter Übergewicht und Hypertonie (OR=1.598, p=0.047 and OR=3.737, p=0.006), während Männer häufiger rauchten und mehr Alkohol konsumierten (OR=1.77, p=0.038 and OR=2.768, p=0.013). Die Summe der Risikofaktoren (0-6) verteilte sich unterschiedlich auf Frauen und Männer, bei ersteren waren kumulative Risikoprofile ab vier Faktoren weniger häufig. Während bei Männern die Risikofaktorverteilung wenig zwischen den verschiedenen Altersgruppen schwankte, zeigte sich bei Frauen eine Abnahme der kumulativen Risikoprofile mit steigendem Alter. Die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren und vor allem die Summe der Risikofaktoren die jede_n einzelne Patient_in betrafen, spiegelte sich aber nicht gleichermaßen bei der Gesundheitswahrnehmung der Betroffenen wieder; so schätzten Männer bei analogen Risikofaktoren und gleicher Summe dieser ihre Gesundheit stets besser als Frauen ein. Dies war unabhängig von Altersgruppe und Art der Risikofaktoren. Tatsächlich schätzen Männer ihren Gesundheitszustand bei fast allen untersuchten Risikofaktoren (Hypertonie, Übergewicht, aktives Rauchen, Diabetes Mellitus und Hyperlipidämie) als (sehr) gut ein; lediglich bei der Gruppe mit erhöhtem Alkoholkonsum konnten keine Geschlechterunterschiede identifiziert werden.

Fazit: Subjektive Gesundheitseinschätzung weist häufig signifikante Unterschiede bei Frauen und Männern auf. Diese Unterschiede sollten bei der Einbindung von Patientinnen und Patienten in diagnostische und therapeutische Entscheidungen berücksichtigt werden.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10389-013-0609-0>

Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rücke M, Flöel A, Gaismaier W, Heim CM, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V.

Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women (BEFRI study): a randomized cross-sectional study. *BMC Medicine*. 2015 IF : 7.3

Neben der Einschätzung der Lebensqualität spielt die subjektive Risikowahrnehmung eine vermutlich noch relevantere Rolle zur Entwicklung von Präventionskampagnen. In den Vereinigten Staaten wurde die Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Frauen und bei Mediziner_innen bereits dokumentiert [9]. Mit kürzlich erhobenen Daten im deutschen urbanen Raum, konnten wir dies auch bestätigen. Im Rahmen der BEFRI Studie (Berliner Frauen Risikoevaluation) wurden 1062 Probandinnen aus allen Berliner Bezirken eingeschlossen und zu ihrer kardiovaskulären Gesundheit, Vorkommen von Risikofaktoren, Präventionsverhalten und psychosozialen Risikofaktoren befragt. Die Frauen wurden weiterhin einer klinischen Untersuchung unterzogen um die subjektive Einschätzung mit objektiven klinischen Daten vergleichen zu können. Die Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos betraf fast 50% der befragten Probandinnen zwischen 25 und 75 Jahren und stieg mit steigendem Alter an. Neben dem Alter spielten auch weitere Faktoren eine Rolle; Frauen mit mehreren sozialen Risikofaktoren, wie z.B. niedriger Bildungs- und Sozialstatus oder Alleinstehende, und Erwerbslose unterschätzten ihr kardiovaskuläres Risiko signifikant häufiger als jüngere Frauen ohne soziale Risiken. Diese Erkenntnisse sind besonders relevant, da die Frauen die ihr Risiko am meisten unterschätzten auch diejenigen waren, die signifikant häufiger ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Interessanterweise hatten medizinische Kompetenzen im Sinne einer Ausbildung oder Tätigkeit in gesundheitswissenschaftlichen Berufen keinen schützenden Effekt. Dies bedeutet für zukünftige Aufklärungskampagnen und in der klinischen und hausärztlichen Praxis dass Frauen mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko sich dessen am wenigsten bewusst sind und somit spezifischer Aufklärung bzw. einer intensiveren klinischen Betreuung bedürfen.

Fazit: Unterschiede in subjektive Risikoeinschätzung assoziieren mit psychosozialen Faktoren und potentiell Gender, diese Aspekte sollten in bei der Aufklärungs- und Präventionsarbeit berücksichtigt werden.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0304-9>

Diskussion

Aus der vorangegangenen Analyse anhand einzelner Beispiele lassen sich inhaltliche Schwerpunktthemen (Tabelle 1) identifizieren und darauffolgend systemische Umsetzungsschritte (Tabelle 2) zur Implementierung der Gendermedizin in Deutschland definieren.

Inhaltliche Schwerpunkte betreffen sowohl die Definition der Gendermedizin an sich als auch methodische und analytische Ansätze zur Implementierung der Geschlechterforschung in den medizinischen Fachdisziplinen.

Ein wichtiger Arbeitsschwerpunkt ist die klare Definition der disziplinären Schwerpunkte und eine Festlegung der Grenzen und Synergien im Umgang mit den Ursprungsdisziplinen. Die meisten Expert_innen im Feld sind sich einig dass sowohl ein übergreifender Ansatz mit Querschnittsthemen, die aus verschiedenen Fachrichtungen bearbeitet werden, notwendig ist, als auch disziplinär angesiedelte Projekte, die Fragestellungen innerhalb der einzelnen Fachrichtungen aufgreifen und methodisch anstrebenswert bearbeiten. Diese Definition würde somit nicht nur die Gendermedizin selbst als Disziplin formalisieren und greifbarer machen, sie würde ihren potentiellen Methodenkanon und ihre besondere Herangehensweisen an die Forschung auch legitimieren.

Während sich die eher sozialwissenschaftlich geprägten Gender Studies als herrschaftskritische Disziplin sehen, die eine Dekonstruktion der etablierten Herangehensweise in den einzelnen wissenschaftlichen Fächern anstreben, hat sich die Gendermedizin zwar stets als Bruch mit dem medizinischen „Status quo“ – der Wahrnehmung des menschlichen Körpers als neutrale Einheit - gesehen, hat aber von jeher eine Zusammenarbeit und gemeinsame Veränderung der Strukturen anstrebt. Durch ihre Verankerung in der biologischen und sozialen Realität des Individuums und aufgrund der Tatsache dass Gesundheit jeden einzelnen Menschen individuell betrifft und subjektiv wahrgenommen wird, hat die Medizin somit einen Sonderstatus im Vergleich zu anderen Naturwissenschaften bei denen Geschlechteraspekte beforscht werden.

Tabelle 1. Inhaltliche Schritte zur Implementierung der Gendermedizin

Forschungsschwerpunkt	Fragestellungen
Epistemologie/ Querschnittswissen	<ul style="list-style-type: none"> • Klare Definition des Arbeitsgebietes als eigenständige Disziplin • Einbettung innerhalb der medizinischen Fachrichtungen • Entwicklung eines gemeinsamen Methodenkataloges
Grundlagenforschung	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Informationen zu Geschlecht von Tieren und Zellen in jedem Versuch • Erhebung von geschlechtsspezifischen Informationen bei der Phänotypisierung • Design diagnostischer Tests für beide Geschlechter • Entwicklung statistischer Methoden zur Analyse von Geschlechterunterschieden bei großen Datenmengen • Untersuchung des geschlechtsspezifischen Einflusses von Tierhaltungsbedingungen
Klinische Forschung	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von adäquaten Nummern von Frauen und Männern in klinische Studien • Untersuchung von Geschlechterunterschieden in der Symptomatik • Einschluss psychosozialer und sozioökonomischer Variablen in Analysen • Erarbeitung intersektionaler Analysemethoden • Überprüfung von Standards und diagnostischen Cut-offs auf Anwendbarkeit bei beiden Geschlechtern
Versorgungsforschung	<ul style="list-style-type: none"> • Identifikation von Geschlechterunterschieden in der Versorgung • Erarbeitung der ökonomischen Implikationen von Geschlechterunterschieden in der Versorgung • Überarbeitung von Scores zum Einschluss geschlechtsspezifischer Gewichtungen • Testung von Screeningtools auf Geschlechterunterschiede • Nutzung von partizipatorischem Design • Geschlechtersensibles und zielgruppenspezifische Präventionsdesigns

Es ergibt sich somit die Notwendigkeit der (inter)disziplinären Entwicklung eines Methodenkatalogs zur Bearbeitung der erwünschten Forschungsfragen. Der Einschluss von

intersektionalen und zielgruppenspezifischen Variablen und Fragestellungen wird Methoden bedürfen, die nicht Standard in der klinischen Forschung oder Grundlagenforschung sind.

In der Grundlagenforschung wird neben der umfassenden Erhebung von geschlechtsspezifischen Daten (Genetik, Hormonprofile etc.) beispielsweise die Erarbeitung von Methoden zur Erfassung von gender-bedingten Effekte, wie der Einfluss des geschlechtsspezifischen Ernährungs-, Arbeits- oder Gesundheitsverhaltens auf Epigenetik, Metabolomik und Immunologie, notwendig sein. Der Einfluss des Geschlechts der Experimentierenden auf die Ergebnisse ist bereits beschrieben worden, auch bei Tierexperimenten [27] fand aber bisweilen wenig Beachtung im experimentellen Design und der Auswertung von Daten. Neben diesen Grundlagen, wird die statistische Planung und eventuell methodische Anpassung bei Forschungsvorhaben unabdingbar werden, um signifikante und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Die weitere Überprüfung nach Geschlechterunterschieden in Symptomatik und Effekten der Therapie ist notwendig, ebenso wie die Überprüfung diagnostischer Standards auf ihre Anwendbarkeit bei beiden Geschlechtern. Stratifizierung von Kohorten zur Entwicklung intersektionaler Analysen sind im Ansatz schon beschrieben worden und sollten ausgebaut werden. Hierbei wird neben der Analyse des Geschlechts als Ausgangskategorie für die Analyse, die Verzahnung dieses mit anderen Variablen untersucht. Die Fragen die hierbei bearbeitet werden können, betreffen die Wechselwirkung zwischen verschiedenen sozialen Determinanten, die in Kombination – z.B. Geschlecht und Alter oder Geschlecht und Einkommen – stärkere Auswirkungen haben als in ihrer Einzelausprägung. Die Relation zwischen Geschlecht und Risikofaktoren sollte weiter beforscht werden und die eventuelle Anpassung von Instrumenten zur Risikoeinschätzung angestrebt werden. Die dynamische Rolle des weiblichen Geschlechts als protektiver Faktor bei kardiovaskulären Erkrankungen und als Risikofaktor bei gleichzeitigem Bestehen von Komorbiditäten, z.B. Diabetes oder Hypertonie, ist bereits dargestellt worden, ebenso die Relevanz der geschlechtsspezifischen Physiologie zur Sensitivität von Screeninginstrumenten. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Umsetzung der Erkenntnisse in die Praxis ist die Berücksichtigung der Zielgruppenspezifität. Selbst in der Risikoaufklärung, die große Bevölkerungsgruppen betrifft, stellt sich heraus dass altersbedingte und soziale Subgruppen die Botschaft unterschiedlich aufnehmen und subjektiv umsetzen. Somit sind hier spezifischere und

partizipatorische Ansätze auf jeden Fall zu fördern. Es gibt wenige gute Beispiele von geschlechtersensibler präventiver Interventionsmaßnahmen, doch diese wenigen erwiesen sich als extrem erfolgreich [49, 50].

Im Zeitalter der personalisierten Medizin kann die Gendermedizin sehr wohl als ein erster Schritt verstanden werden, der neben den biologischen Grundlagen, die von –omics Technologien erfasst werden können, auch soziale Determinanten mit einbezieht und unserer immer diverseren Gesellschaft gerechter wird. Nebenbei ermöglicht dies auch die Erarbeitung der Fragestellung ob soziale oder biologische Variablen relevanter zur Gesundheitserhaltung sind und wie demnach, basierend auf Kosten-Nutzen Analysen, die begrenzten Ressourcen des Gesundheitssystems am effektivsten angewandt werden können. Diese neuen analytischen Ansätze könnten somit viel zur Anregung der Debatte um die Zukunft der Forschung beitragen.

Die systemische Umsetzung der Gendermedizin in Deutschland sollte sich an praktischen Beispielen aus dem Ausland orientieren und diese um weitere notwendige Schritte ergänzen, die bislang noch keine Umsetzung gefunden haben (Tabelle 2).

Eine flächendeckende Umsetzung wird nur durch eine koordinierte Aktion auf mehreren Ebenen und durch die Unterstützung mehrerer Interessensgruppen möglich sein. Sowohl Aktivitäten von Seiten der Kliniker_innen und Wissenschaftler_innen (Bottom Up) als auch Maßgaben von Seiten der Politik, der Kostenträger und der Förderinstitutionen (Top Down) werden notwendig sein um ein inhaltlich valides Konzept in die alltägliche Praxis umzusetzen.

Der Implementierung geht prinzipiell eine Würdigung des gendermedizinischen Ansatzes von Seiten der Politik voraus, diese Erkenntnis kann einerseits die Allokation von Fördermitteln beeinflussen und gesetzliche Rahmenbedingungen setzen, die zur Berücksichtigung von Genderaspekten verpflichten (wie z.B. im Rahmen des neuen Präventionsstärkungsgesetzes). Der politische Wille kann zumindest die Ausschreibung von ministerialer Forschungsförderung beeinflussen und hier eine Verpflichtung zur Untersuchung von Geschlechterunterschieden aussprechen, am Beispiel des amerikanischen NIH oder des EU Forschungsrahmenprogramms Horizon 2020.

Tabelle 2. Systemische Schritte zur Implementierung der Gendermedizin

Zielgruppe	Maßnahme
Universitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Einbindung von Ergebnissen der Geschlechterforschung in die Pflichtlehre • Fortbildungsangebote für Dozierende • Anerkennung (evtl. Auszeichnung) von Geschlechtersensibilität als Qualitätskriterium für Forschung, Lehre, institutionelle Aktivitäten
Krankenhäuser	<ul style="list-style-type: none"> • Gendermedizinischer Konsildienst • Gendermedizinische Sprechstunde • Beratung zur Einbindung von Geschlechteraspekten in Praxis und bei Beteiligung an klinischen Studien
Fachgesellschaften	<ul style="list-style-type: none"> • Etablierung von Arbeitsgruppen zu Gendermedizin • Beteiligung von Gendermedizin Expert_innen an Leitlinienentwicklung • Aktive Suche nach klinisch relevanten Geschlechterunterschieden bei Leitlinienerstellung
Forschungsinstitute	<ul style="list-style-type: none"> • Verpflichtung zur Berücksichtigung von Geschlechterunterschieden im experimentellen Design • Fortbildungsangebote zum Einschluss von Geschlecht bei experimentellem Design, Antragsstellung und Datenauswertung • Einrichtung von Anlaufstellen/Arbeitsgruppen für geschlechtersensible Forschung
Forschungsförderer	<ul style="list-style-type: none"> • Verpflichtung zur Berücksichtigung von Geschlechteraspekten in Forschungsanträgen • Etablierung von Expert_innenkomitees zur Begutachtung von Forschungsvorhaben • Entwicklung von Forschungsschwerpunkten bzw. Sonderprogrammen zur Beseitigung von signifikanten Wissenslücken zu Geschlechterunterschieden
Kostenträger / Krankenversicherungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergütung von wissenschaftlich fundierten geschlechtersensiblen Leistungen • Unterstützung zur Etablierung von Anlaufstellen, Qualitätszirkeln, Expert_innen innerhalb von MVZs, Gemeinschaftspraxen etc. • Information der Versicherten zu Leistungsangeboten und deren Vorteile
Politik	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung des Innovationspotentials der Gendermedizin • Inklusion der Forderung von Geschlechterberücksichtigung und –Gerechtigkeit in offiziellen Texten (z.B. Koalitionsvertrag, Präventionsstärkungsgesetz etc.) • Allokation von Mitteln zur Stärkung der geschlechtsspezifischen Forschung, Praxis und Versorgung
Medien	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Gendermedizin Expert_innen in Redaktionen wissenschaftlicher Zeitschriften • Entwicklung von Leitlinien für Gutachter_innen • Korrekte Darstellung der Thematik in Laienmedien • Nutzung von neuen Medien zur Dissemination und Gewinnung des Nachwuchses
Allgemeinbevölkerung	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Austauschforen mit der Allgemeinbevölkerung • Ausbau partizipatorischer Forschung zur Individualisierung von Leistungen unter Einbeziehung von Geschlechteraspekten • Ermächtigung der Betroffenen zur Forderung von geschlechtersensibler Kompetenz und Leistungen in der Versorgung

Die Erhebung der Geschlechterspezifität zum Qualitätskriterium und Innovationstreiber kann allerdings nicht von der Politik allein gesteuert werden und wird Fürsprecher innerhalb der wissenschaftlichen und medizinischen Fachkollegien brauchen, idealerweise Autoritäten, die sich nicht primär mit Gendermedizin befassen. Lediglich diese Erkenntnis wird zu einer flächendeckenden Wertschätzung innerhalb der Medizin führen und somit einen vorgegebenen Zwang zur Inklusion von Geschlechteraspekten unnötig machen. Basierend auf dieser Valorisierung könnten auch Schwerpunktprogramme zur Schließung spezifischer Forschungslücken im Rahmen der Gendermedizin umgesetzt werden oder die Förderung von Referenzzentren und –Personen. Zur adäquaten Begutachtung der eingereichten Forschungsanträge sollten Expert_innengremien etabliert werden, ebenso wie Leitlinien zur Begutachtung formuliert werden. Da eine aussagekräftige geschlechtersensible Analyse über die Aufzählung von weiblichen und männlichen Versuchstieren oder Patient_innen hinausgeht, müssen Gutachter_innen hierzu geschult werden. Diese Fortbildung betrifft nicht nur Gutachter_innen innerhalb von Forschungsorganisationen sondern auch in wissenschaftlichen Zeitschriften. Im Rahmen der Publikationspraxis würde die Würdigung der Errungenschaften der Gendermedizin ebenfalls Vorteile bringen, nicht zuletzt um Herausgeber auf die Rolle von Geschlechterforschung als Querschnittsthema und nicht als frauenspezifisches Gebiet aufmerksam zu machen. Eine Publikation sollte demnach nicht lediglich im einzigen englischsprachigen disziplinären Organ, *The Biology of Sex Differences*, und in Zeitschriften die sich mit Frauengesundheit beschäftigen möglich sein, sondern in allgemeinen Fachzeitschriften. Die Anerkennung in der Fachliteratur würde wiederum die Berücksichtigung von Seiten der Fachgesellschaften bei der Erstellung von Leitlinien erhöhen. Die Publikation in hochkarätigen Zeitschriften bringt jedoch nicht automatisch eine Umsetzung in Leitlinien mit sich, wie wir bei der Befragung von Fachgesellschaften im deutschsprachigen Raum im Rahmen des BMBF Pilotprojektes „Gendermedizin“ im Jahre 2010 erfahren konnten. Von sämtlichen deutschen internistischen Fachgesellschaften verneinten alle, mit Ausnahme spezifischer Informationen für Schwangere, den Einschluss von Geschlechteraspekten in ihren Leitlinien (vgl. Abschlussbericht Pilotprojekt „Gender Medizin“ (2008-2010) BMBF 01FW0803). Die Situation hat sich fünf Jahre später nicht maßgeblich verändert. Neben dem häufig angeführten Argument des Mangels an wissenschaftlichen Informationen, scheinen auch gesellschaftspolitische und ideologische

Faktoren noch eine Rolle zu spielen. Die Etablierung von Arbeitsgruppen für Gendermedizin in allen medizinischen Fachgesellschaften, die sich mit den inhaltlichen Aspekten der Geschlechterforschung und nicht den Karriereperspektiven der Fachärztinnen befassen, wäre erstrebenswert. Diese Arbeitsgruppen könnten somit auch Expert_innen für Komitees zur Entwicklung oder Überarbeitung von Leitlinien liefern. Einbindung des Genderwissens in die Leitlinien könnte schließlich die Aufnahme in die Praxis beschleunigen. Während Medizinerinnen und Mediziner sich einzeln bereits für das Thema interessieren, sind die Fortbildungsmöglichkeiten noch beschränkt und eine nationale zertifizierte Fortbildung durch die Bundesärztekammer nicht möglich. Eine Einbindung der Erkenntnisse aus der Gendermedizin in die Leitlinien könnte nicht nur das Interesse und die Umsetzung bei den Kolleg_innen fördern sondern auch die Kostenträger zu einer Übernahme der potentiell entstehenden Mehrkosten aufgrund gesteigerter Leistung animieren. Neben der finanziellen Übernahme könnte durch die Kostenträger und ihre Dachverbände auch die Weiterbildung, z.B. in Form von Qualitätszirkeln, gestärkt werden. Ein gesteigertes qualitativ hochwertiges Angebot, würde somit auch den wachsenden Forderungen von Seiten der Patient_innen entgegenkommen. Neben der Fortbildung der Ärzt_innen in der territorialen Versorgung könnten in den Zentren der Maximalversorgung ebenfalls spezifische Sprechstunden und Konsildienste durch Expert_innen angeboten werden, um eine flächendeckende Versorgung zu erreichen. Neben den bereits vorhandenen Erkenntnissen müssten allerdings neu zugelassene Arzneimittel ebenfalls systematisch auf potentielle Geschlechterunterschiede in ihrer Wirkung untersucht werden. Die europäische Zulassungsbehörde fordert mit einer neuer Regelung aus dem Jahr 2014 (EMA Clinical Trial Regulation (EU) No 536/2014) den Einschluss betroffener Patient_innen in klinische Studien in vergleichbarem Maße zur Inzidenz der behandelten Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung. Weiterhin wird geschlechtergetrennte Aufschlüsselung der Ergebnisse und Rechtfertigung bei Ausschluss eines Geschlechts verlangt. Der zu erwartende Informationszuwachs sollte das Risiko von geschlechtsbedingten unerwarteten Nebenwirkungen senken und ebenfalls die Bereitschaft zur therapeutischen Dosisanpassung erhöhen.

Zusammenfassend stellt sich ein somit die Notwendigkeit der Aktion auf verschiedenen Ebenen dar, allerdings ist die Verzahnung der einzelnen Mechanismen klar erkenntlich und deutet somit auf zu erwartende synergische Effekte hin.

Aus den erfassten Daten entsteht ein heterogenes Bild wobei inhaltlich eine klare Definition der Disziplin noch aussteht, Forschungsmethoden mit disziplinärer Spezifität weiterentwickelt werden müssen und es innovativer Arbeitsgruppenszusammensetzungen und –Strategien bedarf. Systemisch und strategisch stehen viele notwendige Interventionen zur Implementierung in Deutschland noch aus. Die nationale Fachkompetenz hat sich jedoch in den letzten zehn Jahren stetig weiterentwickelt obgleich die institutionellen Bedingungen noch ausbaufähig sind. Während sich die Politik zunehmend dem Thema widmet, bleibt eine aktive Unterstützung von Seiten der Forschungsförderer weitgehend aus, ebenso mangelt es an Einbeziehung der vorhandenen Ergebnisse in Leitlinien und Praxis. Während sich die medizinische Lehre dem Thema zunehmend öffnet, stehen Möglichkeiten zur nationalen Fortbildung noch aus, ebenso eine Anerkennung durch die Bundesärztekammer. Die Kostenträger berufen sich auf die Selbstverwaltung der Ärzteschaft und werden somit nicht direkt aktiv. Entgegen stellen sich jedoch in den letzten Jahren viele, auch wissenschaftspolitische, Erfolge und ein signifikanter Wissenszuwachs der die Medizin langfristig verändern könnte. Die Gendermedizin hat in ihrem zwanzigjährigem Bestehen der Medizin nicht nur inhaltlich neue Richtungen gewiesen, sie hat auch neue Allianzen befördert und besitzt mittlerweile eine politische Dimension die über die anfängliche Identifikation mit Frauenförderung und –Gesundheit weit hinausgeht. Die politische Dimension einer Disziplin, die Individualisierung anstrebt um die Versorgung zu verbessern, passt einerseits in den aktuellen Zeitgeist, andererseits ist die angestrebte Individualisierung nicht mit den Versprechen der „omics“-basierten personalisierten Medizin gleichzusetzen. Was hier angestrebt wird ist ein holistischer Ansatz, der den Einfluss von Biologie und Sozialem berücksichtigt und gleichzeitig die Individualität der/s Einzelnen durch Berücksichtigung ihrer/seiner geschlechtsspezifischen Bedürfnisse wahrt. Die Gendermedizin fügt sich somit auch in einen kulturellen Wandel ein, der in der Medizin stattfindet und stattfinden muss. In Anbetracht der zukünftigen medizinischen, gesellschaftlichen, politischen und ökonomischen Herausforderungen für das

Gesundheitssystem können die Gendermedizin und ihre Prinzipien als ein Beispiel zur systemischen Verankerung eines paradigmakritischen Ansatzes gesehen werden. Die Ableitungen aus diesen Erfahrungen könnten die Medizin weit über die Geschlechterforschung hinaus prägen.

Zusammenfassung

Die Gendermedizin untersucht die Rolle des biologischen und sozialen Geschlechts in der Grundlagen, klinischen und Versorgungsforschung mit dem Ziel der Aufklärung von biologischen Unterschieden und Abschaffung von geschlechtsbedingten Versorgungsungleichheiten und deren Konsequenzen. In den letzten zwanzig Jahren hat die Disziplin einen starken Wissenszuwachs erlebt und eine progressive Aufmerksamkeit innerhalb und außerhalb der Medizin. Trotz dieser rapiden Entwicklung stehen noch viele inhaltliche Entwicklungen aus, ebenso wie eine Reihe von strukturellen Maßnahmen um die Gendermedizin langfristig zu implementieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand praktischer Beispiele inhaltliche Prioritäten und darauf aufbauend systemische Bedingungen zur Umsetzung erarbeitet.

Im Rahmen der inhaltlichen Umsetzung stellen vor allem die Forderung Geschlecht als Variable in alle zukünftigen Studien aufzunehmen und in allen medizinischen und pharmakologischen Datenbanken zu erfassen ebenso wie die flächendeckende geschlechterdifferenzierte Erfassung von symptomatischen Unterschieden zwischen Frauen und Männern und der eventuellen Notwendigkeit einer Anpassung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren Schwerpunkte dar. Strukturell steht, im Gegensatz zu einer zunehmenden internationalen Wahrnehmung, in Deutschland die Anerkennung von Seiten offizieller Instanzen wie z.B. der Bundesärztekammer noch aus, was die Aufnahme von Seiten der Fachgesellschaften und somit den Einschluss der Kenntnisse in klinische Leitlinien behindert. Ebenfalls beeinträchtigt die noch unzureichende Anerkennung eine Übernahme möglicher Zusatzkosten bei spezifischer geschlechtersensibler Beratung und Behandlung von Seiten der Kostenträger. Während somit ein signifikanter Wissenszuwachs und eine zunehmende öffentliche Wahrnehmung zu verzeichnen sind, stehen vor allem im strukturellen Bereich noch viele Umsetzungsschritte aus. Insgesamt stellt die Gendermedizin eine junge Disziplin dar, die das Potential besitzt lange bestehende Strukturen und Arbeitsweisen zu hinterfragen und gleichzeitig eine methodische Bereicherung zu bieten, die bedeutende experimentelle und klinische Ergebnisse liefern kann. Eine Stärkung der strukturellen Umsetzung in Deutschland würde diese Entwicklung signifikant befördern und somit den Wissenszuwachs und letztendlich die Versorgungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten langfristig verbessern.

Literaturangaben

1. Schiebinger LL: **Nature's body**. London: Pandora; 1994.
2. Schiebinger LL: **Has feminism changed science?** Cambridge, Mass. ; London: Harvard University Press; 1999.
3. Legato MJ: **Beyond women's health the new discipline of gender-specific medicine**. *Med Clin North Am* 2003, **87**(5):917-937, vii.
4. Legato MJ: **Rethinking gender-specific medicine**. *Womens Health (Lond Engl)* 2006, **2**(5):699-703.
5. Obias-Manno D, Scott PE, Kaczmarczyk J, Miller M, Pinnow E, Lee-Bishop L, Jones-London M, Chapman K, Kallgren D, Uhl K: **The Food and Drug Administration Office of Women's Health: impact of science on regulatory policy**. *J Womens Health (Larchmt)* 2007, **16**(6):807-817.
6. Vaccarino V, Berkman LF, Krumholz HM: **Long-term outcome of myocardial infarction in women and men: a population perspective**. *Am J Epidemiol* 2000, **152**(10):965-973.
7. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ: **Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women?** *Circulation* 1995, **91**(6):1861-1871.
8. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL: **National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines**. *Circulation* 2005, **111**(4):499-510.
9. Mosca L, Mochari H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, Burdick KA, Simpson SL: **National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health**. *Circulation* 2006, **113**(4):525-534.
10. Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S, Preissner R, Regitz-Zagrosek V: **Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines**. *BMC Med* 2010, **8**:70.
11. Clayton JA, Collins FS: **Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies**. *Nature* 2014, **509**(7500):282-283.
12. Peters DH, Adam T, Alonge O, Agyepong IA, Tran N: **Implementation research: what it is and how to do it**. *BMJ* 2013, **347**:f6753.
13. Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK: **Dissemination and implementation research in health : translating science to practice**. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2012.
14. Westfall JM, Mold J, Fagnan L: **Practice-based research--"Blue Highways" on the NIH roadmap**. *JAMA* 2007, **297**(4):403-406.
15. America IoMCoQoHCi: **Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century**. In. Washington, DC; 2001.
16. Keuken DG, Haafkens JA, Moerman CJ, Klazinga NS, ter Riet G: **Attention to sex-related factors in the development of clinical practice guidelines**. *J Womens Health (Larchmt)* 2007, **16**(1):82-92.
17. Oertelt-Prigione S, Gohlke BO, Dunkel M, Preissner R, Regitz-Zagrosek V: **GenderMedDB: an interactive database of sex and gender-specific medical literature**. *Biol Sex Differ* 2014, **5**:7.

18. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V: **Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine**. London: Springer; 2012.
19. Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS: **Handbook of Clinical Gender Medicine**: Karger; 2012.
20. von Braun C, Stephan I: **Gender Studies**. Stuttgart: J.B. Metzler Verlag; 2000.
21. Voskuhl R: **Sex differences in autoimmune diseases**. *Biol Sex Differ* 2011, **2**(1):1.
22. Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, Chuang YH, Padgett KA, He XS, Ridgway WM, Ansari AA, Coppel RL, Li MO *et al*: **Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice**. *J Immunol* 2006, **177**(3):1655-1660.
23. Lleo A, Invernizzi P: **Apoptosis and innate immune system: novel players in the primary biliary cirrhosis scenario**. *Dig Liver Dis* 2013, **45**(8):630-636.
24. Arnold AP, Chen X: **What does the "four core genotypes" mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues?** *Front Neuroendocrinol* 2009, **30**(1):1-9.
25. Du S, Itoh N, Askarinam S, Hill H, Arnold AP, Voskuhl RR: **XY sex chromosome complement, compared with XX, in the CNS confers greater neurodegeneration during experimental autoimmune encephalomyelitis**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, **111**(7):2806-2811.
26. Brenner H, Haug U, Hundt S: **Sex differences in performance of fecal occult blood testing**. *Am J Gastroenterol* 2010, **105**(11):2457-2464.
27. Sorge RE, Martin LJ, Isbester KA, Sotocinal SG, Rosen S, Tuttle AH, Wieskopf JS, Acland EL, Dokova A, Kadoura B *et al*: **Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents**. *Nat Methods* 2014, **11**(6):629-632.
28. Vo AT, Millis RM: **Epigenetics and breast cancers**. *Obstet Gynecol Int* 2012, **2012**:602720.
29. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT: **DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific**. *Hum Mol Genet* 2009, **18**(21):4046-4053.
30. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ: **Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality**. *JAMA* 2012, **307**(8):813-822.
31. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA: **Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey**. *Circulation* 2013, **127**(11):1254-1263, e1251-1229.
32. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C: **Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives**. *Front Neuroendocrinol* 2014, **35**(3):320-330.
33. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C: **Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis**. *Psychosom Med* 2004, **66**(6):802-813.
34. Walker ER, McGee RE, Druss BG: **Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA Psychiatry* 2015, **72**(4):334-341.
35. Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, Babitsch B, Oertelt-Prigione S, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V: **Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery**. *Clin Res Cardiol* 2009, **98**(10):643-650.
36. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A *et al*: **Effects of treating depression and low perceived**

- social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial.** *JAMA* 2003, **289**(23):3106-3116.
37. Lehmkuhl E, Kendel F, Gelbrich G, Dunkel A, Oertelt-Prigione S, Babitsch B, Knosalla C, Bairey-Merz N, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V: **Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery.** *Clin Res Cardiol* 2012, **101**(9):745-751.
 38. Hankivsky O: **Women's health, men's health, and gender and health: implications of intersectionality.** *Soc Sci Med* 2012, **74**(11):1712-1720.
 39. Hankivsky O, Reid C, Cormier R, Varcoe C, Clark N, Benoit C, Brotman S: **Exploring the promises of intersectionality for advancing women's health research.** *Int J Equity Health* 2010, **9**:5.
 40. Oertelt-Prigione S, Kendel F, Kaltenbach M, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V, Baretta R: **Detection of gender differences in incomplete revascularization after coronary artery bypass surgery varies with classification technique.** *Biomed Res Int* 2013, **2013**:108475.
 41. Looker AC, Melton LJ, 3rd, Harris T, Borrud L, Shepherd J, McGowan J: **Age, gender, and race/ethnic differences in total body and subregional bone density.** *Osteoporos Int* 2009, **20**(7):1141-1149.
 42. Carrero JJ: **Gender differences in chronic kidney disease: underpinnings and therapeutic implications.** *Kidney Blood Press Res* 2010, **33**(5):383-392.
 43. Tschafary A, Oertelt-Prigione S: **[Sex and gender differences in cardiovascular prevention].** *Dtsch Med Wochenschr* 2014, **139**(49):2541-2545.
 44. Keil U, Fitzgerald A, Gohlke H, Wellmann J, Hense H: **Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention.** . *Dtsch Ärztebl* 2005, **105**(25):A-1808 / B-1526 / C-1441.
 45. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P: **Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.** *JAMA* 2001, **286**(2):180-187.
 46. Oertelt S, Ridgway WM, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME: **Murine models of primary biliary cirrhosis: Comparisons and contrasts.** *Hepatol Res* 2007, **37** Suppl 3:S365-369.
 47. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL: **Primary biliary cirrhosis.** *Lancet* 2011, **377**(9777):1600-1609.
 48. Gould KL: **Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis**, 2nd ed. edn. London: Arnold; 1999.
 49. Hunt K, Wyke S, Gray CM, Anderson AS, Brady A, Bunn C, Donnan PT, Fenwick E, Grieve E, Leishman J *et al*: **A gender-sensitised weight loss and healthy living programme for overweight and obese men delivered by Scottish Premier League football clubs (FFIT): a pragmatic randomised controlled trial.** *Lancet* 2014, **383**(9924):1211-1221.
 50. Wilkinson S, List M, Sinner M, Dai L, Chodak G: **Educating African-American men about prostate cancer: impact on awareness and knowledge.** *Urology* 2003, **61**(2):308-313.

Danksagung

Der Weg zur Habilitation hat interessante Komplikationen mit sich gebracht, die zu einer vollständigen Überprüfung meiner persönlichen Kernwerte und meines Arbeitsverständnisses geführt haben. Trotz des teilweise sehr anstrengenden Prozesses gibt es viele positive Rückblicke und definitiv optimistische Ausblicke.

Ich möchte mich im Rahmen dieses Meilensteins der teutonischen akademischen Laufbahn bei all denjenigen bedanken die meinen professionellen Weg geebnet und gewissermaßen geprägt haben.

Mein Dank gebührt hier meinen Mentoren vor meiner Zeit an der Charité, Professor Podda in Mailand und Professor Gershwin in Davis, die mich beide weit über das erwartete unterstützt haben und auch wohlwollend meine Entscheidung eine eigenständige und selbstbestimmte, wenngleich schwierigere und unvorhersehbarere Karriere zu verfolgen. Ohne diese Basis wären die darauffolgenden Schritte nicht möglich gewesen. Besonderer Dank gebührt hier auch Frau Dr. Camisasca die ich stets als Beispiel unbegrenzten Einsatzes für die Rechte und die Genesung der Patient_innen in Erinnerung wegen werde. Frau Professorin Regitz-Zagrosek am Institut für Geschlechterforschung in der Medizin danke ich für die wissenschaftlichen Freiräume, die mir gegeben wurden und die meine Liebe zur Vielfältigkeit der wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Arbeit immens gestärkt haben. Ich möchte mich hierbei auch bei allen Kolleginnen und Kollegen am Institut für Geschlechterforschung für das kollegiale Arbeitsklima und die interessanten soziologischen Impulse bedanken, die meine Bestrebung organisatorische und systemische Aspekte zu erlernen und zu beforschen maßgeblich stimuliert haben.

Besonderer Dank geht an alle meine Kolleginnen aus dem Charité Antigewaltbereich und der „Gender“-Arbeit, ganz besonders Sabine Jenner und Dagmar Reinemann, sowie Sabine Barleben, Sabine Ludwig, Christine Kurmeyer, Mirjam Rücke und Saskia Etzold. Manchmal muss Arbeit auch einfach Spaß machen und wir waren stets in der Lage Spaß und Erfolge zu verbinden.

Darüber hinaus gebührt mein Dank meinen Eltern, die zwar meine Laufbahn lange nicht durchschauen konnten, sie aber trotzdem stets unterstützt haben, vermutlich in dem Glauben dass ich irgendwie schon wisse was ich da tue. Ich danke Euch dafür.

Alessandro möchte ich hier abermals dafür danken, dass meine Karriereplanung und Bestrebungen niemals hinterfragt wurden, genauso wenig wie die paritätische Arbeitsteilung in jeglichem Aspekt unseres Lebens. Helena danke ich, weil sie mich stets an die Wichtigkeit des Augenblicks erinnert und meine Anstrengungen fokussiert. Alle Kinder sollten hören, dass sie alles erreichen können was sie sich in ihrem Leben vornehmen - es stärkt nicht nur sie, sondern auch uns.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift