

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Campus Benjamin Franklin
Professur Frauenforschung und Osteologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ausgewählte epidemiologische Daten zu
Frauengesundheit in der zweiten Lebenshälfte aus dem
Gesundheitssurvey „Study of Health in Pomerania“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Psych. Sabine Schwarz

aus Wolfen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Dören
2. Prof. Dr. phil. D. Kleiber
3. Prof. Dr. M. Bullinger

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Abstract.....	1
1.2	Einleitung und Zielstellung	3
1.2.1	Fragestellungen	4
1.3	Methodik.....	6
1.3.1	Studiendesign und Untersuchungsprogramm der „Study of Health in Pomerania“.....	6
1.3.2	Erfassung und Definition von menopausalem Status, Anwendung von menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen.....	7
1.3.3	Statistische Verfahren	8
1.4	Ergebnisse	9
1.4.1	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Anwendung von Sexualhormonen	9
1.4.2	Zusammenhang zwischen menopausalem Status und Lebensqualität.....	9
1.4.3	Zusammenhang zwischen menopausalem Status, menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen.....	10
1.4.4	Prävention von häufigen Erkrankungen von Frauen in der zweiten Lebenshälfte.....	11
1.5	Diskussion.....	12
1.5.1	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Einnahme von Sexualhormonen	12
1.5.2	Zusammenhang zwischen menopausalem Status und Lebensqualität....	13
1.5.3	Zusammenhang zwischen menopausalem Status, menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen.....	14
1.5.4	Prävention von häufigen Erkrankungen von Frauen in der zweiten Lebenshälfte.....	15
1.5.5	Stärken und Limitationen der epidemiologischen Studien.....	16
1.6	Fazit	17
1.7	Literaturverzeichnis	18
2	Erklärung über den Anteil an den Publikationen	23
3	Wissenschaftliche Arbeiten	25

3.1	Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania.....	25
3.2	Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP)	33
3.3	Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U und Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population.....	46
3.4	Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP)	50
3.5	Schwarz S und Dören M. Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond.....	60
4	Lebenslauf	66
5	Wissenschaftliche Leistungen.....	67
5.1	Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review	67
5.2	Eingeladene Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review.....	68
5.3	Eingeladene Buchbeiträge	68
5.4	Weitere Publikationen	68
5.5	Zitierfähige Abstracts	69
5.6	Weitere wissenschaftliche Beiträge (ohne Tagungsband)	71
5.7	Im Reviewverfahren befindliche Veröffentlichungen	71
5.8	Preise.....	72
6	Eidesstattliche Erklärung	73
7	Danksagung.....	74

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract

Die Wechseljahre sind eine normale Lebensphase. Zur Linderung der menopausalen Beschwerden und als Prophylaktikum für chronische Erkrankungen wurden bis in die jüngere Vergangenheit vielen Frauen in diesem Lebensabschnitt Östrogenpräparate, zum Teil mit Gestagenen kombiniert, verordnet. Seit der Veröffentlichung umfangreicher Studien mussten jedoch eine Neubewertung der menopausalen Hormontherapie (MHT) vorgenommen und neue Therapieempfehlungen ausgesprochen werden: Wissenschaftliche Ergebnisse deuten heute darauf hin, dass die Risiken der MHT höher einzuschätzen sind als deren Nutzen. Im deutschsprachigen Raum gibt es im Vergleich zu anderen Ländern wenig fundierte wissenschaftliche Untersuchungen zur Gesundheit bei Frauen in dieser Lebensphase. Erkenntnisse über postreproduktive Aspekte der Gesundheit von älteren Frauen gewinnen jedoch hinsichtlich des demografischen Wandels der Gesellschaft an Bedeutung. Um diese Forschungslücke zu schließen, wurden Daten der epidemiologischen Querschnittsstudie „Leben und Gesundheit in Vorpommern“ beziehungsweise „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstmalig hinsichtlich frauenspezifischer Themen ausgewertet. SHIP ist eine populationsbezogene Studie in Vorpommern, an der 4310 Probandinnen und Probanden im Alter von 20 bis 79 Jahren teilnahmen, davon waren 2193 Frauen. Im Fokus der vorliegenden Arbeit standen ausgewählte Fragestellungen zur Gesundheit von Frauen in der zweiten Lebenshälfte, insbesondere zur Bedeutung des Übergangs von der Prämenopause zur Postmenopause sowie von MHT für Gesundheit, Krankheitsentwicklung und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Des Weiteren konnten Angaben zur Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OC) und zu gynäkologischen Operationen ausgewertet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass Frauen in Vorpommern eine hohe Lebenszeitprävalenz für gynäkologische Operationen und für die Einnahme von OC und MHT haben. Die verbreitete Hypothese, dass die Postmenopause mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht, konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Lebensqualität älterer Frauen maßgeblich von nichthormonellen Faktoren, d. h. psychosozialen und gesundheitsbezogenen Variablen, beeinflusst wird. Weiterhin habe ich in den Analysen zeigen

können, dass postmenopausale Frauen ein größeres Risiko für eine Fettleber haben als prämenopausale Frauen. Dieses Resultat sollte weitere Forschung nach sich ziehen, da die Mechanismen, die zur Fettleber führen bei Frauen, die sich lediglich im menopausalen Status unterscheiden, unklar sind. Ich habe keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Einnahme von MHT und Gallenblasenerkrankungen gefunden. Es wurde nicht bestätigt, dass die Anwendung nonoraler MHT im Vergleich zu oralen Therapien mit einem geringeren Risiko für Gallenblasenerkrankungen assoziiert ist.

Die vorgestellten Ergebnisse geben einen aktuellen Einblick in die Versorgungssituation und die Gesundheit von Frauen in der zweiten Lebenshälfte in der Studienregion. Ich gehe aufgrund der bevölkerungsbasierten Stichprobe davon aus, dass die Ergebnisse auch für vergleichbare Gruppen von Frauen in anderen Regionen Deutschlands relevant sind. Die vorgestellten Originalarbeiten legen nahe, dass psychosoziale und gesundheitsbezogene Faktoren wichtige Determinanten der Gesundheit von Frauen sind. Ich habe mit meinen Analysen Beiträge zur Versorgungsforschung geleistet, die auch dazu geeignet sein könnten, bei Entscheidungen zur Anwendung von menopausaler Hormontherapie Berücksichtigung zu finden.

1.2 Einleitung und Zielstellung

Vielfach wird in medizinischen und psychosozialen Kontexten postuliert, dass sich das Leben von Frauen in verschiedenen Abschnitten vollzieht, die das Gesundheits- und Krankheitsgeschehen beeinflussen [1]. Eine solche Phase ist das sogenannte mittlere Lebensalter. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Beschwerden, bösartige Neoplasien und andere Krankheiten sowie deren Prävalenzen nehmen in diesem Lebensalter zu. Aus medizinischer Sicht ist die Einstellung der reproduktiven Ovarialfunktion, welche oft als Wechseljahre bezeichnet wird, in diesem Lebensabschnitt für Frauen von besonderer Bedeutung. Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Menstruation [2]. Aus medizinischer Perspektive werden die Wechseljahre und der Eintritt in die Menopause oft als eine Erkrankung aufgefasst, die sowohl mit physischen als auch psychischen Veränderungen einhergehen soll. So wurde lange Zeit angenommen, dass eine Vielzahl von Symptomen mit der Menopause assoziiert sind und zusammengenommen das „menopausale Syndrom“ bilden. Neben vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen) wurden auch depressive Verstimmungen, innere Anspannung, Schlafstörungen oder Kopf- und Rückenschmerzen u. v. m. zu diesen Symptomen gezählt [2]. Neuere Studien wiesen jedoch nach, dass nur vasomotorische Symptome und vaginale Trockenheit mit dem Eintritt in die Menopause assoziiert sind [3]. Lange Zeit war es auch in Deutschland gängige Praxis, postmenopausalen Frauen die Anwendung von menopausaler Hormontherapie (MHT) nicht nur zur Linderung klimakterischer Beschwerden, sondern auch zur Prophylaxe von Osteoporose und chronischen Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Krankheiten oder Morbus Alzheimer zu empfehlen. Nach der Publikation von Ergebnissen umfangreicher Studien, einschließlich der Resultate der Women's Health Initiative, wurden Nutzen und Risiken der MHT neu bewertet: Wir gehen heute davon aus, dass MHT nicht zur Primärprävention vaskulärer Erkrankungen geeignet ist, dass MHT das Schlaganfall- und das Brustkrebsrisiko erhöht, thrombotische Erkrankungen nach sich ziehen kann und ein Risikofaktor für Gallenblasenerkrankungen ist [4-9].

In Deutschland fehlten bisher weitgehend Ergebnisse bevölkerungsbasierter epidemiologischer Studien mit hinreichend großer Fallzahl, um die gesundheitlichen Auswirkungen des Eintritts der Menopause sowie Nutzen und Risiken von MHT beurteilen zu können. Ziel dieser Promotion war es, bestimmte Fragestellungen zur Bedeutung des Eintritts der Menopause sowohl aus humanmedizinischer als auch aus

gesundheitspsychologischer Perspektive integrativ zu analysieren. Voraussetzung dafür war eine Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich wichtiger demografischer Merkmale, der medizinischen Versorgungssituation und der Reproduktionsanamnese der Frauen in der Studienregion. Als eine Hauptfragestellung habe ich untersucht, wie sich der Lebensabschnitt nach der Menopause zum einen auf ausgewählte Erkrankungen, zum anderen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (im Folgenden QoL abgekürzt) auswirkt. In Hinblick auf die Tatsache, dass die mittlere Lebensphase in der öffentlichen und oft auch wissenschaftlichen Wahrnehmung eng mit der umstrittenen Einnahme von MHT verbunden ist, lag ein zweiter Schwerpunkt auf der Beschreibung von Effekten der MHT auf eine bestimmte Erkrankung, hier Gallenblasenerkrankungen. Die Identifizierung von modifizierbaren Risikofaktoren für diese bei Frauen häufige Erkrankung und die daraus perspektivisch abzuleitenden Präventionsmöglichkeiten nahmen dabei eine besondere Rolle ein.

1.2.1 Fragestellungen

Vor diesem Hintergrund bin ich auf die nachfolgenden Fragestellungen und Inhalte näher eingegangen, die in den einzelnen wissenschaftlichen Publikationen eingehender betrachtet wurden:

1. Die Ergebnisse einer Basispublikation [10] steckten neben der Darstellung soziodemografischer Merkmale den Rahmen hinsichtlich der Anwendung von Sexualhormonen, der altersabhängigen Inanspruchnahme gynäkologischer Vorsorgeuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen sowie der Prävalenz gynäkologischer Operationen in der Studienregion ab.
2. Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Studien hat sich mit der gesundheitlichen Bedeutung der Menopause sowie der Wirkung von MHT auf Symptome und gesundheitsbezogener QoL auseinandergesetzt [11-17]. Sehr häufig wurden in den letzten Jahren Zusammenhänge zwischen MHT und QoL untersucht, ohne soziodemografische und psychosoziale Faktoren sowie Lebensstilvariablen zu berücksichtigen. Eine weitere Fragestellung war daher, ob mit dem Eintritt der Menopause eine Veränderung der QoL einhergeht [18]. Dabei wurde angenommen, dass nicht nur Details der Reproduktionsanamnese wie menopausaler Status und MHT-Anwendung, sondern dass auch psychosoziale und gesundheitsbezogene Determinanten relevant für die QoL bei Frauen im mittleren Lebensalter sein könnten.

3. Des Weiteren sollte am Beispiel der Fettleber untersucht werden, ob der Übergang in die Postmenopause, d. h. der Zeitraum nach der letzten Regelblutung [2], aufgrund der endokrinologischen Veränderungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für diese Erkrankung assoziiert ist [19].
4. Ein weiteres Projekt untersuchte, ob MHT einen Risikofaktor für Erkrankungen der Gallenblase bei postmenopausalen Frauen darstellt [20]. Unterschiede im relativen Risiko (RR) zwischen oralen und nonoralen Darreichungsformen der MHT wurden analysiert. Verschiedene kleinere Studien haben nahe gelegt, dass Frauen, die ein nonorales MHT-Präparat anwenden, ein geringeres Risiko aufweisen, Gallenblasenerkrankungen zu entwickeln als Frauen mit oraler MHT [21].
5. Basierend auf wissenschaftlichen Ergebnissen, die belegen, dass MHT nicht vor spezifischen Erkrankungen schützt, sondern einige sogar in ihrer Entstehung fördert, könnten Präventionsmaßnahmen, die einen gesunden Lebensstil unterstützen, eine prominente Bedeutung einnehmen. Zu diesem Zweck wurden in einer eingeladenen systematischen Übersichtsarbeit [22] Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten für Krankheiten des Kreislaufsystems und maligne Neoplasien bei Frauen über dem 50. Lebensjahr strukturiert bewertet.

1.3 Methodik

1.3.1 Studiendesign und Untersuchungsprogramm der „Study of Health in Pomerania“

Für die vorliegende Promotion habe ich Daten der populationsbezogenen Studie „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) ausgewertet. Kernelemente der Studie werden im Folgenden dargestellt. SHIP ist eine bevölkerungsbasierte Querschnittserhebung in Nord-Ostvorpommern mit dem Ziel, den Gesundheitszustand der Bevölkerung hinsichtlich bedeutsamer Erkrankungen, potenzieller Risikofaktoren, Ressourcen für die Gesunderhaltung, mögliche Auswirkungen chronischer Erkrankungen, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sowie psychosoziale Faktoren zu erfassen. Der Ziehung der repräsentativen Zufallsstichprobe lag ein Zwei-Stufen-Stichproben-Verfahren zugrunde. In der ersten Stufe wurde eine Stichprobe von 32 Orten und Gemeinden aus der Region ermittelt. In der zweiten Stufe erfolgte die randomisierte, alters- und geschlechtsstratifizierte Ziehung von 7008 Einwohnerinnen und Einwohnern im Alter von 20 bis 79 Jahren aus den Registern der Einwohnermeldeämter in den ermittelten Städten. Im Zeitraum von Oktober 1997 bis Mai 2001 nahmen 4310 Probandinnen und Probanden (Männer: 2117; Frauen: 2193; bereinigte Response: 68,8%) an der Studie teil.

Zum Untersuchungsprogramm gehörten ein standardisiertes computergestütztes Interview (CAPI), ein selbstständig auszufüllender Fragebogen sowie (zahn-)medizinische Untersuchungen und ein umfangreiches Spektrum an Laboranalysen. Mit Hilfe des CAPI wurden soziodemografische und -ökonomische Parameter, frauenspezifische Variablen (z. B. Fragen zur Menopause, Einnahme von Sexualhormonen), gesundheitsbezogene Verhaltensweisen und die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfasst. Der Fragebogen beinhaltete u. a. Items zu psychischen und physischen Beschwerden, zur sozialen Unterstützung, zur Gewalterfahrung und der persönlichen Situation nach der Wiedervereinigung. Zusätzlich wurden alle Arzneimittel, die in den letzten sieben Tagen vor der Befragung angewandt wurden, in einer Datenbank erfasst. Eine detaillierte Beschreibung der Stichprobenziehung und der Erhebungsinstrumente ist bei John et al. [23] zu finden.

1.3.2 Erfassung und Definition von menopausalem Status, Anwendung von menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen

Voraussetzung für meine Datenanalysen war eine genaue Erfassung des menopausalen Status und der MHT-Anwendung. Der menopausale Status wurde mittels Fragen aus dem CAPI erhoben. Angestrebt war eine Bestimmung des Menopausenstatus in Anlehnung an die Definitionen der WHO [2] unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Studienpopulation [hohe Prävalenz oraler Kontrazeptiva (OC) und MHT sowie von gynäkologischen Operationen]. Darüber hinaus erfolgte eine Klassifizierung der postmenopausalen Frauen in Subgruppen mit „natürlicher“ und „induzierter“ Menopause. Für die Analysen war eine extensive Datenbereinigung notwendig, die von mir vorgenommen worden ist und z. T. eine adaptierte Kategorisierung der Studienteilnehmerinnen in prä- und postmenopausale Frauen erforderlich machte. In diesem Kontext habe ich die selbstberichteten Angaben zu den gynäkologischen Operationen post-hoc kategorisiert sowie die Selbstaussagen der Frauen überprüft und mit den Daten zu gynäkologischen Operationen und Einnahme von OC oder MHT abgeglichen. Eine Dokumentation des genauen Prozedere wurde von mir erstellt. Diese steht anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern für weitere Analysen, nicht nur auf dem Gebiet der Frauengesundheit, zur Verfügung. In SHIP konnte die Erhebung „jemaliger“ Anwendung von MHT (ever use) und deren Anwendungsdauer anhand von vier Fragen des CAPI erfolgen. Zusätzlich konnte mit Hilfe der Medikamente, die die Probandinnen zur Untersuchung mitgebracht hatten, der dazugehörigen ATC-Codes [24] und der selbstberichteten Darreichungsformen eine Klassifizierung der „derzeitigen“ MHT-Anwendung (current use) sowie deren Einteilung in orale und nonorale MHT-Präparate vorgenommen werden. Dafür mussten die bereinigten Rohdaten teilweise nochmals überprüft und adaptiert werden, um möglichst detaillierte Angaben für meine Fragestellungen gewinnen zu können.

Weiterhin standen zur Erfassung von Gallenblasenerkrankungen und Fettleber nicht nur Selbstberichte hinsichtlich Operation aufgrund von Gallensteinen, sondern auch spezifische Laborparameter zur Beurteilung der hepatischen Funktion und Ultraschall-diagnosen zur Verfügung.

1.3.3 Statistische Verfahren

Die statistischen Verfahren wurden spezifisch für die jeweilige Fragestellung von mir in Kooperation mit den Koautorinnen und Koautoren ausgewählt. Zur Beschreibung der Stichproben wurden Verfahren der deskriptiven Statistik eingesetzt. Zur Erfassung von möglichen Assoziationen zwischen Exposition und Outcome wurden multivariable statistische Verfahren wie Kovarianzanalyse [18], logistische Regression [19] und Poisson Regression [20] angewendet.

1.4 Ergebnisse

1.4.1 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Anwendung von Sexualhormonen

Die Ergebnisse der Basispublikation [10] zeigten, dass 77,7% aller befragten Frauen an mindestens einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung in ihrem Leben teilgenommen haben. 69,8% der Probandinnen besuchten im Jahr vor der Befragung eine gynäkologische Praxis. Ältere Frauen nahmen im Vergleich zu jüngeren Frauen seltener Krebsfrüherkennungsmaßnahmen oder medizinische Leistungen einer Gynäkologin oder eines Gynäkologen in Anspruch. Fast die Hälfte (42,8%) der Frauen gab an, mindestens einmal gynäkologisch operiert worden zu sein. Eine Altersabhängigkeit des menopausalen Status wurde, wie erwartet, dargestellt. Die Mehrheit der Teilnehmerinnen (67,7%) nahm im Laufe ihres Lebens OC ein; eine im internationalen Vergleich sehr hohe Zahl. Die OC-Einnahmedauer in der Gruppe der OC-Anwenderinnen betrug im Median 9 Jahre. Von den Frauen ab dem 40. Lebensjahr hatten 28,2% Erfahrung mit MHT, eine ebenfalls im europäischen und internationalen Vergleich hohe Anwendungshäufigkeit. MHT-Anwenderinnen nahmen dieses Medikament im Median 5 Jahre ein.

1.4.2 Zusammenhang zwischen menopausalem Status und Lebensqualität

Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen menopausalem Status und QoL untersucht [18]. In keiner der durchgeführten Analysen konnte ich eine Assoziation zwischen menopausalem Status und QoL nachweisen. Jedoch zeigte sich, dass das Alter, der sozioökonomische Status, Gewalterfahrung, soziale Unterstützung, Ernährungsverhalten, Body-Mass-Index, die subjektive Einschätzung der Gesundheit, das Auftreten chronischer Erkrankungen sowie die Anwendung von MHT jeweils Einfluss auf die QoL hatten¹. So wurde eine inverse Assoziation zwischen Alter und einigen physischen oder psychischen Variablen gefunden. Die Anzahl chronischer Erkrankungen und eine schlechter eingeschätzte subjektive Gesundheit waren mit einer höheren Beeinträchtigung durch bestimmte Beschwerden verbunden. Zusätzlich wurde

¹ ausführlichere Beschreibung im Ergebnisteil (Tabellen 4-8) in Schwarz et al. in Menopause 2007 (in dieser Arbeit S. 33ff)

gefunden, dass MHT keinen positiven Einfluss auf die erhobenen Parameter der QoL hatte.

Die verbreitete Annahme, dass die Umstellung von der zyklischen auf die basale Östrogensekretion und andere assoziierte endokrine Veränderungen bei Eintritt der Menopause die QoL beeinflussen, konnte also nicht bestätigt werden.

1.4.3 Zusammenhang zwischen menopausalem Status, menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen

Eine Relation zwischen dem menopausalen Status und Fettleber wurde in einer weiteren Studie gefunden [19]: Postmenopausale Frauen hatten sowohl in der unadjustierten Analyse [Odds Ratio (OR) 5,88; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 4,34-7,95; $p < 0,05$] als auch in der für Alter, Rauchstatus, Ernährungsverhalten und Alkoholkonsum adjustierten Analyse (OR 2,47; 95%-KI 1,54-4,00; $p < 0,05$) eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Fettleber als prämenopausale Frauen. Eine zusätzliche Auswertung nach Ausschluss aller Frauen mit hohem Alkoholkonsum konnte dieses Resultat bestätigen.

Eng mit dem menopausalen Status ist die Einnahme von MHT verbunden. Eine Annahme der vorliegenden Arbeit war, dass die Anwendung von MHT ein Risikofaktor für Erkrankungen der Gallenblase darstellt [20]. Zusätzlich habe ich untersucht, ob die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Gallenblasenerkrankung unter nonoraler MHT geringer ist als bei oraler MHT. In der klinischen Praxis wird oft davon ausgegangen, dass nonorale Anwendungsformen verträglicher sind. In der multivariablen Auswertung wurden drei Modelle zur Vorhersage der Gallenblasenerkrankungen berechnet². Nach Kontrolle für ausgewählte Kovariaten war MHT (ever use) nicht signifikant mit Gallenblasenerkrankungen assoziiert (RR 1,05; 95%-KI 0,89-1,24). Analysen mit Cholezystektomie als abhängige Variable zeigten, dass MHT-Nutzerinnen im voll-adjustierten Modell ein signifikant höheres RR (RR 1,25; 95%-KI 1,01-1,57; $p < 0,05$) für eine Cholezystektomie hatten als Nichtanwenderinnen. Weitere Resultate deuteten

² ausführlichere Beschreibung im Methoden- und Ergebnisteil (Tabelle 2) in Schwarz et al. in *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007 (in dieser Arbeit S. 50ff)

darauf hin, dass Frauen, die in ihrem Leben MHT angewandt haben, ein geringeres RR (RR 0,77; 95%-KI 0,54-1,08) für eine Gallensteindiagnose nach Ultraschall im Vergleich zu Frauen, die nie MHT genutzt haben, aufweisen. Dieser Zusammenhang war jedoch nur in der unadjustierten Analyse signifikant. Die Dauer der MHT-Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Gallenblasenerkrankung. Es konnte nicht der Nachweis erbracht werden, dass eine nonoral applizierte MHT zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Gallenblasenerkrankungen im Vergleich zu oralen MHT-Präparaten führt (RR 1,11; 95%-KI 0,62-1,97).

1.4.4 Prävention von häufigen Erkrankungen von Frauen in der zweiten Lebenshälfte

In einer systematischen Übersicht wurden wesentliche Aspekte der Evidenz wichtiger Risikofaktoren für häufige Erkrankungen von Frauen in der zweiten Lebenshälfte dargestellt [22]. Nicht die Einnahme von MHT, sondern die Reduzierung von Körpergewicht sowie von Alkohol- und Tabakkonsum, ein gesundes Ernährungsverhalten und sportliche Aktivität können das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebsentstehung senken.

1.5 Diskussion

Obwohl in den zurückliegenden Jahren Frauengesundheitsforschung Eingang in die humanmedizinische Forschung an Universitäten in Deutschland gefunden hat, gibt es noch wenig evidenzbasiertes Wissen zum Thema der Gesundheit von Frauen [1] in den Wechseljahren und den Jahren danach. Bestehende Forschungslücken können auch durch die Untersuchung repräsentativer Stichproben von Studienteilnehmerinnen in Deutschland geschlossen werden. Eine populationsbezogene epidemiologische Studie wie SHIP mit umfangreichen medizinischen Untersuchungen und standardisierten, validierten Instrumenten zur Erhebung medizinischer und psychosozialer Aspekte sowie verhaltensbedingter Risikofaktoren stellt dafür eine gute Datengrundlage dar. Diese Dissertation hatte zum Ziel, wissenschaftliche Erkenntnisse über die Gesundheit von älter werdenden Frauen zu erweitern und Effekte des menopausalen Status und der damit oft verbundenen Einnahme von MHT auf ausgewählte Bereiche der Gesundheit aufzuzeigen.

1.5.1 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Einnahme von Sexualhormonen

Die Ergebnisse der ersten Publikation [10] lassen Rückschlüsse auf die Versorgungssituation der Frauen in der Studienregion zu. Es wurde deutlich, dass Frauen in Nordostdeutschland eine hohe Lebenszeitprävalenz (aus heutiger Sicht eine der höchsten weltweit) für gynäkologische Operationen haben. Die mit dem Alter sinkende Inanspruchnahme von Gynäkologinnen und Gynäkologen sowie von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ist in Hinblick auf das mit zunehmendem Lebensalter ansteigende Krebsrisiko kritisch zu beurteilen. Des Weiteren habe ich zeigen können, dass viele Frauen in Vorpommern OC und/oder MHT anwendeten. Die ermittelte hohe Lebenszeitprävalenz für die Einnahme von OC wurde im Rahmen der Studie „Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease“ (MONICA) [25] bestätigt. Diese Untersuchung zur Anwendungshäufigkeit von OC und MHT in 20 Ländern mit 32 Studienpopulationen belegte auch regionale Unterschiede in der Einnahme von OC bei prämenopausalen Frauen im Alter von 25 bis 44 Jahren in Deutschland. Während 58% aller ostdeutschen Frauen mit einem OC-Präparat verhüteten, betrug die Anwendungshäufigkeit von OC in den alten Bundesländern (Region Bremen) nur 27% [25]. Darüber hinaus zeigten Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998

(BGS98), dass OC die am häufigsten angewandten Medikamente bei Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren sind [26]. In SHIP berichteten 28,2% aller Frauen ab dem 40. Lebensjahr mindestens eine einmalige Anwendung von MHT. Nationale Studien ergaben unterschiedliche Prävalenzen für MHT. So wurde eine Anwendungshäufigkeit von MHT von 16,9% bei 45- bis 74-jährigen Frauen in MONICA (1994-1995) [27], von 21,2% bei 40- bis 69-jährigen Frauen im BGS98 [28] und von etwa 37% bei den 45- bis 64-jährigen Teilnehmerinnen in einer jüngst veröffentlichten Analyse der Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (1994-1998) [29] festgestellt. Verglichen mit unseren regionalen Ergebnissen erbrachten Erhebungen in verschiedenen Ländern sogar höhere Prävalenzen für eine „jemalige“ MHT-Anwendung [30-32]. Zu beachten ist, dass die nicht einfach zu interpretierenden unterschiedlichen Prävalenzen auch abhängig von der Methodik der Erfassung der Anwendungsmodalitäten von OC und MHT sind.

Diese Ergebnisse unterstreichen, wie häufig und wie lange im internationalen Vergleich MHT angewendet wurde. Diese Resultate sowie die im jeweiligen Kontext diskutierten Vergleichsstudien schließen aufgrund des begrenzten bisherigen Erkenntnisstandes hinsichtlich populationsbasierter Daten deutscher Studienpopulationen eine Wissenslücke. Anhand der SHIP-Daten war es allerdings nicht möglich, Gründe für die häufige und oft auch lange Anwendung von Sexualhormonen sowie Ursachen für gynäkologische Operationen darzulegen. Dafür sind weiterführende Studien notwendig.

1.5.2 Zusammenhang zwischen menopausalem Status und Lebensqualität

In SHIP zeigte sich, dass sich prä- und postmenopausale Frauen hinsichtlich ihrer QoL nicht unterscheiden [18]. Ich habe dargestellt, dass nicht, wie oft postuliert, der Eintritt der Menopause mit der QoL assoziiert ist, sondern dass psychosoziale und gesundheitsbezogene Variablen die QoL älterer Frauen bestimmen. Kohorten- und Querschnittsstudien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Relation zwischen menopausalem Status und reduzierter QoL [3]. Die Vergleichbarkeit von Analysen, die einem Zusammenhang zwischen menopausalem Status und QoL nachgehen, wird durch die Verwendung unterschiedlicher Instrumente zur Erfassung der QoL erschwert. In der vorgestellten Untersuchung wurde die QoL anhand einer modifizierten Version der Beschwerdenliste von v. Zerssen [33], die nicht zur Erhebung menopausaler Beschwerden konstruiert worden ist, erfasst. Dadurch könnte vor-

herrschendes „stereotypes“ Wissen über die Wechseljahre [34] weniger zum Tragen gekommen sein. Außerdem habe ich nicht bestätigen können, dass die Einnahme von MHT zu einer besseren QoL führt, wie es in der jüngeren Vergangenheit in einigen europäischen und amerikanischen Studienpopulationen gezeigt wurde [3]. Es wurde auch gefunden, dass die MHT-Anwendungsdauer mit einer höheren Beeinträchtigung durch einige Beschwerden assoziiert war. Eine Indikationsstellung für eine MHT zur alleinigen Verbesserung der QoL ist daher m. E. nicht gegeben. Zusätzlich legten die vorgestellten Resultate nahe, dass mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit für eine Beeinträchtigung durch bestimmte Beschwerden abnimmt. Ich konnte belegen, dass ein hohes Alter nicht zwangsläufig eine subjektiv schlechtere Gesundheit nach sich zieht [35]. Aufgrund der eher „ernüchternden“ Ergebnisse meiner Arbeit zu QoL wären weitere Erkenntnisse über die psychische und physische Gesundheit in dem Zeitfenster der menopausalen Transition wünschenswert.

1.5.3 Zusammenhang zwischen menopausalem Status, menopausaler Hormontherapie und spezifischen Erkrankungen

In einem weiteren Schwerpunkt meiner Promotion habe ich untersucht, wie sich der menopausale Status bzw. die Einnahme von MHT auf zwei spezifische Erkrankungen auswirkt.

Frauen scheinen möglicherweise bis zum Eintritt der Menopause, gekennzeichnet durch einen Rückgang der zyklischen Östradiolsynthese, durch Östrogene vor einer Fettleber geschützt zu sein. Unterstützt wird diese Annahme indirekt durch eine Studie, bei der die Anwendung eines Antiöstrogens mit einem höheren Risiko für eine nicht-alkoholassoziierte Fettleber bei übergewichtigen Frauen assoziiert war [36]. Tierexperimentelle Befunde weisen ebenfalls darauf hin, dass eine Östrogengabe offenbar das Risiko für eine Fettleber reduziert [37]. Auf der Basis dieser Forschungsergebnisse wurde die Hypothese getestet, ob der menopausale Status in Beziehung zur Entstehung einer Fettleber steht. Dies konnte durch die Analysen bestätigt werden: Postmenopausale Frauen hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Fettleber als prämenopausale Frauen [19]. Nach unserem Wissensstand haben sich bisher nur zwei klinisch-epidemiologische Studien mit diesem Thema beschäftigt. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit einer koreanischen Studie [38] und Daten des „National Health

and Nutrition Examination Surveys III“ [39]. Die genauen Mechanismen zur Genese einer Fettleber sind dabei noch unklar. Es ist denkbar, dass die Assoziation zwischen menopausalem Status und Fettleber mit einer Veränderung der Fettverteilung, die durch den Eintritt in die Menopause verursacht wird, in Zusammenhang steht.

Während einige Daten belegen, dass die Einnahme von MHT mit einem höheren Risiko für Gallenblasenerkrankungen verbunden ist [40-44], konnten andere Studien dies nicht nachweisen [45-47]. Die Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch durch die Verwendung von unterschiedlichen Definitionen zur Erfassung von Gallenblasenerkrankungen stark eingeschränkt. Hinweise, dass Frauen, die eine nonorale MHT anwenden, ein niedrigeres Risiko für Gallensteine haben könnten als Frauen, die ein orales MHT-Medikament einnehmen, stammen vor allem aus Untersuchungen mit geringer Fallzahl [21]. Dabei könnte die Tatsache, dass nonorale MHT-Präparate den First-Pass-Metabolismus in der Leber umgehen [48], eine Rolle spielen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lieferten wenig Evidenz für die Annahme, dass eine MHT-Anwendung (ever use) das Risiko für Erkrankungen der Gallenblase erhöht. Des Weiteren konnte ich nicht bestätigen, dass die Anwendung einer nonoralen MHT mit einem niedrigeren Risiko für eine Gallenblasenerkrankung assoziiert ist. Auch eine prospektive randomisierte Studie konnte keinen protektiven Effekt einer transdermalen MHT auf die Bildung von Gallensteinen zeigen [49]. Die MHT-Anwenderinnen in SHIP wiesen häufiger gesundheitsfördernde Merkmale und ein höheres Gesundheitsbewusstsein auf als Frauen, die keine MHT anwendeten. Dieser Effekt, bekannt als „healthy user bias“ [50], könnte zu einer Unterschätzung des Risikos für eine Gallenblasenerkrankung geführt haben.

1.5.4 Prävention von häufigen Erkrankungen von Frauen in der zweiten Lebenshälfte

In Anbetracht der Tatsache, dass eine ungesunde Lebensführung Ursache für eine Vielzahl von Beschwerden, welche mit dem Alter zunehmen, ist, stellt die systematische Übersicht zu Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten von häufigen Krankheiten eine weitere theoretische Grundlage für das spezifische Gebiet der Frauengesundheitsforschung dar [22]. Diese Arbeit verdeutlichte auch, wie wichtig es ist, das Bewusstsein hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren bei älteren Frauen zu stärken.

1.5.5 Stärken und Limitationen der epidemiologischen Studien

Eine Stärke der Studien, denen SHIP-Daten zugrunde lagen, ist die populations-basierende Datenbasis. Bisherige Ergebnisse, z. B. zum Zusammenhang zwischen menopausalem Status oder MHT und QoL, beruhten zumeist auf Patientinnenkollektiven in Praxen und ließen somit keine Rückschlüsse auf die Allgemeinbevölkerung zu. Eine weitere Stärke der vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen war die Verwendung von standardisierten, validierten Instrumenten für die Beschreibung psychosozialer und gesundheitsbezogener Faktoren sowie die akkurate Erfassung von (internistischen) Erkrankungen. So konnte ich für die Erhebung von Gallenblasenerkrankungen nicht nur auf Angaben zu Cholezystektomien, sondern auch auf Ultraschalldiagnosen zugreifen. Dies erlaubte die Erfassung von asymptomatischen Gallensteinleiden. Zur Diagnosestellung einer Fettleber ist die Biopsie der Leber der Goldstandard. Solche Daten lagen nicht vor, jedoch konnten zur Bestimmung einer Fettleber sowohl mehrere spezifische Laborparameter als auch sonografische Befunde genutzt werden. Von besonderer Bedeutung für die dargelegten epidemiologischen Analysen war die Erfassung des menopausalen Status und der Einnahme von Sexualhormonen. Die Bestimmung von Prä- und Postmenopause erfolgte anhand von Selbstangaben an Anlehnung an die WHO-Definitionen [2]. Einen Erinnerungsbias (recall bias) aufgrund der selbstberichteten reproduktiven Variablen kann daher nicht ausgeschlossen werden. Einige Studien belegen allerdings, dass Selbstangaben geeignet sind, um verlässliche Informationen zum menopausalen Status und MHT-Anwendung zu erheben [51-53].

Fehlende Informationen zur Anwendung spezifischer MHT-Präparate, die in der Vergangenheit eingenommen worden sind, zum genauen Zeitpunkt des Beginns der MHT-Einnahme und Gründe für die Anwendung von MHT sind Limitationen. Diese Angaben wurden in SHIP nicht erhoben und konnten daher nicht von mir in die Auswertungen einbezogen werden. Untersuchungen, die auf Daten von Querschnittstudien beruhen, dienen in der Epidemiologie als hypothesengenerierend. Um Hypothesen zu überprüfen und mögliche kausale Zusammenhänge zu bestätigen, müssen Analysen auf Grundlage von längsschnittlichen Daten durchgeführt werden. Folglich können in Querschnittstudien wie SHIP, potenzielle Assoziationen analysiert und Vorschläge zur Prävention abgeleitet werden. Aussagen zu Kausalitäten können nicht getroffen werden.

1.6 Fazit

Die vorgestellten Ergebnisse bieten neue Einblicke in die Gesundheit und Versorgungssituation von Frauen in der zweiten Lebenshälfte in Nordostdeutschland. Ich habe gezeigt, dass der Eintritt der Menopause nicht - wie oft angenommen - mit einer beeinträchtigten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Weiterhin habe ich dargestellt, dass eine reduzierte Östrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Fettleber assoziiert ist - ein erstmalig in einer deutschen bevölkerungsbasierten Studienpopulation gezeigter Befund. Dieses Organ war bisher nicht in den Fokus der Betrachtung von gesundheitlichen Auswirkungen des Eintritts der Menopause einbezogen. Als Risikofaktor für die Entwicklung von Gallenblasenerkrankungen konnte die Anwendung von menopausaler Hormontherapie nicht eindeutig identifiziert werden. Die vorliegende Arbeit liefert meines Erachtens wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse hinsichtlich der Bedeutung der Menopause, der Wechseljahre sowie der menopausalen Hormontherapie und bestärkt indirekt Präventionsansätze jenseits dieser Arzneimittelanwendung.

1.7 Literaturverzeichnis

- [1] Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ). Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Entwicklung in West- und Ostdeutschland. Schriftreihe Band 209. Stuttgart: W. Kohlhammer, 2001. (ISBN: 3-17-017155-0)
- [2] WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990's. Research on the menopause. Report of a WHO scientific group, WHO Technical Report Series 866. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
- [3] Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of Menopause-Related Symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005. Accessed on October 14, 2007; available at: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>
- [4] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-613.
- [5] Writing Group for the Women's Health Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
- [6] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-427.
- [7] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-534.
- [8] The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.
- [9] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-1477.

-
- [10] Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U, Dören M. Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania. *Hum Reprod* 2005; 20: 2916-2922.
- [11] Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836-840.
- [12] Schultz-Zehden B, Rosemeier HP. Psychosoziale Faktoren in der Menopause. *TW Gynäkologie Kompakt* 1996; 9: 10-13.
- [13] Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand RT. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1191-1195.
- [14] Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
- [15] Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-1218.
- [16] Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-597.
- [17] Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854.
- [18] Schwarz S, Völzke H, Alte D, et al. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Menopause* 2007; 14: 123-134.
- [19] Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, et al. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007; 56: 594-595.
- [20] Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J, Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 51-59.
- [21] Uhler ML, Marks JW, Judd HL. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 162-167.
- [22] Schwarz S, Dören M. Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond. *J Public Health* 2007; 15: 81-85.
-

-
- [23] John U, Greiner B, Hensel E, et al. Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed* 2001; 46: 186-194.
- [24] Fricke U, Günther J. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2002. (ISBN: 3-922093-28-0)
- [25] Lundberg V, Tolonen H, Stegmayr B, Kuulasmaa K, Asplund K. Use of oral contraceptives and hormone replacement therapy in the WHO MONICA project. *Maturitas* 2004; 48: 39-49.
- [26] Knopf H, Melchert HU. Subjektive Angaben zur täglichen Anwendung ausgewählter Arzneimittelgruppen - Erste Ergebnisse des Bundes-Gesundheits-surveys 1998. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 151-157.
- [27] Müller JE, Döring A, Heier M, Löwel H. Prevalence and determinants of hormone replacement therapy in German women 1984-1995. *Maturitas* 2002; 43: 95-104.
- [28] Du Y, Melchert HU, Schäfer-Korting M. Hormone replacement therapy in Germany: determinants and possible health-related outcomes. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Maturitas* 2005; 52: 223-234.
- [29] Nagel G, Lahmann PH, Schulz M, Boeing H, Linseisen J. Use of hormone replacement therapy (HRT) among women aged 45-64 years in the German EPIC-cohorts. *Maturitas* 2007; 56: 436-446.
- [30] Li C, Samsioe G, Lidfelt J, Nerbrand C, Agardh CD. Important factors for use of hormone replacement therapy: a population-based study of Swedish women. The Women's Health in Lund Area (WHILA) Study. *Menopause* 2000; 7: 273-281.
- [31] Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996-2000. *BJOG* 2002; 109: 1319-1330.
- [32] Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45-64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 850-856.
- [33] von Zerssen D, Koeller DM. Die Beschwerden-Liste. Weinheim: Beltz, 1976.
- [34] Kaufert P, Syrotuik J. Symptom reporting at the menopause. *Soc Sci Med* 1981; 15: 173-184.
-

- [35] Hunt SM. The subjective health of older women: Measuring outcomes in relation to prevention. *Qual Life Res* 2000; 9: 709-719.
- [36] Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005; 330: 932.
- [37] Nemoto Y, Toda K, Ono M, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1819-1825.
- [38] Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138-143.
- [39] Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
- [40] Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5-11.
- [41] Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ* 2000; 162: 1421-1424.
- [42] Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 493-501.
- [43] Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 131-140.
- [44] Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339.
- [45] Scragg RK, McMichael AJ, Seemark RF. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease - a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1795-1799.
- [46] Kakar F, Weiss NS, Strite SA. Non-contraceptive estrogen use and the risk of gallstone disease in women. *Am J Public Health* 1988; 78: 564-566.
- [47] Jørgensen T. Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988; 29: 433-439.

-
- [48] Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric* 2004; 7: 347-356.
- [49] Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, Judd HL. Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 410-414.
- [50] Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1344-1353.
- [51] Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 319-325.
- [52] Goodman MT, Nomura AM, Wilkens LR, Kolonel LN. Agreement between interview information and physician records on history of menopausal estrogen use. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 815-825.
- [53] Greendale GA, James MK, Espeland MA, Barrett-Connor E. Can we measure prior postmenopausal estrogen/progestin use? The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. The PEPI Investigators. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 763-770.

2 Erklärung über den Anteil an den Publikationen

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den zur Dissertation gehörigen Publikationen:

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania. Human Reproduction 2005; 20: 2916-2922.

Anteil an der Publikation:

- Erstellung der Konzeption in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Eigenständige Datenbereinigung (Definition des menopausalen Status, post-hoc Kategorisierung der Freitexte der gynäkologischen Operationen), Durchführung der statistischen Analysen, Erstellung der Grafiken und Tabellen
- Verfassung des Manuskriptes in Zusammenarbeit mit den Koautorinnen und Koautoren

Anteil: 60%

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP). Menopause 2007; 14: 123-134.

(ein Poster mit den wichtigsten Inhalten der Publikation wurde mit dem 2. Posterpreis der European Menopause and Andropause Society 2006 ausgezeichnet)

Anteil an der Publikation:

- Federführung bei der Erstellung der Konzeption der geplanten Analyse und bei der Verfassung des Manuskriptes
- Literaturrecherche
- Eigenständige Durchführung der statistischen Berechnungen, Erstellung der Tabellen
- Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit den Koautoren

Anteil: 70%

Schwarz S und Dören M. Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond. Journal of Public Health 2007; 15: 81-85.

(eingeladenes Review)

Anteil an der Publikation:

- Federführung bei der Erstellung der Konzeption des Reviews und bei der Verfassung des Manuskriptes
- Literaturrecherche
- Eigenständige Berechnung der Todesursachen anhand von Daten des Statistischen Bundesamtes und Erstellung der Tabelle

Anteil: 80%

Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). Clinical Endocrinology (Oxf) 2007; 67: 51-59.

(ausgezeichnet mit dem Christian-Lauritzen-Preis der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. 2007)

Anteil an der Publikation:

- Federführung bei der Erstellung der Konzeption der geplanten Analyse und bei der Verfassung des Manuskriptes
- Literaturrecherche
- Aufbereitung der Daten zur Darreichungsform der menopausalen Hormontherapie
- Durchführung der statistischen Berechnungen in Zusammenarbeit mit einem Koautor
- Erstellung der Tabellen
- Ergebnisinterpretation in Zusammenarbeit mit den Koautoren

Anteil: 80%

Völzke H, **Schwarz S**, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U und Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. Gut 2007; 56: 594-595.

Anteil an der Publikation:

- Bereitstellung und spezifische Aufbereitung der Daten zum menopausalen Status
- Mitarbeit bei der Konzepterstellung und bei der kritischen Diskussion der Ergebnisse

Anteil: 20%

Dipl.-Psych. Sabine Schwarz

Prof. Dr. med. Martina Dören

3 Wissenschaftliche Arbeiten

Die dieser Publikationspromotion zugrunde liegenden wissenschaftlichen Arbeiten sind auf den folgenden Seiten aufgelistet. Die Sortierung richtet sich nach der Zusammenfassung und entspricht der empfohlenen Lesereihenfolge.

3.1 Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M.

Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania. Human Reproduction 2005; 20: 2916-2922.

Das Kapitel 3.1 hat die Seitenzahlen 25-32.

3.2 Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M.**Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP)**

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP). Menopause 2007; 14: 123-134.

Das Kapitel 3.2 hat die Seitenzahlen 33-45.

**3.3 Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C,
Grabe HJ, Kohlmann T, John U und Dören M.**

Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population

Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U und Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. Gut 2007; 56: 594-595.

Das Kapitel 3.3 hat die Seitenzahlen 46-49.

**3.4 Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M.
Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health
in Pomerania (SHIP)**

Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007; 67: 51-59.

Das Kapitel 3.4 hat die Seitenzahlen 50-59.

3.5 Schwarz S und Dören M.**Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond**

Schwarz S und Dören M. Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond. Journal of Public Health 2007; 15: 81-85.

Das Kapitel 3.5 hat die Seitenzahlen 60-65.

4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

5 Wissenschaftliche Leistungen

5.1 Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review

2005

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Gynaecological health care utilization and use of sex hormones – the study of Health in Pomerania. *Human Reproduction* 2005; 20: 2916-2922.

2006

Völzke H, Schwahn C, Dörr M, **Schwarz S**, Robinson D, Dören M, Rettig R, Felix SB, John U und Kocher T. Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 1257-1263.

2007

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Menopause* 2007; 14: 123-134.

Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007; 67: 51-59.

Völzke H, **Schwarz S**, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U und Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007; 56: 594-595.

5.2 Eingeladene Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review

2007

Schwarz S und Dören M. Wichtige Risikofaktoren häufiger Erkrankungen von Frauen in der 2. Lebenshälfte – Wege zur Prävention. Prävention und Gesundheitsförderung 2007; 2: 26-30.

Schwarz S und Dören M. Important risk factors of common diseases in women at midlife and beyond. Journal of Public Health 2007; 15: 81-85.

Schwarz S, Messerschmidt H und Dören M. Psychosoziale Einflussfaktoren für die Krebsentstehung. Medizinische Klinik 2007; im Druck.

5.3 Eingeladene Buchbeiträge

2006

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und Einnahme von Sexualhormonen bei Frauen – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). In: Kirch W und Badura B. (Hrsg.) Prävention – Ausgewählte Beiträge des Nationalen Präventionskongresses Dresden, 1. und 2. Dezember 2005. Heidelberg: Springer, 2006: 473-494.

5.4 Weitere Publikationen

2007

Dören M, **Schwarz S** und Völzke H. Rapid Response: Validity of findings and interpretation of core results of the Royal College of General Practitioners' oral contraception study are questionable. BMJ 2007. Accessed on October 14, 2007; available at: <http://www.bmj.com/cgi/eletters/bmj.39289.649410.55v1?frrr>

Schwarz S. Menopausale Hormontherapie und Gallenblasenerkrankungen. *Frauenarzt* 2007; 48: 864.

5.5 Zitierfähige Abstracts

2005

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Gynaecological Health Care Utilization and the Use of Sex Hormones – the Study of Health in Pomerania (SHIP). Freiburg: 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE), 14.-15. September 2005. Abstract im Tagungsband 2005: 717-719. (Vortrag)

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Hoffmann W, John U und Dören M. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und Einnahme von Sexualhormonen – The Study of Health in Pomerania (SHIP). Berlin: 4. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 21.-24. September 2005. Abstract in *Gesundheitswesen* 2005; 67: 579. (Posterpräsentation)

2006

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond – the Study of Health in Pomerania (SHIP). Essen: 50. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), 1.-4. März 2006. Abstract in *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006; 114: S39-S40. (Posterpräsentation)

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life at midlife and beyond. Istanbul (Türkei): 7th European Congress on Menopause (EMAS), 3.-7. Juni 2006. Abstract in *Maturitas* 2006; 54S: S72-S73. (Posterpräsentation)

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Welche Determinanten sind für die Lebensqualität postmenopausaler Frauen relevant? Eine bevölkerungsbasierte Analyse der „Study of Health in Pomerania“. Berlin: 56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 19.-22. September 2006. Abstract in Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 66: S43. (Posterpräsentation)

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. New Insights into Aspects of Quality of Life of Women after Menopause. Greifswald: 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGepi), 21.-23. September 2006. Abstract im Tagungsband 2006 (ISBN: 3-89963-395-4): 317. (Posterpräsentation)

Schwarz S, Völzke H, Alte D und Dören M. Gallbladder disease and menopausal hormone therapy – The Study of Health in Pomerania (SHIP). Greifswald: 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGepi), 21.-23. September 2006. Abstract im Tagungsband 2006 (ISBN: 3-89963-395-4): 229. (Posterpräsentation)

Völzke H, **Schwarz S**, Hoffmann W und Dören M. Susceptibility to diphtheria in women and men: prevalence and relation to sex and social variables. Istanbul (Türkei): 7th European Congress on Menopause (EMAS), 3.-7. Juni 2006. Abstract in Maturitas 2006; 54S: S106. (Posterpräsentation)

Friedrich N, **Schwarz S**, Thonack J, John U, Wallaschofski H und Völzke H. Association between Parity and Autoimmune Thyroiditis Disease in a General Female Population. Boston (USA): Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO), 24.-27. Juni 2006. Abstract im Tagungsband 2006 (ISBN: 1-879225-57-3): 614. (Posterpräsentation)

Friedrich N, **Schwarz S**, Thonack J, John U, Wallaschofski H und Völzke H. Parity and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. Greifswald: 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGepi), 21.-23. September 2006. Abstract im Tagungsband 2006 (ISBN: 3-89963-395-4): 125. (Vortrag)

Völzke H, Schwahn C, **Schwarz S**, Dören M, John U, und Kocher T. Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure. Utrecht (Niederlande): IEA-EEF European Congress of Epidemiology, 28. Juni - 1. Juli 2006. Abstract in European Journal of Epidemiology 2006; 21: 69. (Posterpräsentation)

2007

Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy is not associated with gallbladder disease. Results from a population-based study. Salzburg (Österreich): 51. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), 7.-10. März 2007. Abstract in Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2007; 115: S58. (Posterpräsentation)

Schwarz S, Messerschmidt H, Völzke H, Hoffmann W und Dören M. Inanspruchnahme komplementärer und alternativer Medizin – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). Dresden: 2. Nationaler Präventionskongress und 6. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 24.-27. Oktober 2007. Abstract in Prävention und Gesundheitsförderung 2007; im Druck. (zum Vortrag angenommen)

5.6 Weitere wissenschaftliche Beiträge (ohne Tagungsband)

2007

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Was hat der menopausale Status mit der Lebensqualität zu tun? Regensburg: 30. Wissenschaftlicher Kongress des Deutschen Ärztinnenbundes, 20.-23. September 2007. (Vortrag und Posterpräsentation)

5.7 Im Reviewverfahren befindliche Veröffentlichungen

2007

Schwarz S, Messerschmidt H, Völzke H, Hoffmann W, Lucht M und Dören M. Use of complementary medicinal therapies in West Pomerania – a population-based study. Climacteric 2007.

Friedrich N, **Schwarz S**, Thonack J, John U, Wallaschofski H und Völzke H. Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity* 2007.

5.8 Preise

2006

Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U und Dören M. Menopause and determinants of quality of life at midlife and beyond. Istanbul (Türkei): 7th European Congress on Menopause (EMAS), 3.-7. Juni 2006. Abstract in *Maturitas* 2006; 54S: S72-S73. (Posterpräsentation)

2. Posterpreis der European Menopause und Andropause Society 2006

2007

Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, Hampe J und Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007; 67: 51-59.

Christian-Lauritzen-Preis der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. 2007

(Stand Oktober 2007)

6 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Sabine Schwarz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Ausgewählte epidemiologische Daten zu Frauengesundheit in der zweiten Lebenshälfte aus dem Gesundheitssurvey „Study of Health in Pomerania“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Sabine Schwarz

7 Danksagung

Basis für die wissenschaftliche Forschung ist die Zusammenarbeit mit anderen Menschen. An dieser Stelle bedanke mich bei allen, die auf ihre Weise einen Teil zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben und die mich während der Entstehungszeit dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Martina Dören für ihre vielfältige Unterstützung, die wertvollen Hinweise und Anregungen bei der Entstehung der Publikationen. Sie hat nicht nur mein Interesse für das Gebiet der Frauengesundheitsforschung geweckt, sondern diese Arbeit auch mit viel Engagement und Diskussionsbereitschaft begleitet.

Die zu dieser Dissertation gehörigen Publikationen sind zum großen Teil im Rahmen einer Kooperation des Klinischen Forschungszentrums Frauengesundheit der Charité mit dem Forschungsverbund Community Medicine der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald entstanden. Daher bedanke ich mich bei dem gesamten SHIP-Team, welches wissenschaftliches Arbeiten zu einer spannenden, kooperativen und interdisziplinären Tätigkeit macht. Stellvertretend geht mein Dank an Herrn PD Dr. med. Henry Völzke und Frau Dipl.-Biomath. Nele Friedrich.

Danken möchte ich zudem allen Probandinnen und Probanden für ihre Bereitschaft, an der SHIP-Studie teilgenommen zu haben. Besonders bedanken möchte ich mich - wegen ihrer Offenheit gegenüber der Wissenschaft - bei den Frauen, die Auskunft über viele Bereiche ihrer Gesundheit wie Menopause und Einnahme von Sexualhormonen - oft mit Tabus besetzte Themengebiete - gegeben haben und so diese Arbeit erst ermöglichten.

Abschließend danke ich meinen Eltern von ganzem Herzen, dass sie mir mein Studium ermöglicht und mir bei meinem beruflichen Werdegang zur Seite gestanden haben.