UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

UNIVERSITÄRES CANCER CENTER HAMBURG

LEITER:
PROF. DR. CARSTEN BOKEMEYER

Nutzung von Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung und Veränderungen in der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden bei Hamburger Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter

Follow-up der Kontrollgruppe der MARIE-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Christian Toni Schneider
geboren in Ueckermünde

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

28.07.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. D. Flesch-Janys

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. G. Rune

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ... 3

1.1. Die MARIE-Studienreihe ... 3
1.2. Brustkrebs und seine Früherkennung ... 4
1.2.1. Pathologische Klassifikation ... 4
1.2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren ... 5
1.2.3. Diagnostik und Früherkennung ... 6
1.2.4. Therapie von Brustkrebs ... 10
1.3. Die Wechseljahresbeschwerden der Frau ... 11
1.3.1. Pathogenese und Symptome ... 11
1.3.2. Therapie von Wechseljahresbeschwerden ... 12
1.4. Ziele und Hypothesen ... 14

2. Materialien und Methoden ... 15

2.1. Datenerhebung ... 15
2.1.1. Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen ... 15
2.1.2. Erhebungsinstrument und Abgleich mit dem Hamburgischen Krebsregister ... 17
2.2. Plausibilitätsprüfung und Definitionen ... 18
2.3. Statistische Methodik ... 24

3. Ergebnisse ... 25

3.1. Teilnahme und Charakteristika des Studienkollektivs ... 25
3.2. Anwendung von Maßnahmen der Brustkrebsfrüherkennung ... 32
3.3. Anwendung von Hormon- und Phytotherapie ... 38

4. Diskussion ... 48

5. Zusammenfassung, Summary ... 62

6. Literaturverzeichnis ... 68

7. Anhang ... 76

7.1. Abkürzungsverzeichnis ... 76
7.2. Der Follow-up-Fragebogen (MARIE2) ... 76
7.3. Tabellen ... 85

8. Danksagung ... 88

9. Tabellarischer Lebenslauf ... 89

10. Eidesstattliche Erklärung ... 90

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Früherkennung von Brustkrebs und der Therapie von Wechseljahresbeschwerden bei der Frau. Beide Punkte werden anhand der Erhebungen der MARIE-Studienreihe für in Hamburg ansässige Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter untersucht. Einleitend sollen aus diesem Grund die MARIE-Studie mit ihren Folgebefragungen, Brustkrebs und die Möglichkeiten seiner Früherkennung sowie die Beschwerden der Wechseljahre vorgestellt werden. Abschließend erfolgt in diesem Abschnitt die Formulierung der Ziele und zu untersuchenden Hypothesen dieser Arbeit.

1.1. Die MARIE-Studienreihe

Die Grundlage der folgenden Untersuchungen bilden eine bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie zu den Brustkrebs-Risikofaktoren, die MARIE-Studie (Akronym: Mammakarzinom-Risikofaktor-Erhebung), gemeinsam mit der Follow-up-Befragung der Kontrollpersonen. Die erste Erhebung der MARIE-Studienreihe erfolgte 2002 bis 2005 in den Zentren Hamburg und dem Gebiet Rhein-Neckar-Karlsruhe („RNK“). Sie ist die eigentliche „MARIE“-Studie, wird aber zur Vermeidung von Verwechslungen im folgenden Text als „MARIE1“ bezeichnet. Ziel war es seinerzeit, Risikofaktoren bzw. -gruppen für die Erkrankung an Brustkrebs zu finden, ein besonderes Interesse galt der peri- / postmenopausalen Hormontherapie. Tatsächlich gelang es MARIE1 als der ersten deutschen Studie, im Einklang mit den Ergebnissen anderer Erhebungen im Ausland, die Hormontherapie als einen Risikofaktor für Brustkrebs zu identifizieren (Flesch-Janys et al. 2008). In den Jahren nach MARIE1 wurden zwei wiederholte Befragungen der Studienteilnehmerinnen initiiert: 2009 fand mit „MARIE^{plus}“ eine erneute Erhebung unter den Frauen der Fallgruppe statt. Es folgte das Follow-up der Kontrollpersonen („MARIE2“), in Hamburg zwischen August 2011 und Januar 2012. In RNK wurde damit erst später begonnen, weshalb diese Region in den sich anschließenden Betrachtungen unberücksichtigt bleibt. Mithilfe von MARIE2 sollten die Studienteilnehmerinnen über die Ergebnisse von MARIE1 informiert und die Nutzung von Maßnahmen der (Brust-)Krebsfrüherkennung sowie von Hormon- und Phytotherapie gegen Wechseljahresbeschwerden erneut erhoben werden. Zu den Aspekten der Studiendurchführung: siehe Materialien und Methoden.

1.2. Brustkrebs und seine Früherkennung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau (Robert-Koch-Institut 2012). Seine Therapiemöglichkeiten erfuhren während den letzten Jahrzehnten eine bemerkenswerte Entwicklung, sodass heute trotz gestiegener Erkrankungszahlen weniger Frauen an Brustkrebs versterben als noch vor 20 Jahren. Trotzdem belaufen sich die Brustkrebssterbefälle zu Beginn des 21. Jahrhunderts in der BRD noch immer auf mehr als 17.000 Frauen pro Jahr (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013). Gerade weil die Behandlung des Mammakarzinoms inzwischen bereits stark spezialisiert und effektiviert wurde, liegt gegenwärtig bei der Früherkennung die wohl größte Chance, die Brustkrebsmortalität weiter zu senken. Um einen guten Einstieg in das Thema zu finden, befassen sich die folgenden Abschnitte mit dem Brustkrebs, von der Pathologie bis zur Therapie.

1.2.1. Pathologische Klassifikation

Unter dem Begriff Brustkrebs (Mammakarzinom, Carcinoma mammae) sind laut WHO-Definition (ICD-10-Code C50) alle bösartigen Neubildungen der Brustdrüse einschließlich des Bindegewebes, jedoch nicht der Haut, zu verstehen (World Health Organization 2013a). Zumeist geht die Neubildung von der sog. terminalen duktulolobulären Einheit (TDLE) aus, welche den letzten Abschnitt des Gangsystems sowie die sekretorisch aktiven Azini der Brustdrüse umfasst. Allgemein unterscheidet man dabei zwei Typen: das invasive Mammakarzinom, dem eigentlichen Brustkrebs, und das weniger aggressive Carcinoma in situ (CIS), welches sich zum invasiven Mammakarzinom entwickeln kann. Das invasive Mammakarzinom lässt sich wiederum in zahlreiche Subtypen untergliedern; die beiden wichtigsten sind das invasive duktale Karzinom (IDC; 60-70 % der Fälle) und das invasive lobuläre Karzinom (ILC; 10-15 % der Fälle) (Klöppel et al. 2013). Eine sichere Diagnosestellung ist nur durch den Pathologen möglich und setzt somit eine Probenentnahme durch Biopsie oder operative Resektion voraus. Neben der histologischen Klassifikation in die o.g. Tumortypen sind auch das Grading (Bestimmung des Malignitätsgrads), die TNM-Klassifikation (Tumorgröße,

Lymphknotenbefall und Metastasen), die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus sowie des Genexpressionsprofils möglich. Die vom Pathologen erhobenen Befunde bestimmen maßgeblich über die weitere Therapie und Prognose. Eine gefürchtete Komplikation des Mammakarzinoms ist die Absiedlung von einem oder mehreren Sekundärtumoren (sog. Metastasen), was zumeist in einem forstgeschrittenen Stadium passiert. Jedoch können auch Patientinnen mit einer symptomfreien Brustkrebserkrankung bereits betroffen sein. Solche „verborgenen Metastasen“ sind am häufigsten in Knochen, gefolgt von Lunge und Leber lokalisiert (Tham et al. 2009) und manifestieren sich unter Umständen als erstes durch Beschwerden in diesen Organsystemen.

1.2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist unter den Krebserkrankungen von herausragender Bedeutung. Weltweit erkrankten im Jahr 2012 über 1,6 Mio. Frauen und 520.000 verstarben am Mammakarzinom (World Health Organization 2014). Für das Jahr 2013 wurden allein in den USA mehr als 230.000 neue Erkrankungs- und 40.000 Sterbefälle geschätzt (Siegel et al. 2013). Mit etwa einem Drittel aller Krebsdiagnosen und 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Brustkrebs auch in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau (Robert-Koch-Institut 2012). Das lebenslange Erkrankungsrisiko der Frau liegt bei ca. 12 % und das Alter bei Diagnosestellung zumeist zwischen 45 bis 70 Jahren (Pschyrembel 2014; Siegel et al. 2013). Daraus resultiert nicht zuletzt auch eine sozialökonomische Belastung, liegen doch die Kosten eines Brustkrebsfalls bei 3.000 bis 9.000 € pro Patientin und Jahr (Gruber et al. 2012).

Es existieren verschiedene Faktoren, die Rückschlüsse auf das individuelle Brustkrebs-Erkrankungsrisiko zulassen. Zunächst sind Frauen sehr viel häufiger von Brustkrebs betroffen als Männer: Von etwa 105 Brustkrebsfällen ist nur einer ein Mann (Jemal et al. 2010). Aus diesem Grund liegt der allgemeine Forschungsschwerpunkt ganz eindeutig bei dem Karzinom der weiblichen Brust. Die wichtigsten allgemein anerkannten Risiko- und Protektivfaktoren der Frau sind in Tabelle 2 – 1 aufgeführt.

Tabelle 2 - 1: Brustkrebsrisikofaktoren der Frau (Fletcher et al. 2013)

Risikoerhöhung	Risikoreduktion
– Genmutation in BRCA 1 / 2 – Brustkrebserkrankung von Mutter oder Schwester – Höheres Lebensalter – Frühe Menarche, späte Menopause – Orale Kontrazeption („Pille“) – Hormontherapie während der Peri- / Postmenopause – Adipositas – Frühere Brustbiopsie mit gutartigem oder atypisch-hyperplastischem Befund	– Stillen – Mehrere Schwangerschaften – Ovarektomie vor dem 35. Lebensjahr – Einnahme von Aspirin bzw. ASS

Wie sich auch anhand der Tabelle nachvollziehen lässt, gilt allgemein ein Östrogeneinfluss auf das Brustgewebe über einen langen Zeitraum oder in hoher Konzentration als krebsfördernd, ein kürzerer bzw. geringerer hingegen als protektiv.

1.2.3. Diagnostik und Früherkennung

Die Brustkrebsdiagnostik ist eine sog. Tripel-Diagnostik, bestehend aus klinischer Brustuntersuchung, Bildgebung sowie pathologischer Begutachtung. Ziel ist es, ein Mammakarzinom möglichst früh zu entdecken. Denn grundsätzlich gilt: Je früher ein Tumor erkannt wird, desto besser ist die Prognose. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 98 % der Brustkrebsfälle, falls die adäquate Therapie in einem frühen, lokalisierten Tumorstadium (T1N0) eingeleitet wird (Gamucci et al. 2013). Der Untersuchung von verdächtigem Gewebe durch den Pathologen widmete sich bereits der Abschnitt Pathologische Klassifikation (s.o.), die klinischen und bildgebenden Methoden werden im folgenden Text vorgestellt.

Das häufigste Erstsymptom des Mammakarzinoms ist eine palpable (ertastbare) und schmerzlose Resistenz in der Brust, oftmals als „Knoten“ bezeichnet. Ein Abtasten der Brust stellt deshalb eine unbedenkliche wie auch kostensparende Möglichkeit zur Früherkennung dar und kann vom Arzt oder durch die geschulte Frau selbst durchgeführt werden. Die ärztliche bzw. klinische Brustuntersuchung gehört gerade

wegen ihrer Unbedenklichkeit zu denjenigen Untersuchungen, welche bei einer jeden Konsultation eines Gynäkologen routinemäßig erfolgen sollten. Sie besteht aus der Inspektion (Betrachtung) und Palpation (Abtasten) von der Brustdrüse und ihren Lymphabflusswegen. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung ist etwa 54 % und die Spezifität 94 % (Barton et al. 1999). Ab dem 30. Lebensjahr wird den Frauen jährlich eine ärztliche Brustuntersuchung empfohlen (Krebsinformationsdienst 2012). Mithilfe des Abtastens der Brust kann jedoch nur ein erster Verdacht gestellt werden, eine zuverlässige Abgrenzung des invasiven Mammakarzinoms gegenüber gutartigen Tumoren oder Zysten ist nicht möglich.

Neben der klinischen Brustuntersuchung gehören zur vollständigen gynäkologischen Untersuchung auch die Inspektion des äußeren Genitals, die bimanuelle Untersuchung von Uterus (Gebärmutter), Adnexen (Eierstöcke, Eileiter) und Parametrien (Bandapparat des inneren weiblichen Genitals) sowie die Spekulumeinstellung von Vagina und Muttermund, eventuell mit Essig- oder Iodprobe und Abstrichnahme. Mithilfe einer vollständigen gynäkologischen Untersuchung können also maligne Entartungen in der Brust, im Bereich von Vulva, Vagina, Gebärmutterhals und -körper, in den Eierstöcken und sogar im Darm sowie der umgebenden Haut festgestellt werden (Pfleiderer & Kaufmann 2008). Dadurch nimmt sie eine zentrale Stellung in der Krebsvorsorge der Frau ein und wird für alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr jährlich empfohlen (Krebsinformationsdienst 2006).

Im Bereich der Bildgebung finden aktuell bei der Brustkrebsdiagnostik v.a. zwei Verfahren Anwendung im klinischen Alltag: die Sonographie (Ultraschall-Untersuchung) und die Mammographie. Mithilfe der Sonographie kann insbesondere ein solider Tumor gegenüber einer flüssigkeitsgefüllten Zyste abgegrenzt werden. Bei Nachweis eines Tumors ist jedoch keine Aussage über dessen Dignität (Bös- oder Gutartigkeit) möglich. Der große Vorteil der Sonographie liegt in ihrer Unbedenklichkeit, es bestehen praktisch keine Kontraindikationen oder Risiken. Die Mammographie kann entweder mittels der Magnetresonanztechnik (MR, „Kernspin“) oder durch Röntgenstrahlung durchgeführt werden. Die MR-Mammographie ist gegenwärtig kein Standardverfahren und Frauen mit besonderem Risiko auf eine Erkrankung an Brustkrebs vorbehalten (Kriege et al. 2004; Passaperuma et al. 2012; Rijnsburger et al. 2010). Die Röntgen-Mammographie ist dagegen für die Früherkennung des Mammakarzinoms von herausragender Bedeutung und wird im

allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch sowie im folgenden Text unter dem Begriff „Mammographie“ eigentlich verstanden. Dabei wird die Brust zwischen zwei Flächen möglichst platt gedrückt, mithilfe von Röntgenstrahlen durchleuchtet und auf diese Weise in mindestens zwei Ebenen dargestellt. Die anschließende Bewertung des Röntgenbildes ist nur durch geschultes Fachpersonal möglich und folgt zumeist dem Vier-Augen-Prinzip, das heißt eine mindestens zweifache Befundung durch unterschiedliche Ärzte. Als Anzeichen auf ein Tumorwachstum wird nach sog. Mikrokalk gesucht, welcher aufgrund von Nekrosen (Zellzerstörungen) bei raschem Zellwachstum entsteht. Wichtig ist hierbei nicht nur der Nachweis von Mikrokalk, da dieser auch physiologisch im Brustdrüsengewebe vorkommen kann, sondern vielmehr seine Form und Anordnung. Darüber hinaus ist eine erhöhte „Brustdichte“ (breast density) im Mammogramm mit einer häufiger auftretenden und aggressiver verlaufenden Brustkrebserkrankung assoziiert (Tice et al. 2008; Woods et al. 2011; Yaghjyan et al. 2011). Da die Brustdichte auch mithilfe von Ultraschall bestimmt werden kann, wird dieser derzeit als ein zusätzliches Mittel des Screenings diskutiert (Berg et al. 2012; Giuliano & Giuliano 2013; Hooley et al. 2012; Loving et al. 2010). Die Nachteile der Röntgen-Mammographie liegen insbesondere in der Strahlenbelastung, einer relativ hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse und der Überdiagnostik (siehe Diskussion). Trotzdem ist sie derzeit unbestritten die Methode der Wahl bei der Reihenuntersuchung auf Brustkrebs. Dem trägt auch die deutsche Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung Rechnung. Dort heißt es (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2008):

„Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.“

Aus diesem Grund ist in Deutschland seit 2005 ein nationales Mammographie-Screeningprogramm etabliert, das in Hamburg seit 2007 / 2008 umgesetzt wird. Der Begriff Screening bedeutet die reihenweise Untersuchung einer definierten Population mithilfe eines geeigneten Testverfahrens, um bestimmte Risikoindikatoren einzugrenzen oder, wie hier, im Sinne einer Sekundärprävention Krankheiten zu identifizieren (Pschyrembel 2014). Im Falle des Mammographie-Screenings ist die Zielgruppe auf Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren begrenzt. Die Einladung zur kostenlosen Mammographie-Untersuchung erfolgt alle zwei Jahre, da auf diese

Weise weniger falsch-positive Ergebnisse entstehen als bei einer jährlichen Untersuchung (Hubbard et al. 2011). Auch falls ihnen keine Einladung zugegangen ist, können Frauen im entsprechenden Alter das nächstgelegene Screening-Zentrum aufsuchen und eine Untersuchung erhalten. Die Sensitivität und Spezifität dieses Mammographie-Screeningverfahrens liegen etwa bei 69 % und 94 % (Baines et al. 2013). Verschiedene internationale Studien konnten zeigen, dass mithilfe eines organisierten Mammographie-Screenings eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit gelingt (Broeders et al. 2012; Otto et al. 2012; Paesmans et al. 2010).

Jenseits der bisher erläuterten Methoden gibt es noch andere, weniger verbreitete Verfahren, um Brustkrebs zu erkennen oder das Erkrankungsrisiko einzuschätzen. So können beispielsweise mithilfe gentechnischer Untersuchungen Mutationen im BRCA 1- oder 2-Gen nachgewiesen werden. Betroffene Frauen haben ein Risiko von ca. 56 %, ein Mammakarzinom bis zum 70. Lebensjahr zu entwickeln (Struewing et al. 1997). Die Thermographie geht von der Annahme aus, dass Tumorgewebe aufgrund des höheren Metabolismus und der stärkeren Durchblutung in Wärmebilddarstellung als überwärmtes Areal erkennbar wäre. Jedoch ist sie mit einer Sensivität von nur 25 % (Fitzgerald & Berentson-Shaw 2012) sehr unsicher und deshalb als Screeningverfahren ungeeignet. Zuletzt gibt es auch Bemühungen, vergleichbar mit der Risikoabschätzung aus dem Genom (Gesamtheit aller genetischen Erbinformationen), das Brustkrebsrisiko aus dem Proteom (Gesamtheit aller exprimierten Proteine) abzuleiten. Diese Verfahren („Proteomics“) versuchen Markerproteine nachzuweisen, welche mit der Entwicklung von Brustkrebs assoziiert sind, und befinden sich derzeit erst noch in Erprobung. Welches neue Screeningverfahren vielleicht einmal Einzug in den klinischen Alltag halten könnte, werden wohl die kommenden Jahre zeigen. Womöglich wird das Screening in der Brustkrebsforschung in Zukunft einen ebenso zentralen Platz einnehmen, wie ihn die Therapie Ende des letzten Jahrhunderts hatte, und eines Tages auch ebenso individualisiert sein. Ein amerikanisches Review „Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening“ formuliert dazu treffend (Drukteinis et al. 2013):

„We propose that optimal breast cancer screening will ultimately require a personalized approach based on metrics of cancer risk with selective application of specific screening technologies best suited to the individual's age, risk, and breast density.“

1.2.4. Therapie von Brustkrebs

Die Therapiemöglichkeiten bei einem diagnostisch gesicherten Mammakarzinom sind hoch komplex und stark von den erhobenen Befunden abhängig, weshalb sie an dieser Stelle nicht umfassend darzustellen sind. Im Folgenden soll daher nur ein kurzer Einblick in diesen Themenbereich gegeben werden.

Die Therapieplanung erfolgt in einer interdisziplinären Konferenz von Gynäkologen, Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten sowie Pathologen und immer in enger Absprache mit der Patientin. Die Therapieansätze können dabei entweder kurativ (kausal orientiert mit dem Ziel der Heilung) oder aber palliativ (symptomatisch orientiert zur Sicherung der Lebensqualität) gewählt werden. Zur kurativen Strategie zählen insbesondere die Operation mit Entfernung der Brust oder, falls möglich und gewünscht, brusterhaltend. Zusätzlich kann die sog. adjuvante Therapie hinzugezogen werden, dazu gehören Radiotherapie (therapeutische Bestrahlung), zytostatische Chemotherapie, antihormonelle Therapie und Einsatz von brustkrebsspezifischen Antikörpern wie Trastuzumab. Wie bereits erwähnt verbessert sich die Prognose, falls die Behandlung in einem frühen Stadium eingeleitet wird. Die Palliativmedizin ist laut WHO-Definition dagegen ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Angehörigen, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind. Dies geschieht durch Vorbeugung und Linderung des Leidens, durch frühzeitiges Erkennen, Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (World Health Organization 2013b). Dementsprechend individuell ist das Vorgehen, wobei durchaus Ansätze der kurativen Behandlung angewandt werden können, dann aber mit anderer Zielstellung. Die palliative Behandlung wird v.a. bei fortgeschrittenen bösartigen Tumoren und ausgedehnter Metastasierung eingeleitet; eine Heilung wird dann nicht mehr angestrebt.

1.3. Die Wechseljahresbeschwerden der Frau

Während der Wechseljahre suchen ca. 30 % der Frauen aufgrund einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität einen Arzt auf (Seifert-Klauss 2011). Welcher Art diese Beschwerden sind, wie sie zustande kommen und welche Möglichkeiten bei der Behandlung existieren, darüber gibt der folgenden Abschnitt eine Übersicht.

1.3.1. Pathogenese und Symptome

Das Klimakterium bzw. die „Wechseljahre“ der Frau sind die mehrere Jahre andauernde Übergangsphase von der Zeit der vollen Geschlechtsreife in die der hormonellen Ruhe der Eierstöcke, zumeist im Alter von 45 bis 55 Jahren (Teschner & Hinrichsen 2007). In diese Zeitspanne fällt auch die Menopause: die letzte Monatsblutung im Leben einer Frau, auf welche innerhalb eines Jahres keine weitere spontane Menstruation folgt. Als Perimenopause bezeichnet man die Zeit um die Menopause herum. Ihr voraus geht ein Zeitintervall mit bereits unregelmäßigen Blutungen, die Prämenopause, und nach ihr folgt, definitionsgemäß ein Jahr nach der Menopause, die Postmenopause (Breckwoldt 2008).

Im Verlaufe des Klimakteriums treten verschiedene hormonelle Veränderungen auf, welche zum Teil sehr lästige Erscheinungen mit sich bringen und so zur Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können. Die wohl bedeutungsvollste Umstellung findet im Bereich der Sexualhormone statt (Breckwoldt 2008; Seifert-Klauss 2011): Durch die zunehmende ovarielle Insuffizienz steigt gegenregulatorisch die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hypophyse während der Perimenopause stetig an. Das luteinisierende Hormon (LH) ist anfangs noch normwertig oder leicht erhöht. Auf diese Weise erfahren die Ovarien von der Hypophyse eine starke Stimulation, sodass es ihnen zunächst oftmals noch gelingt, die Östrogen-Konzentration im unteren Normbereich zu halten. Zur Postmenopause hin sinkt der Östrogenspiegel jedoch weiter ab, parallel steigt LH an. Es entwickelt sich auf diese Weise das Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus (Unterfunktion der Eierstöcke trotz überhöhter Stimulation durch FSH und LH). Nahezu alle somatischen und psychisch-vegetativen Symptome, die während der

Wechseljahre auftreten, sind auf dieses Östrogendefizit zurückzuführen. Man spricht deshalb auch vom Östrogenmangelsyndrom. Typische Beschwerden sind:

- Hitzewallungen („hot flashes“) und Schweißausbrüche in bis zu 80 % der Fälle gelten als Leitsymptome (Casper et al. 2014)
- Schlafstörungen in ca. 40 % der Fälle (Kravitz et al. 2003)
- Über die Jahre zunehmende vaginale Atrophie bzw. Trockenheit während der Postmenopause in bis zu 50 % der Fälle (Dennerstein et al. 2013), bedingt durch (Schleim-)Hautveränderungen und eventuell begleitet von Dyspareunie (Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs)
- Psychische Symptome wie depressive Verstimmung, Reizbarkeit und Angespanntheit, zusammen in ca. 20 bis 30 % der Fälle (Bromberger et al. 2001), zudem Aggressivität, Stimmungsschwankungen, emotionale Empfindsamkeit bzw. Verletzbarkeit
- Kognitive Störungen (Greendale et al. 2011)

Die Dauer der Wechseljahresbeschwerden variiert interindividuell sehr stark von wenigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren. Im Mittel enden sie ein bis zwei Jahre nach der Menopause, in selteneren Fällen (ca. 2 % der Frauen) können sie auch über Jahrzehnte anhalten (Seifert-Klauss 2011). Langfristige Störungen in der Postmenopause sind Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose, aber auch Demenz, Arthritis, Gewichtszunahme und Gleichgewichtsstörungen (Casper et al. 2014).

1.3.2. Therapie von Wechseljahresbeschwerden

Die Therapie von Wechseljahresbeschwerden stützt sich auf zwei Säulen: zum einen die symptomatische Therapie, deren Einsatz zur kurz- und mittelfristigen Linderung spezieller Beschwerden erfolgt (z.B. Schlafmittel bei Schlafstörungen), zum anderen die Kausaltherapie, bei welcher das ursächliche Defizit weiblicher Sexualhormone durch entsprechende Präparate auszugleichen versucht wird. Es handelt sich bei Letzterem um die Hormon(ersatz)therapie (kurz HT) und auch die Behandlung mit pflanzlichen Wirkstoffen, die sog. Phytotherapie, gehört dem Ansatz nach in diese Gruppe. Zusätzlich gelten eine bewusste Lebensführung und Ernährung als hilfreich.

Dazu zählen Verzicht auf Alkohol, Koffein und scharfe Gewürze, regelmäßige körperliche Aktivität, Einnahme von Vitamin E (Tocopherol), Akupunktur, Hydro- und Bewegungstherapie sowie Entspannungsverfahren (Seifert-Klauss 2011).

Bei der Hormon(ersatz)therapie handelt es sich um eine orale, parenterale oder transkutane Gabe natürlicher Östrogene (mikrogenisiertes Östradiol, Östradiolester, konjugierte Östrogene) in der Peri- und / oder Postmenopause. Da in diesen Lebensphasen der Frau die Sexualhormone physiologisch niedrig sind, werden die Hormone streng genommen nicht „ersetzt“, sondern vielmehr hinzugefügt. Der Begriff „Hormonersatztherapie“ ist demzufolge irreführend und sollte verlassen werden (Ludwig 2010). Zum Schutz vor einer Endometriumproliferation im Sinne einer glandulär-zystischen Hyperplasie werden zusammen mit den Östrogenen Gestagene entweder kontinuierlich oder sequenziell verabreicht (Breckwoldt 2008). Eine Östrogen-Monotherapie ist nur nach Entfernung des Uterus (Hysterektomie) angezeigt. Bei trotz guter Östrogenisierung weiter anhaltenden Beschwerden können darüber hinaus noch Androgenen (männliche Sexualhormone) addiert werden (Ludwig 2010). Mithilfe der HT sind auf diese Weise nahezu alle Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Leistungsminderung und sogar psychische Beeinträchtigungen gut behandelbar. Außerdem verlangsamen sich die atrophischen Veränderungen von Schleimhaut und Haut wie auch die osteoporotischen Prozesse, was den Patientinnen einen gewissen „Anti-Aging“-Effekt verspricht.

In der Phytotherapie kommen aus Pflanzen gewonnene Produkte, denen heilende Effekte zugesprochen werden, zum Einsatz. Einige der Pflanzenpräparate gegen klimakterische Beschwerden enthalten dabei Phytoöstrogene wie z.B. Isoflavone. Diese ähneln dem Östrogen, wie es auch im menschlichen Organismus vorkommt, sind jedoch rein pflanzlichen Ursprungs. Anwendung als Phytotherapeutika finden neben den Isoflavonen, die in Soja und Rotklee vorkommen, Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, kurz Cimicifuga) und Johanniskraut, wobei häufig mehrere der Wirkstoffe kombiniert werden. Pflanzliche Präparate sind gegenüber der HT weniger wirkungsvoll, sie gelten als nicht bis marginal wirksam (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010). Das Brustkrebsrisiko ist unter Phytotherapie nicht erhöht, Isoflavone werden diesbezüglich sogar als protektiver Faktor diskutiert (Obi et al. 2009). Der genaue Wirkmechanismus von Phytopräparaten sowie eventuelle Langzeitnebenwirkungen sind nicht geklärt.

1.4. Ziele und Hypothesen

Bei der Auswertung des Follow-ups der Hamburger Kontrollgruppe der MARIE-Studie wurden in dieser Arbeit zwei Schwerpunkte gesetzt. Zunächst das Inanspruchnahmeverhalten bezüglich der Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung in der erfassten Bevölkerungsgruppe. Dazu zählen das ärztliche Brustabtasten, die gynäkologische Untersuchung und die Mammographie. Eine mögliche Einflussnahme durch die Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozioökonomischen Schicht soll jeweils anhand von Indikatorvariablen (Bildungsniveau, berufliche Stellung) untersucht werden. Besonderes Interesse unter den Brustkrebsvorsorgeuntersuchungen gilt dem nationalen Mammographie-Screeningprogramm. Es wird überprüft, ob die in anderen Studien beschriebenen Einflussfaktoren auf die Teilnahme am Mammographie-Screening auch hier zutreffen. Dies betrifft den sozioökonomischen Status und die Beteiligung an anderen Maßnahmen der Früherkennung (Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung).

Der zweite Schwerpunkt liegt bei der Therapie von Wechseljahresbeschwerden. Hier gilt es darzustellen, wie und in welchem Umfang Hormon- und Phytopräparate durch die Frauen noch genutzt wurden und inwiefern seit der Erstbefragung eine Veränderung der Prävalenzen zu verzeichnen ist. Es ist anzunehmen, dass die Hormontherapie zum Zeitpunkt des Follow-ups seltener Anwendung fand als noch zu Zeiten der ersten MARIE-Studie, wobei es die Absetzgründe zu beachten gilt. Zudem soll ermittelt werden, welche Gruppen von Frauen Hormon- bzw. Phytopräparate einnahmen. Als mögliche Einflussfaktoren werden hierfür das Alter und der sozioökonomischer Status untersucht.

2. Materialien und Methoden

2.1. Datenerhebung

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Datenerhebung der ersten MARIE-Studie und des Follow-ups. Er wird klären, wie die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte, auf welche Weise die Daten erhoben und die Plausibilitätsprüfung durchgeführt wurden.

2.1.1. Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

Die Grundlage dieser Arbeit bilden die beiden Erhebungen MARIE1 und MARIE2 (siehe Einleitung).

Einschlusskriterien für die erste MARIE-Fall-Kontroll-Studie waren: weibliches Geschlecht, Alter zwischen 50 und 74 Jahren, Wohnsitz in einer der Regionen Hamburg oder RNK, Beherrschen der deutschen Sprache zum Verständnis der gestellten Fragen sowie die physische und mentale Befähigung, an einem Interview von etwa 90 Minuten teilzunehmen. Als Erhebungsinstrument diente ein Face-to-face-Interview, das von speziell geschulten Mitarbeitern durchgeführt wurde. Fälle waren definiert als Patientinnen mit einem im Zeitraum (bezogen auf das Studienzentrum Hamburg) 01.01.2001 bis 30.09.2005 erstmalig aufgetretenen, primären Mammakarzinom, das histologisch gesichert ist und invasiv oder in situ wächst. Aus dem Einwohnermelderegister wurden je Fall zufällig zwei gleichaltrige Kontrollen, also Frauen ohne Brustkrebs, gezogen und anschließend angeschrieben; von diesen nahmen 43 % an der Befragung dann auch teil. Auf diese Weise rekrutierten sich zunächst 3919 Frauen als Fälle und 7421 als Kontrollen (Flesch-Janys et al. 2008). Die nach Ausschlüssen resultierenden Studiengruppen beliefen sich auf 3813 Fälle sowie 7341 Kontrollen und im Studienzentrum Hamburg konnten letztendlich 4008 Kontrollpersonen einbezogen werden.

Wie in der Einleitung bereits geschildert, handelt es sich bei MARIE2 um die wiederholte Befragung der Kontrollgruppe der ersten MARIE-Studie. Betrachtet werden im Folgenden ausschließlich MARIE1-Studienteilnehmerinnen der

Hamburger Kontrollgruppe. Demzufolge hätten insgesamt 4008 Frauen an dem Follow-up teilnehmen können. Die erneute Befragung erfolgte mithilfe eines per Post zugesandten Brief-Paketes bestehend aus Anschreiben, MARIE-Bericht, Follow-up-Fragebogen mit Einwilligungserklärung und Rücksendeumschlag. Bei einer Adressänderung wurde versucht, über das Einwohnermeldeamt die neue Adresse in Erfahrung zu bringen. Im Falle eines Aufenthalts im Ausland konnte die Befragung nicht stattfinden. Nach Ablauf von drei Wochen wurde allen Frauen, welche sich nicht zurückmeldeten (sog. „Non-Responder“), ein Reminder zugesandt. Die Datenerhebung begann am 10.08.2011 mit der Aussendung der ersten Fragebögen. Alle nach dem 31.01.2012 eintreffenden Antworten wurden nicht mehr berücksichtigt. Alles in allem wurden 2375 ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt. Abbildung 2 – 1 fasst zusammen, wie sich die Studienteilnehmerinnen für den Follow-up rekrutierten.

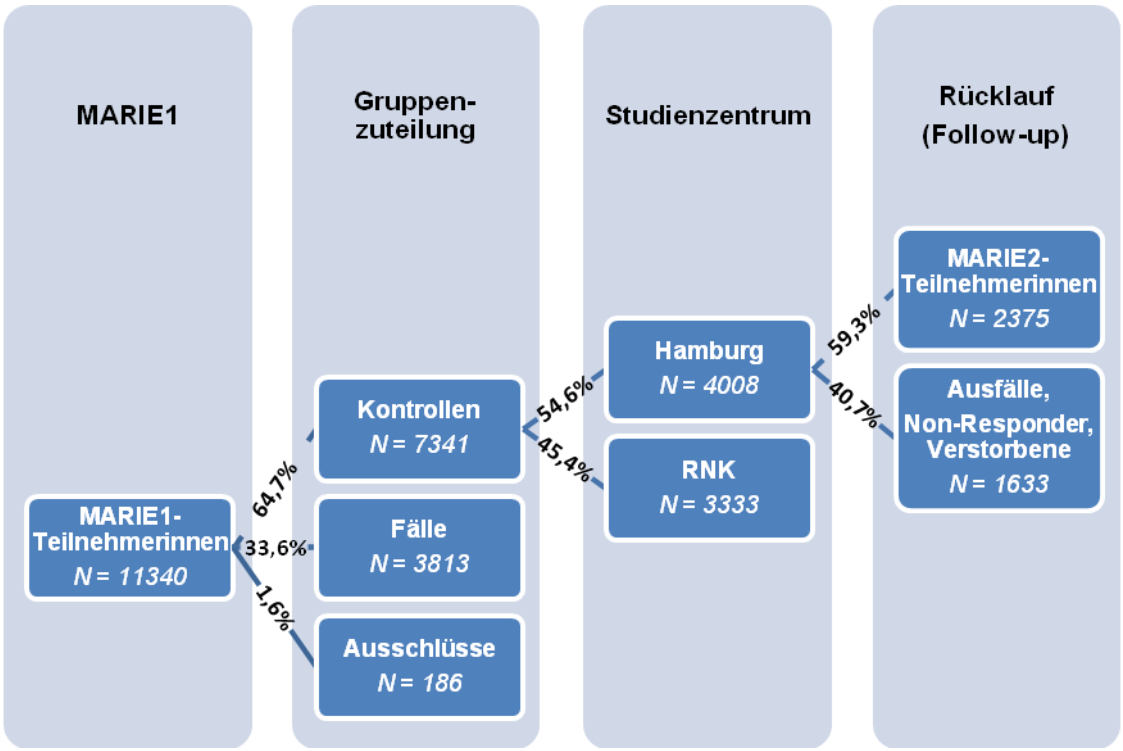

Abbildung 2 - 1: Rekrutierung der MARIE2-Studienteilnehmerinnen aus der ersten MARIE-Studie heraus

2.1.2. Erhebungsinstrument und Abgleich mit dem Hamburgischen Krebsregister

Als Erhebungsinstrument diente ein achtseitiger Fragebogen bestehend aus 22 Hauptfragen, welche zum Teil weitere Unterfragen enthielten. Die Fragen waren in verschiedene Komplexe eingepasst: Lebenssituation, (subjektiver) Gesundheitszustand, Vorsorge und Brustkrebs, Hormoneinnahme, pflanzliche Präparate, Ernährung und Lebensstil, Krankheiten und Medikamente sowie Tumorerkrankungen. Überwiegend wurde eine geschlossene Frageform gebraucht. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang zu finden.

Zusätzlich zur Erhebung durch den Fragebogen erfolgte ein Abgleich der Angaben mit dem Hamburgischen Krebsregister (HKR) bezüglich eventueller, neu aufgetretener Tumorerkrankungen. Dazu wurde Einsicht für alle teilnehmenden Frauen beim HKR erlangt. Wurde von den Befragten dabei eine Krebserkrankung nicht angegeben, welche im HKR jedoch verzeichnet ist, so wurde diese in den Datensatz aufgenommen. Auch im umgekehrten Fall, also bei einer von der Befragten angegebenen Krebserkrankung, welche dem HKR nicht vorlag, wurde diese als wahr angenommen.

Die datenschutzrechtlichen Belange und der Umgang mit den Daten wurden in Anschreiben und Einwilligungserklärung erläutert. Die Dateneingabe geschah zum überwiegenden Teil durch ein unabhängiges Unternehmen („Sociotrend GmbH“, Sitz in 69181 Leimen-Baden). Nur wenige, später eingetroffene Fragebögen wurden manuell im digitalisierten Datensatz nachgetragen.

Bei den zwischenzeitlich verstorbenen Frauen wurde über die Gesundheitsämter die jeweilige Todesursache anhand der Todesbescheinigung ermittelt. Auch hier erfolgte ein Abgleich mit dem HKR, um Krebstodesfälle zu identifizieren. Für eine Verstorbene konnte die Todesursache nicht auf diesem Wege ermittelt, sondern musste von den Angehörigen eingeholt werden.

2.2. Plausibilitätsprüfung und Definitionen

Teilweise ergaben sich bei der Prüfung und Auswertung der Daten implausible oder fehlende Angaben. An einigen Stellen wurden an solchen Auskünften Modifikationen vorgenommen, sodass sie trotzdem ausgewertet werden konnten. Jede dieser Änderungen erfolgte nur nach sorgfältiger Prüfung mit dem Ziel der Qualitätssicherung und ist im folgenden Abschnitt aufgeführt. Zusätzlich werden hier auch alle Annahmen und Festlegungen erläutert, welche bei den nachfolgenden Betrachtungen gelten sollen.

Immer dann, wenn eine der befragten Frauen bei einer Frage entweder keine oder eine uneindeutige Angabe gemacht bzw. die Antwortoption „weiß nicht“ ausgewählt hat und sich diese auch mithilfe der Plausibilitätsprüfung nicht eindeutig zu einer der Antwortoptionen zuordnen ließ, so ist diese Antwort in die Kategorie „keine Angabe“ eingegangen.

Um den Einfluss sozioökonomischer Faktoren darstellen zu können, dienten stellvertretend das Bildungsniveau und die berufliche Stellung als Indikatorvariablen. Beide sind nicht in der aktuellen Befragung, sondern bereits bei der ersten Befragung erhoben worden. Da jedoch anzunehmen ist, dass sie sich seitdem nicht oder nur geringfügig änderten, sollen die Angaben der Erstbefragung als weiterhin gültig angesehen werden.

Die Einteilung in die drei Kategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ erfolgte beim Bildungsniveau anhand der höchsten schulischen und weiterführenden Ausbildung. Die Kriterien dafür sind in Tabelle 2 – 2 wiedergegeben. Jede der befragten Frauen konnte einer dieser Gruppen zugeteilt werden, sodass die Kategorie „keine Angabe“ an dieser Stelle entfällt.

Tabelle 2 - 2: Zusammenfassung der Variablen „Bildungsniveau“ aus der höchsten schulischen und weiterführenden Ausbildung

Bildungsniveau	Höchste schulische Ausbildung	Höchste weiterführende Ausbildung
Niedrig	Kein Abschluss	
	Realschule / Hauptschule	Keine betriebliche Ausbildung
	Hauptschule	Betriebliche Ausbildung
Mittel	Realschule / polytechnische Oberschule	Betriebliche Ausbildung / Fachschule
	Fachhochschulreife	Betriebliche Ausbildung / Fachschule
Hoch	Abitur	Betriebliche Ausbildung / Fachschule
	Realschule / Fachhochschulreife	Fachhochschule
	Realschule / Abitur	Hochschule

In Bezug auf die berufliche Stellung wurde in MARIE1 zunächst ermittelt, welchem beruflichen Typus (Arbeiterin, Angestellte, Beamtin, Selbständige, Akademikerin, selbstständige Landwirtin) die Frauen bzw. bei verheirateten Nicht-Erwerbstätigen ihren Ehemännern zuzuordnen sind. Anschließend wurde für jeden dieser Typen detaillierter erfragt, in welcher Position (z.B. für die Angestellte: ausführend nach Anweisung, Tätigkeit nach Anweisung, selbstständige Leistung in verantwortlicher Tätigkeit, Führungsaufgaben mit Entscheidungsbefugnissen) sie tätig waren. Fasst man die individuellen Angaben zusammen, so konnten die Frauen in je eine der folgenden Kategorien beruflicher Tätigkeiten eingeordnet werden: niemals in bezahlter Beschäftigung, Arbeiterin, einfache, mittlere, hohe oder höchste berufliche Beschäftigung und keine Angabe einer Beschäftigung. Für die weiteren Betrachtungen sollen diese wiederum zur Variablen der beruflichen Stellung zusammengezogen werden (siehe Tabelle 2 – 3):

Tabelle 2 - 3: Zusammenfassung der Variablen „berufliche Stellung“ aus der (ehemaligen) Tätigkeit

Berufliche Stellung	Tätigkeit
Niedrig	Arbeiterin
	Einfache berufliche Beschäftigung
Mittel	Mittlere berufliche Beschäftigung
Hoch	Hohe berufliche Beschäftigung
	Höchste berufliche Beschäftigung
Keine Angabe	Niemals in bezahlter Beschäftigung
	Keine Angabe einer Beschäftigung

Im Fragebogen wurde an verschiedenen Stellen nach bestimmten Ereignissen und Verhaltensweisen „seit der Erstbefragung“, eventuell mit einer Datumsangabe, gefragt. Das betrifft im Einzelnen die Nutzung von gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen, die Hormon- und Phytotherapie sowie neu aufgetretene, tumoröse und nicht-tumoröse Erkrankungen. Wurde von den befragten Frauen hierbei zwar das Jahr, nicht aber der Monat angegeben, so wurde die Jahresmitte, also der Monat der Juni, angenommen. Während der Sichtung der Daten ergab sich teilweise das Problem, dass nicht sicher nachvollzogen werden konnte, ob der erfragte Zeitpunkt tatsächlich vor oder nach der Erstbefragung lag. Beispielsweise falls die letzte Vorsorgeuntersuchung für das gleiche Jahr angegeben wurde, in dem auch die MARIE1-Befragung stattfand. Aus diesem Grund soll ein Ereignis auch dann als „seit der Erstbefragung“ eingetreten betrachtet werden, falls es für die Befragte in einem näheren zeitlichen Zusammenhang zum MARIE1-Interview stand. Konkret heißt das, beides fand:

- im gleichen Jahr (betrifft die Früherkennungsmaßnahmen Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung und Mammographie sowie die Diagnosestellung einer chronischen Erkrankung) oder
- im gleichen Monat und Jahr (betrifft Einnahmen von Hormon- und Pflanzenpräparate sowie Krebsdiagnosen) statt.

Als Bezugspunkt für die Berechnung des Alters diente grundsätzlich der Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens. Ist dieser nicht angegeben worden, so wurde auf das Eingangsdatum des Rücksendeumschlags ausgewichen. Für den Altersvergleich zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen des Follow-ups wurde stattdessen das Alter zum Zeitpunkt der Zensierung am 31.01.2014 betrachtet.

Der Familienstand der Frauen ist in die beiden Gruppen „in Partnerschaft“ (verheiratet, Lebensgemeinschaft) und „ohne Lebenspartner“ (verwitwet, ledig, geschieden, getrennt lebend) unterteilt worden.

Aus der Körperlänge zu MARIE1 und dem Körpergewicht zu MARIE2 wurde der aktuelle Body-Mass-Index der Frauen errechnet:

$$BMI\ \left[\frac{kg}{m^2}\right] = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{Köperlänge^2\ [m^2]}$$

Die Einteilung in BMI-Klassen und Unterklassen wurde nach den Kriterien der World Health Organization (2012) vorgenommen (siehe Tabelle 2 – 4).

Tabelle 2 - 4: Einteilung der BMI-Klassen (World Health Organization 2012)

Untergewicht (< 18,5 kg/m^2)	Hochgradiges	< 16,0 kg/m^2
	Moderates	16,0 bis < 17,0 kg/m^2
	Geringfügiges	17,0 bis < 18,5 kg/m^2
Normalgewicht (18,5 bis < 25,0 kg/m^2)	Niedrig-normal	18,5 bis < 23,0 kg/m^2
	Hoch-normal	23,0 bis < 25,0 kg/m^2
Übergewicht (≥ 25,0 kg/m^2)	Präadipositas	25,0 bis < 30,0 kg/m^2
	Adipositas I	30,0 bis < 35,0 kg/m^2
	Adipositas II	35,0 bis < 40,0 kg/m^2
	Adipositas III	≥ 40 kg/m^2

Aus der körperlichen Aktivität in Alltag und Sport wurde die körperliche Gesamtaktivität abgeleitet und in die Kategorien „nicht“, „kaum“, „moderat“ und „sehr“ eingeteilt (siehe Tabelle 2 – 5).

Tabelle 2 - 5: Zusammenfassung der Variablen „körperliche Gesamtaktivität“ aus alltäglicher und sportlicher Aktivität (k.A. = keine Angabe)

		Sport im vergangenen Jahr				
		Gar nicht	< 1x pro Woche	1x pro Woche	> 1x pro Woche	k.A.
Körperliche Aktivität im Alltag	Gar nicht	Nicht	Nicht	Kaum	Moderat	Nicht
	Kaum	Nicht	Kaum	Moderat	Moderat	Kaum
	Moderat	Kaum	Moderat	Moderat	Sehr	Moderat
	Sehr	Moderat	Moderat	Sehr	Sehr	Sehr
	k.A.	Nicht	Kaum	Moderat	Sehr	k.A.

Bezüglich des Rauchstatus wurden die Frauen in die beiden Gruppen „Raucherinnen“ (aktuell regelmäßiger Nikotinkonsum) und Nicht-Raucherinnen (Nie- und Ex-Raucherinnen) unterteilt.

Alle Eigenangaben zum Gesundheitszustand, erfasst in den Antwortoptionen „ausgezeichnet“, „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“ und „schlecht“, werden übersichtshalber zusammengefasst zu „gut oder besser“ (enthält „ausgezeichnet“, „sehr gut“ und „gut“) sowie „weniger gut oder schlechter“ (enthält „weniger gut“ und „schlecht“).

Bei den seit der ersten MARIE-Studie neu aufgetretenen Krankheiten wurden die unter „sonstige Erkrankungen“ angeführten Leiden, wo möglich, für die Auswertung in die passende Erkrankungsgruppe eingeordnet (z.B. Herzklappendefekte in Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Apparates). Zusätzlich wurde die neue Gruppe der chronischen Lungenerkrankungen gebildet. Dazu zählen die beiden direkt im Fragebogen erfassten Diagnosen Asthma bronchiale und chronische Bronchitis, sowie andere von den Patientinnen unter dem Punkt „sonstige Erkrankungen“ selbst angegebene, chronische Lungenleiden wie beispielsweise COPD.

In Bezug auf den Alkoholkonsum wurde jeweils die Menge mit zugehörigem Zeitraum an konsumierten Wein / Sekt, Bier und Spirituosen erhoben. Zur Berechnung der täglich getrunkenen Menge reinen Alkohols wurden die folgenden Annahmen getroffen: Der Alkoholgehalt der Getränke sei für Wein / Sekt auf 11 Vol.%, für Bier auf 5 Vol.% und für Spirituosen auf 30 Vol.% festgelegt. Für die Zeiträume wird angenommen, ein Monat habe 30 und ein Jahr 365,25 Tage. Die spezifische Dichte von Ethanol sei 0,8 g/ml. Es gilt (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen 2010):

$$\text{Tägliche Alkoholmenge [g/d]} = \frac{\text{Volumen alkoholischen Getränks [ml]} \cdot \text{Vol.\%} \cdot \text{spezifische Dichte [g/ml]}}{100 \cdot \text{Zeitintevall [d]}}$$

Die anschließende Kategorisierung erfolgte anhand der von der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen festgelegten Grenzwerte in: abstinent (0 g/d), risikoarmer (> 0 bis 12 g/d), riskanter (> 12 bis 40 g/d), gefährlicher (> 40 bis 80 g/d) und Hochkonsum (> 80 g/d), wobei die beiden letzten Kategorien zusammengefasst wurden.

Der Konsum von Soja und Samen / Kernen wurde wie folgt zusammengefasst: „Nie“ bleibt gleichbedeutend; „weniger als 1-mal“ bis hin zu „2- bis 3-mal pro Monat“ werden zu „selten“; „1-mal“ bis hin zu „4- bis 6-mal pro Woche“ werden zu „häufig“; „1-mal“ sowie „mehr als 1-mal pro Tag“ werden zu „sehr häufig“.

Im Themenbereich Mammographie und Screening konnten bei der Plausibilitätsprüfung teilweise widersprüchliche Angaben gefunden werden. So verneinten beispielsweise 31 Frauen, dass eine Mammographie einschließlich Screening durchgeführt worden war, gaben jedoch an anderer Stelle an, am nationalen Mammographie-Screeningprogramm teilgenommen zu haben. Um trotzdem möglichst zutreffende Aussagen tätigen zu können, wird eine tatsächlich erfolgte Mammographie angenommen, wenn entweder eine Mammographie-Untersuchung bejaht oder zum einen die Teilnahme am Mammographie-Screening bejaht sowie zum anderen eine Mammographie-Untersuchung nicht verneint wurde.

Die Anwendung von Hormon- und Phytotherapie bei Wechseljahresbeschwerden fand im Fragebogen eine recht genaue Berücksichtigung. Die Fülle an erhobenen Informationen erlaubte es, sich ein ausgesprochen gutes Bild von der individuellen Einnahmesituation der Frauen zu machen. So konnten implausible Angaben leicht gefunden und dann größtenteils auch korrigiert werden. Beispielsweise stellte sich

bezüglich der Hormontherapie das namentlich genannte Medikament in 27 Fällen als kein Hormonpräparat heraus, sodass die Einnahme von Hormonen richtigerweise hätte verneint werden müssen. Auch der Typ des Präparates wurde anhand des Namens nochmals überprüft und, wo nötig, berichtigt. Da die Wirkung der Hormon- und Phytopräparaten nach Absetzen zunächst noch weiter anhält, wurde eine „laufende“ Behandlung mit diesen auch dann angenommen, wenn die Therapie bereits beendet ist, die letzte Einnahme aber weniger als sechs Monate zurück liegt.

2.3. Statistische Methodik

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgt in erster Linie deskriptiv. Es wird angegeben, wie hoch die absolute und relative (prozentuale) Anzahl der Frauen ist, welche die jeweilige Antwortoption wählten. Die prozentualen Angaben sind grundsätzlich auf eine Stelle hinter dem Komma, in den Abschnitten Diskussion und Zusammenfassung auf ganze Werte, gerundet. Dadurch kann die Summe der angegebenen Teilprozente an einigen Stellen ungleich 100 sein. Freitextfelder werden auf die jeweilig häufigste Antwort untersucht.

Zur Prüfung auf statistische signifikante Unterschiede bzw. Zusammenhänge werden der Chi^2-Test und die logistische Regressionsanalyse angewandt. Dabei wird ein Alphafehler von α = 5 % toleriert. Somit werden im Chi^2-Test p-Werte unterhalb dieses Signifikanzniveaus ($p < 0,05$) als statistisch signifikant angenommen. Kommt hingegen die logistische Regressionsanalyse zur Anwendung, so werden das unadjustierte Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI-95) angegeben. Hier liegt immer dann eine statistische Signifikanz vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall den Zahlenwert Eins nicht beinhaltet. Für beide statistischen Testverfahren werden Frauen, welche zu den Testvariablen keine Angabe machten, ausgeschlossen.

Für die gesamte statistische Auswertung wurde eine Software aus der SPSS-Reihe genutzt: PASW (Predictive Analysis Software) Statistics 18.

3. Ergebnisse

3.1. Teilnahme und Charakteristika des Studienkollektivs

Zwischen der MARIE1- und MARIE2-Befragung lag für die befragten Frauen ein Zeitraum von minimal fünf Jahren und sechs Monaten (5,5 Jahre) bis maximal acht Jahren und elf Monaten (8,9 Jahre); durchschnittlich waren es sieben Jahre und zwei Monate (Mittelwert MW = 7,2 Jahre; Median MD = 7,4 Jahre; Standardabweichung SD = 0,8 Jahre). Insgesamt hatte das Follow-up 2375 Teilnehmerinnen. Die Rücklaufquote lag unter den 3729 Frauen, die tatsächlich an der Erhebung hätten teilnehmen können, also ohne verstorbene und nicht kontaktierbare Personen, somit bei 63,7 % (siehe Tabelle 3 – 1).

Tabelle 3 - 1: Teilnahme am Follow-up („MARIE2“)

Status	**N**	***%***
Rücklauf ausgefüllter Fragebögen	2375	*59,3*
Nicht-Teilnahmen; davon	1633	*40,7*
– Non-Responder	1354	*33,8*
– Unbekannt verzogen, auf Reisen	120	*3,0*
– Verstorben	159	*4,0*
Gesamt	4008	*100,0*

Unter den 159 Todesfällen waren Krebsdiagnosen die häufigste Todesursache (siehe Tabelle 3 – 2): 75 der 159 (47,2 %) verstorbenen Frauen litten an Krebs. Mit sechs (3,8 %) Fällen war Brustkrebs das dritthäufigste Malignom hinter jenen des Thorax inkl. Atmungsorgane (N = 28; 17,6 %) und der Verdauungsorgane (N = 22; 13,8 %). Zweithäufigste Todesursache waren Krankheiten des Kreislaufsystems, woran 38 (23,9 %) Frauen verstarben. Sonstige Todesursachen wie Krankheiten des Verdauungstraktes, des Atmungssystems oder psychische Erkrankungen inkl.

demenzieller Leiden machten zusammen 22 (13,8 %) Todesfälle aus. Für die restlichen neun verstorbenen Frauen konnte keine Todesursache ermittelt werden.

Tabelle 3 - 2: Todesursachen bei den zwischenzeitlich verstorbenen Frauen

Todesursachen	**N**	***%***
Todesursache bekannt, davon	150	*94,3*
Krebsdiagnosen, lokalisiert in	75	*47,2*
– Thoraxraum inkl. Atmungsorgane	28	*17,6*
– Verdauungsorgane	22	*13,8*
– Brustdrüse	6	*3,8*
– Weibliche Genitalorgane	6	*3,8*
– Lymphatisches / blutbildendes / verwandtes Gewebe	5	*3,1*
– Sonstige Krebserkrankungen	8	*5,0*
Krankheiten des Kreislaufsystems	38	*23,9*
Krankheiten des Verdauungssystems	9	*5,7*
Psychiatrische und Verhaltensstörungen	7	*4,4*
Krankheiten des Atmungssystems	6	*3,8*
Sonstige Todesursachen	15	*9,4*
Todesursache unbekannt	9	*5,7*
Gesamt	159	*100*

Es folgt nun die Betrachtung der allgemeinen Charakteristika von den am Follow-up partizipierenden Frauen. Eine genauere Auflistung der entsprechenden Items ist in der Tabelle 3 – 3 enthalten.

Bei den MARIE2-Studienteilnehmerinnen handelte es sich um eine Gruppe von rund 70-jährigen Frauen; damit sind sie ein wenig jünger als die Nicht-Teilnehmerinnen (70,8 Jahre). Der überwiegende Teil der befragten Frauen ist in Rente (82,1 %) und befindet sich in einer Partnerschaft (61,6 %). Die sozioökonomische Stellung der Frauen im Follow-up war, verglichen mit den Nicht-Teilnehmerinnen, zumeist etwas höher: Einen niedrigen Bildungsstatus bzw. berufliche Stellung wiesen von den

teilnehmenden 45,3 % bzw. 25,1 %, von den nicht-teilnehmenden Frauen dagegen 55,4 % bzw. 33,0 % auf. Der BMI im MARIE2-Studienkollektiv lag durchschnittlich bei 25,4 kg/m^2 und der Anteil an Frauen mit Übergewicht war 42,6 %. Zum Zeitpunkt der Erstbefragung lag der Durchschnitts-BMI für die gleichen Frauen dagegen bei etwa 22,8 kg/m^2 und auch der Anteil übergewichtiger Frauen war mit 18,5 % deutlich niedriger (Nicht-Teilnehmerinnen: durchschnittlicher BMI = 23,3 kg/m^2; Übergewicht bei 25,8 %). Die körperliche Gesamtaktivität stellte sich in der Follow-up-Befragung als ausgesprochen gut dar – mehr als drei Viertel der Frauen waren körperlich moderat bis sehr aktiv. Zudem sank der Anteil der Raucherinnen seit der letzten Befragung deutlich: Zu MARIE1 waren von den MARIE2-Teilneherminnen 19,6 % Raucherinnen (Nicht-Teilnehmerinnen: 27,6 %), aktuell waren es nur noch 11,9 %. Für die meisten Studienteilnehmerinnen blieben die Ernährungsgewohnheiten seit der Erstbefragung subjektiv unverändert, einzig Fleisch- und Wurstprodukte wurden demnach zumeist weniger häufig gegessen (46,1 %). Der Alkoholkonsum der Studienteilnehmerinnen ist für die Mehrheit als risikoarm (57,6 %) einzuschätzen. Sojaprodukte wurden überwiegend gar nicht (63,3 %) und Samen / Kerne häufig (32,5 %) konsumiert. Etwa jede zweite Befragte nahm Nahrungsergänzungsmittel ein, Mineralstoffe waren dabei am häufigsten vertreten (43,2 %). Die Items des subjektiven Gesundheitszustands wurden ausnahmslos von mehr als der Hälfte der Frauen als gut oder besser empfunden – allein ihre allgemeine Gesundheit schätzten 82 % der Frauen als gut bis ausgezeichnet ein. Am besten schnitt die Lebensqualität ab (87 % gut bis ausgezeichnet), die größte Einschränkung fand sich dagegen bei der Schlafqualität (63 % gut bis sehr gut). Von mindestens einer seit der ersten Befragung neu aufgetretenen, chronischen Erkrankung berichtete etwa jede zweite Frau und jede Sechste gab sogar an, zwei oder mehr Neuerkrankungen erworben zu haben. Die beiden wichtigsten Diagnosegruppen waren Hypertonie (31 %) und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (15 %). Die Angaben zu den Medikamenteneinnahmen korrespondierten dazu: Blutverdünner, Schmerzmittel und Lipid- / Cholesterinsenker nahm je etwa ein Fünftel der Studienteilnehmerinnen ein. Bezüglich neu gestellter Krebsdiagnosen gaben 16 % der Frauen an, mindestens eine solche seit MARIE1 erhalten zu haben, und nur wenige Frauen (< 1 %) waren mehrmals davon betroffen gewesen. Sieht man von Hauttumoren ab, so war Brustkrebs die häufigste maligne Entartung; seit MARIE1 erkrankten 4 % der befragten Frauen daran.

Tabelle 3 - 3: Charakteristika des MARIE2-Studienkollektives

	MARIE2-Studienteilnehmerinnen (N = 2375)		Nicht-Teilnehmerinnen (N = 1633)	
	N	%	N	%
Alter am 31.01.2012:				
Mittelwert	70,0 Jahre		70,8 Jahre	
Standardabweichung	5,9 Jahre		6,3 Jahre	
< 70 Jahre	1074	*45,2*	683	*41,8*
≥ 70 Jahre	1301	*54,8*	950	*58,2*
Erwerbstätigkeit:				
Berentet	1951	*82,1*		
Erwerbstätig	350	*14,7*		
Niemals erwerbstätig	34	*1,4*		
Keine Angabe	40	*1,7*		
Familienstand:				
Aktuelle Erhebung (MARIE2)				
In Partnerschaft	1464	*61,6*		
Ohne Lebenspartner	881	*37,1*		
Keine Angabe	30	*1,3*		
MARIE1				
In Partnerschaft	1540	*64,8*	952	*58,3*
Ohne Lebenspartner	834	*35,1*	681	*41,7*
Keine Angabe	1	*< 0,1*	0	*0,0*
Bildungsstatus:				
Niedrig	1075	*45,3*	905	*55,4*
Mittel	865	*36,4*	477	*29,2*
Hoch	435	*18,3*	251	*15,4*
Keine Angabe	0	*0,0*	0	*0,0*
Berufliche Stellung				
Niedrig	595	*25,1*	539	*33,0*
Mittel	1053	*44,3*	651	*39,9*
Hoch	718	*30,2*	436	*26,7*
Keine Angabe	9	*0,4*	7	*0,4*
Body-Mass-Index:				
Aktuelle Erhebung (MARIE2)				
Mittelwert	25,4 kg/m^2			
Standardabweichung	4,4 kg/m^2			
Untergewicht	50	*2,1*		
Normalgewicht	1101	*46,4*		
Übergewicht	1012	*42,6*		
Keine Angabe	212	*8,9*		
MARIE1				
Mittelwert	22,8 kg/m^2		23,3 kg/m^2	
Standardabweichung	3,1 kg/m^2		3,5 kg/m^2	
Untergewicht	82	*3,5*	71	*4,3*
Normalgewicht	1852	*78,0*	1138	*69,7*
Übergewicht	440	*18,5*	422	*25,8*
Keine Angabe	1	*< 0,1*	2	*0,1*

Fortsetzung Tabelle 3 – 3

Körperliche Gesamtaktivität:				
Nicht aktiv	197	*8,3*		
Kaum aktiv	355	*14,9*		
Moderat aktiv	770	*32,4*		
Sehr aktiv	1039	*43,7*		
Keine Angabe	14	*0,6*		
Rauchstatus:				
Aktuelle Erhebung (MARIE2)				
Raucherinnen	282	*11,9*		
Nicht-Raucherinnen	2037	*85,8*		
Keine Angabe	56	*2,4*		
MARIE1				
Raucherinnen	466	*19,6*	450	*27,6*
Nicht-Raucherinnen	1909	*80,4*	1181	*72,3*
Keine Angabe	0	*0,0*	2	*0,1*
Essen insgesamt				
Mehr	60	*2,5*		
Unverändert	1361	*57,3*		
Weniger	564	*23,7*		
Keine Angabe	390	*16,4*		
Obst, Gemüse				
Mehr	887	*37,3*		
Unverändert	1267	*53,3*		
Weniger	70	*2,9*		
Gar nicht	2	*0,1*		
Keine Angabe	149	*6,3*		
Vollkorn				
Mehr	690	*29,1*		
Unverändert	1354	*57,0*		
Weniger	122	*5,1*		
Gar nicht	24	*1,0*		
Keine Angabe	185	*7,8*		
Fleisch, Wurst				
Mehr	32	*1,3*		
Unverändert	943	*39,7*		
Weniger	1096	*46,1*		
Gar nicht	102	*4,3*		
Keine Angabe	202	*8,5*		
Milchprodukte				
Mehr	415	*17,5*		
Unverändert	1472	*62,0*		
Weniger	254	*10,7*		
Gar nicht	33	*1,4*		
Keine Angabe	201	*8,5*		
Fisch				
Mehr	739	*31,1*		
Unverändert	1247	*52,5*		
Weniger	147	*6,2*		
Gar nicht	69	*2,9*		
Keine Angabe	173	*7,3*		

Fortsetzung Tabelle 3 – 3

Alkoholkonsum:		
Abstinent	498	*21,0*
Risikoarm	1368	*57,6*
Riskant	433	*18,2*
Gefährlicher und Hochkonsum	68	*2,9*
Keine Angabe	8	*0,3*
Verzehr von Sojaprodukten		
Sehr häufig	56	*2,4*
Häufig	154	*6,5*
Selten	415	*17,5*
Nie	1503	*63,3*
Keine Angabe	247	*10,4*
Verzehr von Samen, Kerne		
Sehr häufig	364	*15,3*
Häufig	772	*32,5*
Selten	600	*25,3*
Nie	444	*18,7*
Keine Angabe	195	*8,2*
Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln		
Nutzerinnen insgesamt	1213	*51,1*
Mineralstoffe	1025	*43,2*
Vitamin D	433	*18,2*
Multivitamine	257	*10,8*
Andere Vitamine	267	*11,2*
Allgemeine Gesundheit:		
Gut bis ausgezeichnet	1940	*81,7*
Weniger gut bis schlecht	379	*16,0*
Keine Angabe	56	*2,4*
Lebensqualität:		
Gut bis ausgezeichnet	2063	*86,9*
Weniger gut bis schlecht	234	*9,9*
Keine Angabe	78	*3,3*
Schlafqualität:		
Gut bis ausgezeichnet	1496	*63,0*
Weniger gut bis schlecht	834	*35,1*
Keine Angabe	45	*1,9*
Gedächtnisleistung:		
Gut bis ausgezeichnet	2019	*85,0*
Weniger gut bis schlecht	305	*12,8*
Keine Angabe	51	*2,1*
Körperliche Fitness:		
Gut bis ausgezeichnet	1680	*70,7*
Weniger gut bis schlecht	636	*26,8*
Keine Angabe	59	*2,5*
Zahnstatus:		
Gut bis ausgezeichnet	2018	*85,0*
Weniger gut bis schlecht	303	*12,8*
Keine Angabe	54	*2,3*

Fortsetzung Tabelle 3 – 3

Neuerkrankungen (außer Krebs) seit MARIE1:			
Anzahl neuer chronischer Erkrankungen			
Keine		1177	*49,6*
Eine		804	*33,9*
Zwei und mehr		394	*16,6*
Diagnosengruppen			
Bluthochdruck		743	*31,3*
Herz-Kreislauf-Erkrankung		347	*14,6*
Osteoporose		279	*11,7*
Chronische Lungenkrankheit		162	*6,8*
Depression		154	*6,5*
Diabetes mellitus		140	*5,9*
Schlaganfall		61	*2,6*
Medikamenteneinnahmen seit MARIE1:			
Schmerzmittel		542	*22,8*
Blutverdünner		540	*22,7*
Lipid-, Cholesterinsenker		521	*21,9*
Schlaf-, Beruhigungsmittel		249	*10,5*
Antidepressiva		141	*5,9*
Krebserkrankung seit MARIE1:			
Anzahl neuer Krebserkrankungen			
Keine		1991	*83,8*
Eine		365	*15,4*
Zwei und mehr		19	*0,8*
Lokalisation			
C00-14	Mund, Rachen	6	*0,3*
C15-26	Verdauungsorgane	44	*1,9*
C30-39	Atmungsorgane, intrathorakale Lok.	13	*0,6*
C40-41	Knochen, Gelenkknorpel	0	*0,0*
C43-44	Hauttumoren inkl. Basaliom	127	*5,4*
C45-49	Mesothel, Weichteile	4	*0,2*
C50	Brustdrüse	93	*3,9*
C51-58	weibliches Genitale	59	*2,5*
C64-68	Harnorgane	17	*0,7*
C69-72	Zentrales Nervensystem	4	*0,2*
C73-75	Endokrine Organe	11	*0,5*
C76-80	sekundäre, nicht näher bezeichnete Lokalisation	4	*0,2*
C81-96	lymphatisches, blutbildendes u.ä. Gewebe	23	*1,0*
C97	Primärtumoren mehrerer Lokalisationen	4	*0,2*

3.2. Anwendung von Maßnahmen der Brustkrebsfrüherkennung

Mindestens einmal seit der Erstbefragung ließen sich 1904 (80,2 %) der befragten Frauen die Brust durch einen Arzt abtasten. Die Anzahl der individuell erhaltenen Untersuchungen lag zwischen eins bis 40 (MW = 4,08; MD = 3,00; SD = 3,64). Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Bildungsschicht wirkte insofern ein, als dass Frauen mittleren Bildungsniveaus signifikant etwas häufiger eine Brustuntersuchung durchführen ließen, als Frauen niedrigen Bildungsstandes (OR = 1,34; CI-95 [1,04; 1,73]). Die berufliche Stellung hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss. Eine oder mehrere gynäkologische Untersuchungen nahmen seit MARIE1 1918 (80,4 %) Studienteilnehmerinnen in Anspruch, die individuelle Anzahl lag zwischen eins und 40 (MW = 4,08; MD = 3,00; SD = 3,62). Ähnlich wie oben ergab sich nur zwischen den Frauen mit mittlerem und jenen mit niedrigem Bildungsniveau ein statistisch signifikanter Unterschied in der Inanspruchnahme gynäkologischer Untersuchungen (OR = 1,39; CI-95 [1,08;1,80]); die berufliche Stellung hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss. Die zu den klinischen Brustkrebsvorsorgeuntersuchungen zugehörigen Tabellen 7 – 1 bis 7 – 4 sind im Anhang zu finden.

Seit der ersten MARIE-Studie ließen 1811 (78,3 %) befragte Frauen mindestens ein und 496 (20,9 %) kein Mammogramm erstellen. Die restlichen 68 (2,9 %) Angaben waren nicht zuordbar (keine Angabe / weiß nicht). Die Anzahl der Untersuchungen war minimal eins bis maximal 30 (MW = 2,5; MD = 2; SD = 2,26). In der MARIE1-Erhebung gaben seinerzeit 3677 aller 4008 (91,7 %) Kontrollpersonen an, eine Mammographie sei jemals durchgeführt worden. Davon gehörten 1454 Frauen zu der Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen von MARIE2 (N = 1633), das entspricht einem Anteil von 89,0 %. Unter den aktuellen Studienteilnehmerinnen lag die Zahl der Frauen, die jemals eine Mammographie-Untersuchung erhalten hatten, zu MARIE1 bei 2223 (93,6 %) und stieg bis zum Zeitpunkt des Follow-ups auf 2283 (96,1 %). Im Chi^2-Test war diese Zunahme statistisch signifikant ($p < 0,001$). Anders als bei den klinischen Früherkennungsmaßnahmen zeigte sich hierbei eine stufenweise Verteilung im Vergleich der Bildungsgruppen. Einzig der Unterschied von Frauen niedriger zu hoher Bildung war statistisch signifikant (siehe Tabelle 3 – 4).

Tabelle 3 - 4: Inanspruchnahme der Mammographie in Abhängigkeit vom Bildungsstatus der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Mammographie seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	246 *(22,9 %)*	789 *(73,4 %)*	40 *(3,7 %)*	1075 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	176 *(20,3 %)*	667 *(77,1 %)*	22 *(2,5 %)*	865 *(100 %)*	1,18	[0,95;1,47]
	Hoch	74 *(17,0 %)*	355 *(81,6 %)*	6 *(1,4 %)*	435 *(100 %)*	1,50	[1,12;2,00]
Gesamt		496 *(20,9 %)*	1811 *(76,3 %)*	68 *(2,9 %)*	2375 *(100 %)*		

Bezüglich der beruflichen Stellung zeigte sich ebenfalls eine stufenweise Verteilung, hier jeweils mit statistischer Signifikanz (siehe Tabelle 3 – 5).

Tabelle 3 - 5: Inanspruchnahme der Mammographie in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Mammographie seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	157 *(26,4 %)*	407 *(68,4 %)*	31 *(5,2 %)*	595 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	210 *(19,9 %)*	809 *(76,8 %)*	34 *(3,2 %)*	1053 *(100 %)*	1,49	[1,17;1,89]
	Hoch	146 *(20,3 %)*	553 *(77,0 %)*	19 *(2,6 %)*	718 *(100 %)*	1,46	[1,13;1,89]
	k.A.	1 *(11,1 %)*	7 *(77,8 %)*	1 *(11,1 %)*	9 *(100 %)*		
Gesamt		496 *(20,9 %)*	1811 *(76,3 %)*	68 *(2,9 %)*	2375 *(100 %)*		

Eine Einladung zum Mammographie-Screening erhielten 1397 (58,8 %) der Frauen aus dem gesamten Studienkollektiv und 1048 (44,1 %) nahmen daran teil (siehe

Anhang, Tabelle 7 – 5). Jedoch beschränkt sich die Zielgruppe des Mammographie-Screenings auf Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren. Die folgenden Betrachtungen konzentrieren sich aus diesem Grund auf eine Untergruppe von 1142 Frauen (entspricht 48 % aller Studienteilnehmerinnen), im Alter von (minimal) 56 bis 69 Jahren, weil nur sie seit Einführung des Mammographie-Screenings in Hamburg durchgehend der Zielgruppe angehörten. Von diesen Frauen erhielten 1023 (89,6 %) seit der Erstbefragung eine Mammographie innner- und / oder außerhalb des Screeningprogramms. Weiterhin hatten von ihnen 1071 (93,8 %) eine Einladung zum Screening erhalten und 762 (66,7 %) an diesem teilgenommen (siehe Tabelle 3 – 6).

Tabelle 3 - 6: Mammographie-Screening – Teilnahme in Abhängigkeit von Einladung bei den untersiebzigjährigen Frauen (k.A. = keine Angabe)

		Teilnahme erfolgt			**Gesamt**
		Nein	Ja	k.A.	
Einladung erhalten	Nein	31 *(73,8 %)*	6 *(14,3 %)*	5 *(11,9 %)*	42 *(100 %)*
	Ja	309 *(28,9 %)*	751 *(70,1 %)*	11 *(1,0 %)*	1071 *(100 %)*
	k.A.	10 *(34,5 %)*	5 *(17,2 %)*	14 *(48,3 %)*	29 *(100 %)*
Gesamt		350 *(30,6 %)*	762 *(66,7 %)*	30 *(2,6 %)*	1142 *(100 %)*

Die befragten Frauen nahmen signifikant häufiger am Screening teil, je niedriger ihr Bildungsstatus war (siehe Tabelle 3 – 7). Ähnliches galt auch für die berufliche Stellung, hier war jedoch lediglich der Unterschied zwischen niedrigem und hohem Niveau statistisch signifikant (siehe Tabelle 3 – 8).

Tabelle 3 - 7: Teilnahme am Mammographie-Screening in Abhängigkeit vom Bildungsstatus bei den untersiebzigjährigen Frauen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Teilnahme am Mammographie-Screening			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	97 *(21,3 %)*	341 *(74,8 %)*	18 *(3,9 %)*	*456* *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	134 *(31,4 %)*	287 *(67,2 %)*	6 *(1,4 %)*	427 *(100 %)*	0,61	[0,45;0,83]
	Hoch	119 *(45,9 %)*	134 *(51,7 %)*	6 *(2,3 %)*	259 *(100 %)*	0,32	[0,23;0,45]
Gesamt		350 *(30,6 %)*	762 *(66,7 %)*	30 *(2,6 %)*	1142 *(100 %)*		

Tabelle 3 - 8: Teilnahme am Mammographie-Screening in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung bei den untersiebzigjährigen Frauen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Teilnahme am Mammographie-Screening			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	49 *(22,1 %)*	164 *(73,9 %)*	9 *(4,1 %)*	222 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	144 *(28,1 %)*	361 *(70,4 %)*	8 *(1,6 %)*	513 *(100 %)*	0,75	[0,52;1,09]
	Hoch	156 *(38,9 %)*	233 *(58,1 %)*	12 *(3,0 %)*	401 *(100 %)*	0,45	[0,31;0,65]
	k.A.	1 *(16,7 %)*	4 *(66,7 %)*	1 *(16,7 %)*	6 *(100 %)*		
Gesamt		350 *(30,6 %)*	762 *(66,7 %)*	30 *(2,6 %)*	1142 *(100 %)*		

Die Abbildungen 3 – 1 / 2 fassen die Nutzung der Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von den sozioökonomischen Faktoren nochmals zusammen.

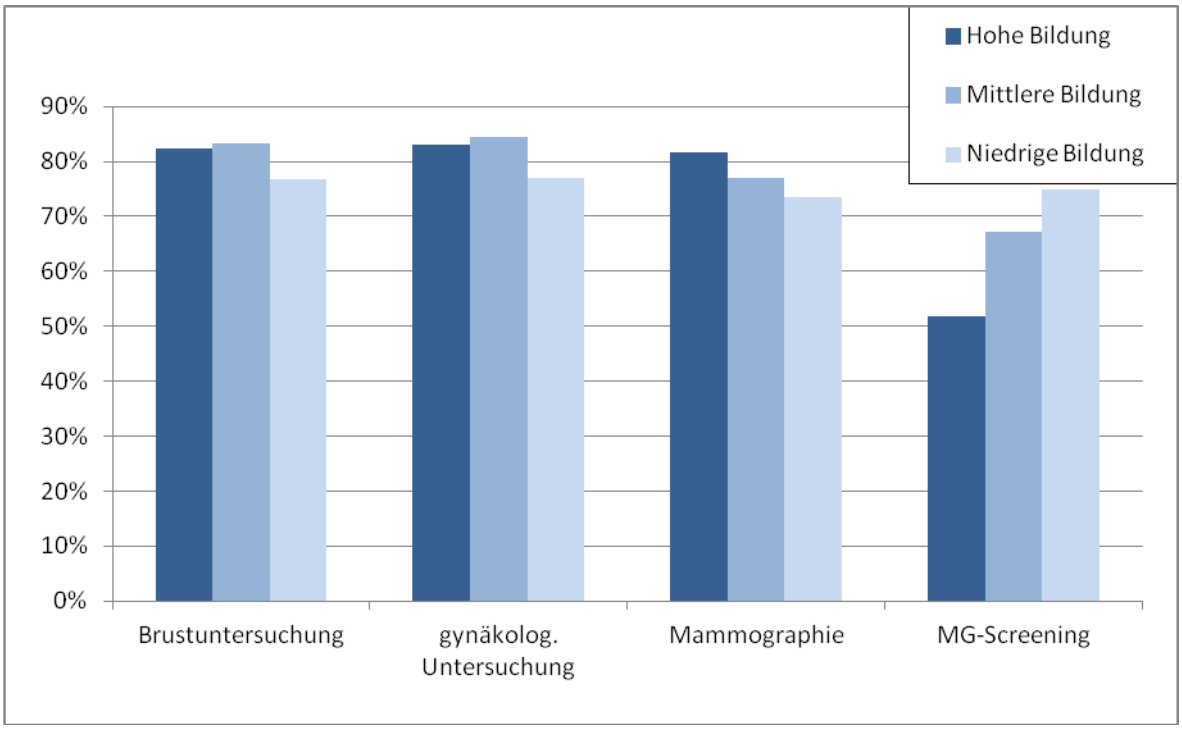

Abbildung 3 - 1: Brustkrebsfrüherkennung unterteilt nach Bildungsstatus
(MG-Screening = Mammographie-Screening, hier nur untersiebzigjährige Frauen betrachtet)

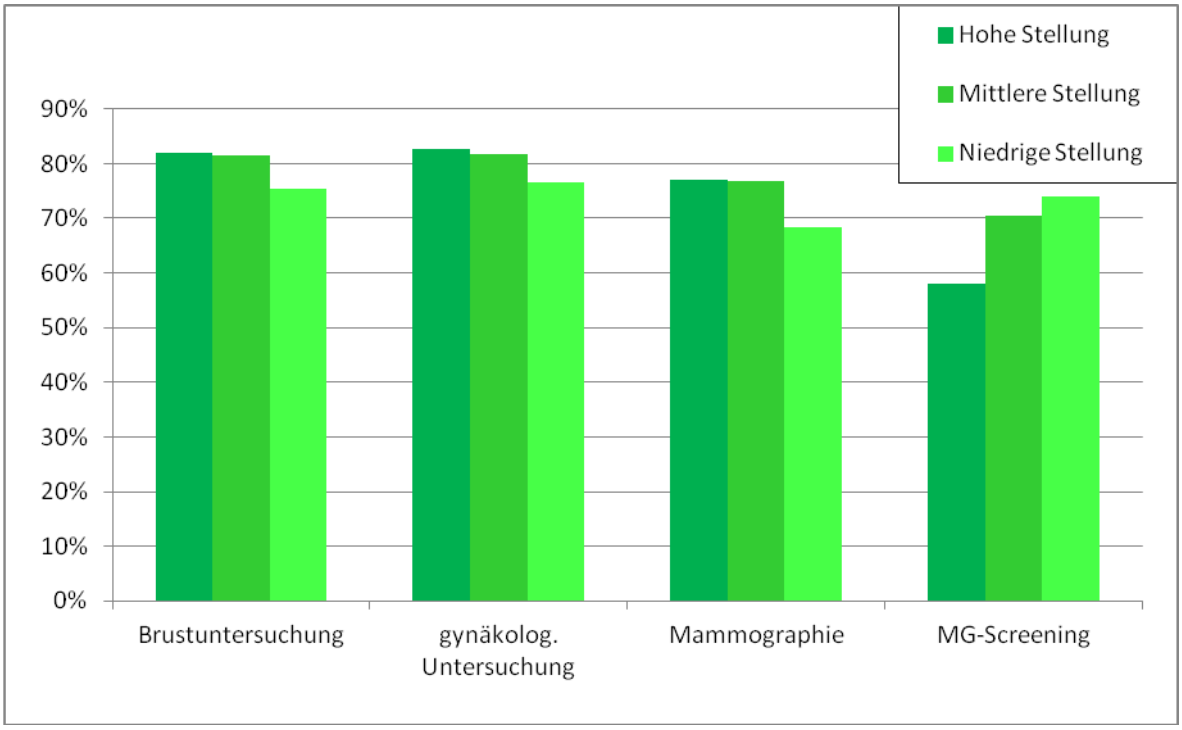

Abbildung 3 - 2: Brustkrebsfrüherkennung unterteilt nach beruflicher Stellung
(MG-Screening = Mammographie-Screening, hier nur untersiebzigjährige Frauen betrachtet)

Unabhängig davon, ob jeweils statistisch signifikante Unterschiede gefunden wurden, sind in den beiden Diagrammen zwei Trends deutlich erkennbar: Zunächst steigt mit einer zunehmend hohen sozioökonomische Stellung die Mammographie-Prävalenz ebenfalls an, gleichzeitig jedoch verringert sich die Teilnahme am Screening. Zudem nutzten Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status die klinischen Untersuchungen zur Brustkrebsfrüherkennung (Brustabtasten und gynäkologische Untersuchung) seltener als jene mit mittlerem oder hohem Status. Vergleicht man weiterhin diejenigen untersiebzigjährigen Studienteilnehmerinnen, die eine ärztliche Brust- und / oder gynäkologische Untersuchung durchführen ließen, mit denen, die darauf verzichteten, so ist festzustellen, dass sie auch am nationalen Mammographie-Screeningprogramm häufiger teilnahmen (siehe Tabelle 3 – 9). Dieser Unterschied erwies sich im Chi^2-Test als statistisch signifikant (p = 0,004).

Tabelle 3 - 9: Teilnahme am Mammographie-Screening in Abhängigkeit von der Inanspruchnahme anderer Maßnahmen der Brustkrebsfrüherkennung bei den untersiebzigjährigen Frauen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Teilnahme am Mammographie-Screening			**Gesamt**
		Nein	Ja	k.A.	
Brust- / gynäkolog. Untersuchung erfolgt	Nein	44 *(44,9 %)*	53 *(54,1 %)*	1 *(1,0 %)*	98 *(100 %)*
	Ja	302 *(30,4 %)*	671 *(67,6 %)*	19 *(1,9 %)*	992 *(100 %)*
	k.A.	4 *(7,7 %)*	38 *(73,1 %)*	10 *(19,2 %)*	52 *(100 %)*
Gesamt		350 *(30,6 %)*	762 *(66,7 %)*	30 *(2,6 %)*	1142 *(100 %)*

3.3. Anwendung von Hormon- und Phytotherapie

Hormonpräparate wurden seit MARIE1 von 499 (21,0 %) der am Follow-up teilnehmenden Frauen eingenommen. Die Einnahmedauer war zumeist länger als fünf Jahre und damit langfristig (siehe Tabelle 3 – 10).

Tabelle 3 - 10: Einnahmen und Einnahmedauer von Hormonpräparaten seit der Erstbefragung

Einnahme von Hormonpräparaten seit MARIE1	**Dauer**	**N**	***% von Gesamt***	***% der Einnahmen***
Ja	< 1 Jahr	15	*0,6*	*3,0*
	1 bis 5 Jahre	143	*6,0*	*28,7*
	> 5 Jahre	306	*12,9*	*61,3*
	Keine Angabe	35	*1,5*	*7,0*
	Gesamt	**499**	***21,0***	***100,0***
Nein		**1872**	***78,8***	
Keine Angabe		**4**	***0,2***	
Gesamt		**2375**	***100,0***	

Von den 499 Frauen, die die HT in den vergangenen Jahren nutzten, nahmen zum Erhebungszeitpunkt 254 (50,9 %) Frauen das Präparat noch gegenwärtig ein, 241 (48,3 %) hatten es bereits abgesetzt und vier (0,8 %) machten dazu keine Angabe. Als „laufend“ definierte Einnahmen innerhalb der letzten sechs Monate fanden sich bei 266 (11,2 %) der 2375 befragten Frauen. Zum Zeitpunkt der Erstbefragung waren es dagegen 1461 der damals 4008 (36,5 %) Studienteilnehmerinnen, verteilt auf die Teilnehmerinnen (936 von 2375; 39,4 %) und Nicht-Teilnehmerinnen (525 von 1633; 32,1 %) des jetzigen Follow-ups. Diese Abnahme in der Nutzung der HT ist innerhalb des aktuellen Studienkollektives anhand des Chi^2-Tests ($p < 0,001$) als statistisch signifikant zu bewerten. Weiterhin haben seit der ersten Erhebung 13 (0,5 %) Frauen eine HT neu begonnen, 251 (10,6 %) sie weitergeführt und 680 (28,6 %) beendeten sie (siehe Tabelle 3 – 11).

Tabelle 3 - 11:Einnahmen von Hormonpräparaten innerhalb der letzten sechs Monate zu den Zeitpunkten der ersten Erhebung (MARIE1) und des Follow-ups (MARIE2)
(k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		MARIE2			Gesamt
		Nein	Ja	k.A.	
MARIE1	Nein	1408 *(98,9 %)*	13 *(0,9 %)*	3 *(0,2 %)*	1424 *(100 %)*
	Ja	680 *(72,6 %)*	251 *(26,8 %)*	5 *(0,5 %)*	936 *(100 %)*
	k.A.	13 *(86,7 %)*	2 *(13,3 %)*	0 *(0,0 %)*	15 *(100 %)*
Gesamt		2101 *(88,5 %)*	266 *(11,2 %)*	8 *(0,3 %)*	2375 *(100 %)*

Der Einfluss des Alters auf die Behandlung mittels HT wird in Tabelle 3 – 12 wiedergegeben. Zwar ist nur der Unterschied zwischen Frauen in den Altersgruppen „bis 65 Jahren“ und „über 75 Jahren“ als signifikanter zu bezeichnen, trotzdem ist mit zunehmendem Alter deutlich ein Trend weg von der HT erkennbar.

Tabelle 3 - 12: Hormoneinnahmen innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit von der Altersklasse
(k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Hormoneinnahme			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Alter in Jahren	≤ 65	525 *(85,9 %)*	83 *(13,6 %)*	3 *(0,5 %)*	611 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	> 65 bis 70	583 *(86,6 %)*	89 *(13,2 %)*	1 *(0,1 %)*	673 *(100 %)*	0,98	[0,71;1,37]
	> 70 bis 75	631 *(89,6 %)*	70 *(9,9 %)*	3 *(0,4 %)*	704 *(100 %)*	0,72	[0,51;1,01]
	> 75	362 *(93,5 %)*	24 *(6,2 %)*	1 *(0,3 %)*	387 *(100 %)*	0,43	[0,27;0,69]
Gesamt		2101 *(88,5 %)*	266 *(11,2 %)*	8 *(0,3 %)*	2375 *(100 %)*		

Weder Bildungsstatus noch berufliche Stellung hatten einen nennenswerten Einfluss auf die Nutzung von Hormonpräparaten (siehe Tabellen 3 – 13 / 14).

Tabelle 3 - 13: Hormoneinnahmen innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit vom Bildungsstatus der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Hormoneinnahme			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	956 *(88,9 %)*	114 *(10,6 %)*	5 *(0,5 %)*	1075 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	768 *(88,8 %)*	95 *(11,0 %)*	2 *(0,2 %)*	865 *(100 %)*	0,99	[0,74;1,32]
	Hoch	377 *(86,7 %)*	57 *(13,1 %)*	1 *(0,2 %)*	435 *(100 %)*	1,18	[0,83;1,66]
Gesamt		2101 *(88,5 %)*	266 *(11,2 %)*	8 *(0,3 %)*	2375 *(100 %)*		

Tabelle 3 - 14: Hormoneinnahmen innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Hormoneinnahme			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	534 *(89,7 %)*	59 *(9,9 %)*	2 *(0,3 %)*	595 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	938 *(89,1 %)*	113 *(10,7*	2 *(0,2 %)*	1053 *(100 %)*	1,09	[0,78;1,52]
	Hoch	623 *(86,8 %)*	91 *(12,7 %)*	4 *(0,6 %)*	718 *(100 %)*	1,32	[0,93;1,87]
	k.A.	6 *(66,7 %)*	3 *(33,3 %)*	0 *(0,0 %)*	9 *(100 %)*		
Gesamt		2101 *(88,5 %)*	266 *(11,2 %)*	8 *(0,3 %)*	2375 *(100 %)*		

Der zuletzt eingenommene HT-Typ (siehe Tabelle 3 – 15) war zumeist ein Kombinationspräparat, gefolgt von Östrogen-Mono- und sonstigen Präparaten (Tibolon, Gestagen-Monopräparat, nicht näher ermittelbares Präparat).

Tabelle 3 - 15: Hormonpräparat-Typen unter den seit der Erstbefragung mittels HT behandelten Studienteilnehmerinnen

Hormonpräparat-Typ	N	*% von Gesamt*	*% der Einnahmen*
Kombinationspräparat	223	*9,4*	*44,7*
Östrogen-Monopräparat	142	*6,0*	*28,5*
Sonstige Präparate	20	*0,8*	*4,0*
Keine Angabe	114	*4,8*	*22,8*
Einnahmen insgesamt	**499**	***21,0***	***100***

Den Frauen mit beendeter HT war es freigestellt, einen oder mehrere Absetzgründe aus einer Liste auszuwählen oder selbst einen als „sonstigen“ Grund zu ergänzen. Dabei überwogen insbesondere Bedenken wegen der Nebenwirkungen (bei 38,2 % der 241 abgesetzten HT angegeben) und Altersgründe (37,8 %). Ebenfalls häufig wurden ärztliches Abraten (26,6 %) und Ausbleiben der Beschwerden (20,3 %) als Absetzgrund angeführt. Seltener wurde Hyster- oder Ovarektomie (9,1 %) und Unverträglichkeit der HT (1,7 %) angegeben. Die von den Frauen selbst angegebenen, sonstigen Gründe bildeten eine sehr heterogene Gruppe, am häufigsten genannt war eine inzwischen eingetretene Brustkrebserkrankung (5,8 %). Für eine genauere Auflistung der Absetzgründe bei beendeter HT: Abbildung 3 – 3 und Tabelle 3 – 16.

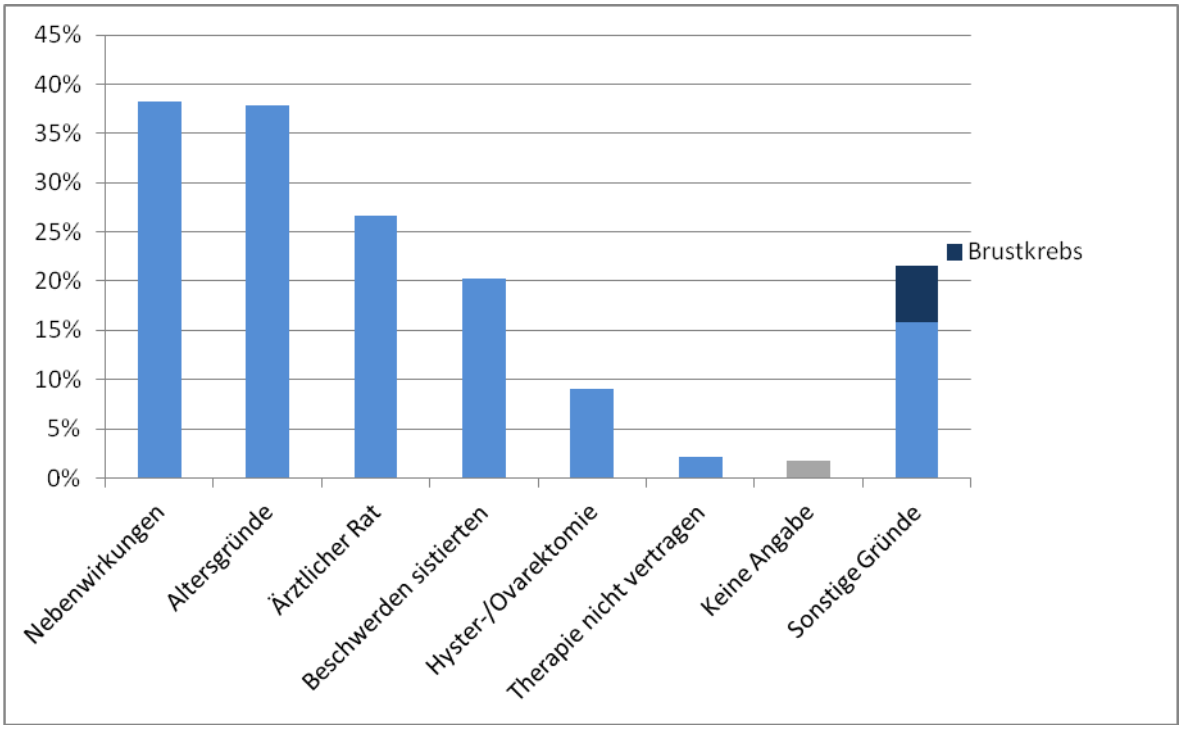

Abbildung 3 - 3: Gründe für das Absetzen einer Hormontherapie (Mehrfachnennung möglich)

Korrespondierende Tabelle:

Tabelle 3 - 16: Gründe für das Absetzen einer Hormontherapie (Mehrfachnennung möglich)

Absetzgründe	**N**	***%***
Bedenken wegen der Nebenwirkungen	92	*38,2*
Altersgründe	91	*37,8*
Abraten durch den Arzt	64	*26,6*
Sistieren der Wechseljahresbeschwerden	49	*20,3*
Hyster- oder Ovarektomie	22	*9,1*
Hormontherapie wurde nicht vertragen	4	*1,7*
Sonstige Gründe	52	*21,6*
– **Davon Brustkrebs**	14	*5,8*
Keine Angaben	5	*2,1*
Abgesetzte HT insgesamt	**241**	***100***

Präparate pflanzlichen Ursprungs wurden seit der Ersterhebung von 186 (7,8 %) der MARIE2-Studienteilnehmerinnen eingenommen. Die Dauer der Einnahmen war mit zumeist weniger als fünf Jahren eher als kurz- bis mittelfristig (siehe Tabelle 3 – 17).

Tabelle 3 - 17: Einnahmen und Einnahmedauer von Phytopräparaten seit der Erstbefragung

Einnahme von Phytopräparaten seit MARIE1	**Dauer**	**N**	***% von Gesamt***	***% der Einnahmen***
Ja	< 1 Jahr	55	*2,3*	*29,6*
	1 bis 5 Jahre	63	*2,7*	*33,9*
	> 5 Jahre	31	*1,3*	*16,7*
	Keine Angabe	37	*1,6*	*19,9*
	Gesamt	**186**	***7,8***	***100,0***
Nein		**2180**	***91,8***	
Keine Angabe		**9**	***0,4***	
Gesamt		**2375**	***100,0***	

Zum Befragungszeitpunkt des Follow-ups wandten von den 186 Frauen, welche seit MARIE1 pflanzliche Arzneien genutzt hatten (s.o.), 39 (21,0 %) diese noch gegenwärtig an, 145 (78,0 %) hatten sie bereits abgesetzt und zwei (1,1 %) machten hierzu keine Angabe. Eine laufende Einnahme wiesen 45 (1,9 %) Frauen auf (siehe Tabelle 3 – 18); bei der Erstbefragung waren es hingegen 160 (4,0 %) der 4008 damals befragten Frauen, verteilt auf die Teilnehmerinnen (84 von 2375; 3,5 %) und die Nicht-Teilnehmerinnen (76 von 1633; 4,7 %) der MARIE2-Studie. Damit nahm die Prävalenz phytotherapeutischer Behandlungen im Studienkollektiv statistisch signifikant ab ($p = 0{,}006$ im Chi^2-Test).

Tabelle 3 - 18: Einnahmen von Phytopräparaten innerhalb der letzten sechs Monate zu den Zeitpunkten der ersten Erhebung (MARIE1) und des Follow-ups (MARIE2) (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		MARIE2			Gesamt
		Nein	Ja	k.A.	
MARIE1	Nein	2243 *(98,0 %)*	40 *(1,7 %)*	5 *(0,2 %)*	2288 *(100 %)*
	Ja	79 *(94,0 %)*	5 *(6,0 %)*	0 *(0,0 %)*	84 *(100 %)*
	k.A.	3 *(100 %)*	0 *(0,0 %)*	0 *(0,0 %)*	3 *(100 %)*
Gesamt		2325 *(97,9 %)*	45 *(1,9 %)*	5 *(0,2 %)*	2375 *(100 %)*

Für die Phytotherapie konnten signifikant geringere Prävalenzen in den höheren Altersklassen gefunden werden (siehe Tabelle 3 – 19).

Tabelle 3 - 19: Einnahmen von Phytotherapeutika innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit von der Altersklasse (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Phytotherapie			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Alter in Jahren	≤ 65	590 *(96,6 %)*	21 *(3,4 %)*	0 *(0,0 %)*	611 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	> 65 bis 70	658 *(97,8 %)*	12 *(1,8 %)*	3 *(0,4 %)*	673 *(100 %)*	0,50	[0,24;1,03]
	> 70 bis 75	692 *(98,3 %)*	10 *(1,4 %)*	2 *(0,3 %)*	704 *(100 %)*	0,40	[0,18;0,85]
	> 75	385 *(99,5 %)*	2 *(0,5 %)*	0 *(0,0 %)*	387 *(100 %)*	0,14	[0,03;0,61]
Gesamt		2325 *(97,9 %)*	45 *(1,9 %)*	5 *(0,2 %)*	2375 *(100 %)*		

Beim Bildungsstatus fand sich kein signifikanter Einfluss (siehe Tabelle 3 – 20).

Tabelle 3 - 20: Einnahmen von Phytotherapeutika innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit vom Bildungsstand der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Phytotherapie			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	1052 *(97,9 %)*	20 *(1,9 %)*	3 *(0,3 %)*	1075 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	846 *(97,8 %)*	17 *(2,0 %)*	2 *(0,2 %)*	865 *(100 %)*	0,98	[0,51;1,89]
	Hoch	427 *(98,2 %)*	8 *(1,8%)*	0 *(0,0 %)*	435 *(100 %)*	0,79	[0,34;1,83]
Gesamt		2325 *(97,9 %)*	45 *(1,9 %)*	5 *(0,2 %)*	2375 *(100 %)*		

Mit zunehmend hoher beruflicher Stellung der Frauen ergaben sich statistisch signifikant höhere Einnahmeprävalenzen von Pflanzenpräparaten (Tabelle 3 – 21).

Tabelle 3 - 21: Einnahmen von Phytotherapeutika innerhalb der letzten sechs Monate in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Laufende Phytotherapie			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	591 *(99,3 %)*	4 *(0,7 %)*	0 *(0,0 %)*	595 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	1026 *(97,4 %)*	23 *(2,2 %)*	4 *(0,4 %)*	1053 *(100 %)*	3,31	[1,14;9,62]
	Hoch	700 *(97,5 %)*	17 *(2,4 %)*	1 *(0,1 %)*	718 *(100 %)*	3,59	[1,16;10,72]
	k.A.	8 *(88,9 %)*	1 *(11,1 %)*	0 *(0,0 %)*	9 *(100 %)*		
Gesamt		2325 *(97,9 %)*	45 *(1,9 %)*	5 *(0,2 %)*	2375 *(100 %)*		

Das zuletzt eingenommene Pflanzenpräparat enthielt zumeist Cimicifuga, gefolgt von Johanneskraut und Isoflavonen (siehe Tabelle 3 – 22). Da in der Phytotherapie oft Mischpräparate zum Einsatz kommen, war die Einordnung eines Präparates in mehrere Typen möglich. Unter „sonstige“ Präparate wurden alljene Phytotherapeutika zusammengefasst, die keinen der oben genannten Wirkstoffe enthielten oder nicht näher bestimmt werden konnten.

Tabelle 3 - 22: Phytopräparat-Typen der seit der Erstbefragung mittels Phytotherapie behandelten Studienteilnehmerinnen (Mehrfachnennung möglich)

Pflanzenpräparat-Typ	N	*% von Gesamt*	*% der Einnahmen*
Cimicifuga	89	*3,7*	*47,8*
Johanneskraut	59	*2,5*	*31,7*
Isoflavone	46	*1,9*	*24,7*
Sonstige Präparate	20	*0,8*	*10,8*
Keine Angabe	15	*0,6*	*8,1*
Einnahmen insgesamt	**186**	***7,8***	***100***

Wie auch bei der HT war es den Frauen, welche eine phytotherapeutische Behandlung beendet hatten, hierbei freigestellt, einen oder mehrere Gründe dafür anzugeben. Das Ausbleiben der erwarteten Wirkung (41,4 % von 145 abgesetzten Phytotherapien) und das Sistieren der Beschwerden (33,8 %) wurden am häufigsten angegeben; es folgten Altersgründe (14,5 %) und ärztliches Abraten (6,8 %). Unter den sonstigen Gründen wurden eingetretene / befürchtete Nebenwirkungen (6,9 %) am häufigsten genannt. Abbildung 3 – 4 und Tabelle 3 – 23 stellen veranschaulichen nochmals die Absetzgründe bei beendeter Phytotherapie.

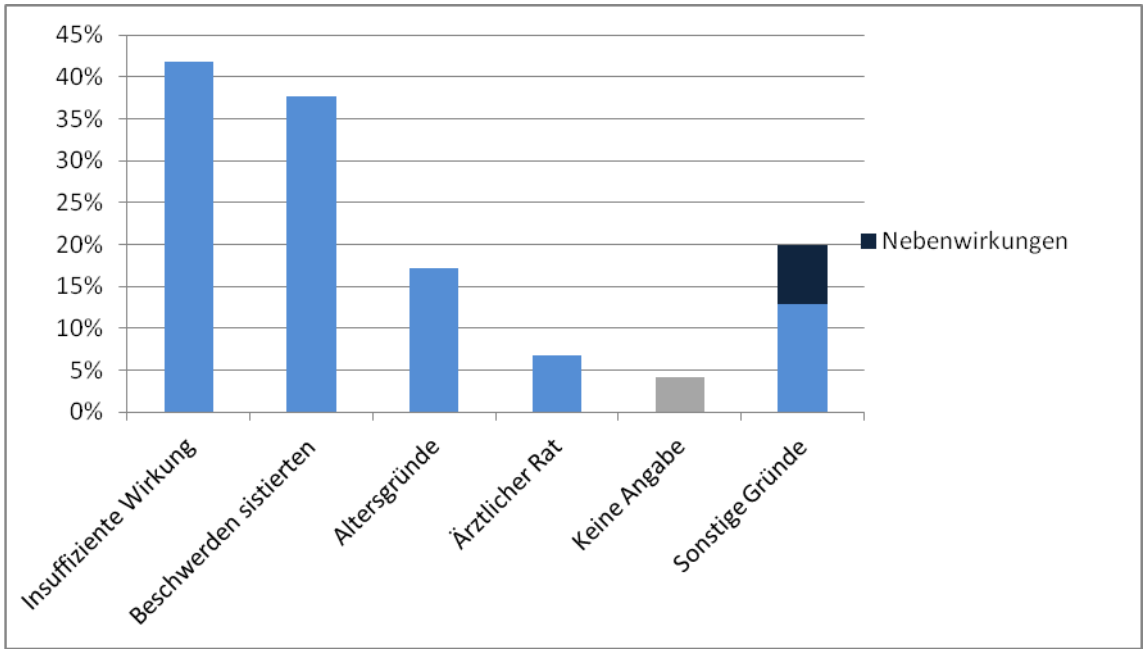

Abbildung 3 - 4: Gründe für das Absetzen einer Phytotherapie (Mehrfachnennung möglich)

Korrespondierende Tabelle:

Tabelle 3 - 23: Gründe beim Absetzen einer Phyththerapie (Mehrfachnennung möglich)

Absetzgründe	**N**	***%***
Erwartete Wirkung nicht erzielt	60	*41,4*
Sistieren der Wechseljahresbeschwerden	49	*33,8*
Altersgründe	21	*14,5*
Abraten durch den Arzt	10	*6,8*
Sonstige Gründe	27	*18,6*
– **Nebenwirkungen**	10	*6,9*
Keine Angaben	4	*2,8*
Abgesetzte Phytotherapien insgesamt	**145**	***100***

4. Diskussion

Mithilfe des Follow-ups der Hamburger Kontrollgruppe von MARIE1 ist es gelungen, die Inanspruchnahme der Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung durch Frauen im mittleren bis höheren Alter abzubilden. Beim nationalen Mammographie-Screening konnte der Einfluss von sozioökonomischer Stellung und der Teilnahme an anderen Vorsorgemaßnahmen (klinisches Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung) dargestellt werden. In Bezug auf die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden fand sich gegenüber der letzten Erhebung vor durchschnittlich 7,2 Jahren eine deutliche Entwicklung weg von der Hormontherapie (HT). Diese Ergebnisse bilden die Schwerpunkte der Arbeit und werden im Folgenden genauer betrachtet. Abschließend folgt die Diskussion um die Grenzen der Gültigkeit der Studienergebnisse.

Brustkrebsfrüherkennung. Die klinischen Untersuchungen der Brustkrebsvorsorge, das ärztliche Brustabtasten und die gynäkologische Untersuchung, wurden von den Studienteilnehmerinnen sehr ähnlich in Anspruch genommen: Jeweils 80 % von ihnen ließen sich in den rund sieben Jahren seit der Erstbefragung untersuchen und die durchschnittliche Anzahl der Untersuchungen lag jeweils bei vier. Rechnerisch erfolgten beide Untersuchungen damit etwas seltener als einmal alle eineinhalb Jahre – obwohl jeweils eine Brust- und gynäkologische Untersuchung pro Jahr empfohlen wird (Krebsinformationsdienst 2006; Krebsinformationsdienst 2012). Gerade vor dem Hintergrund, dass beide Untersuchungen nahezu keine Kontraindikationen oder Risiken beinhalten, zugleich aber schnell durchführbar und kostengünstig sind, geht damit Potenzial für die Krebsvorsorge der Frau verloren.

Eine Mammographie ließen nahezu gleich viele Frauen seit MARIE1 durchführen wie eine Brust- oder gynäkologische Untersuchung, nämlich 78 %. Im Durchschnitt wurden die Frauen seitdem 2,5-mal mammographiert, was etwa einer Untersuchung alle drei Jahre entspricht. Der Anteil an Frauen mit jemals erfolgter Mammographie stieg seit der Erstbefragung leicht aber signifikant an. Eine höhere Bildung und beruflicher Stellung der Frauen ging signifikant mit einer ebenfalls höheren Mammographie-Prävalenz einher. Diese Ergebnisse legen nahe, dass allgemein eine

höhere sozioökonomische Stellung mit häufiger durchgeführten Mammographien verbunden ist.

Das in Hamburg seit 2007 / 2008 etablierte nationale Mammographie-Screeningprogramm zielt auf Frauen in der Altersgruppe zwischen 50 bis einschließlich 69 Jahren. Die nachfolgenden Betrachtungen zur (Nicht-)Teilnahme am Mammographie-Screening konzentrieren sich daher auf eben diese Zielgruppe, welcher 48 % der Studienteilnehmerinnen im Alter von 56 bis 69 Jahren angehörten. In dem letzten Evaluationsbericht der Kooperationsgemeinschaft Mammographie wird der Anteil eingeladener Frauen 2009 deutschlandweit mit 82 bis 94 % (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2012) angegeben. Die hier gefundene Einladungsquote über den gesamten Zeitraum liegt bei 94 %, womit scheinbar eine gute Grundlage für ein nahezu lückenloses Screening gegeben wäre. Für die Teilnahmequote zeigte sich aber ein anderes Bild. Bisherige Untersuchungen gingen davon aus, dass in Deutschland pro Quartal etwas mehr als die Hälfte der Frauen mit Anspruch auf eine Mammographie-Screeninguntersuchung diese auch wahrnehmen, in Hamburg sogar weniger (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2012). Seit seiner Einführung war es den Frauen mehrmals möglich am Screening teilzunehmen. Die Teilnahmequote sollte deshalb, betrachtet über einen längeren Zeitraum, wohl auch über 50 % liegen. Tatsächlich nahmen seit der Etablierung des Screenings recht genau zwei Drittel der betreffenden Frauen daran teil, davon 66 % eingeladene sowie 0,5 % nicht eingeladene („Selbsteinladerinnen“) Frauen. Damit liegt also die Langzeit-Teilnahme über der pro Quartal, trotzdem scheint sich jede dritte Frau dem Screening völlig zu entziehen und der nach EU-Leitlinien festgelegte Zielwert für die Teilnahmequote an dem Mammographie-Screening von mehr als 70 % (Health & Consumer Protection Directorate-General 2006) folglich auch langfristig nicht realisierbar. Indes muss aber auch bedacht werden, dass immerhin 90 % der untersiebzigjährigen MARIE2-Teilnehmerinnen in den Jahren seit der Erstbefragung eine Mammographie-Untersuchung inner- und / oder außerhalb des Screenings erhielten. Mögliche Gründe für eine Entscheidung gegen die Mammographie-Untersuchung im Rahmen des Screeningprogramms sind im aktuellen Fragebogen nicht berücksichtigt und auf Spekulationen sei an dieser Stelle verzichtet. Allerdings wurden in Studien aus dem Ausland insbesondere zwei Einflussfaktoren auf die Teilnahme am Mammographie-Screening gefunden: Zum einen zeigte eine französische Erhebung, dass Frauen, die von ihrem Gynäkologen Cervix-Abstriche

anfertigen ließen, häufiger am Mammographie-Screening teilnahmen (Duport et al. 2008). Auch in der vorliegenden Studienpopulation konnte ein positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme klinischer Untersuchungen zur Brustkrebsvorsoge (ärztliches Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung) und der Teilnahme am Mammographie-Screening dargestellt werden. Dabei handelte es sich offensichtlich nicht nur um einen mittelbaren, durch den Einfluss der sozioökonomischen Stellung moderierten Zusammenhang, da sich für diese kein eindeutiger Einfluss auf die Inanspruchnahme der klinischen Brustkrebsvorsorgeuntersuchungen finden ließ. Es ist also zu vermuten, dass Frauen, die sich einer anderen Methode der Brustkrebsfrüherkennung unterziehen, auch am Mammographie-Screening teilnehmen und das unabhängig von ihrer sozioökonomischen Stellung. An dieser Stelle sei auf eine im Jahr 2010 veröffentlichte, US-amerikanische Studie hingewiesen. Diese fand in einer vergleichbaren Altersgruppe eine leicht niedrigere Mammographie-Prävalenz von ca. 81 % (Centers for Disease Control and Prevention 2010). Die gleiche Studie sah zudem in den niedrigeren sozioökonomischen Gruppen (niedriges Bildungsniveau und Einkommen) eine „kritische Lücke“ des Screenings. In der aktuellen Befragung gingen allerdings eine höhere Bildung und berufliche Stellung einher mit einer niedrigeren Teilnahmerate am Mammographie-Screening. Damit verhalten sich bei dem Vergleich der sozioökonomischen Schichten die (Gesamt-)Mammographie-Prävalenz und die Screening-Teilnahme gegensätzlich zueinander. Zudem überstieg die Mammographie-Prävalenz die Teilnahmerate am Screening in dessen Zielgruppe um mehr als 20 %. Es scheint also, als suchten sich in Hamburg zahlreiche Frauen insbesondere mit mittlerer und höherer sozioökonomischen Stellung eine Mammographie-Untersuchung außerhalb des Screeningprogramms; ein Umstand, der auch als „graues“, also nicht staatlich organisiertes, Screening bezeichnet wird. Das graue Screening bestand in Deutschland als halblegale Methode schon vor der Initiierung des nationalen Screeningprogramms (Koch 2002) und wurde zumeist unter dem Deckmantel einer kurativen Mammographie oder als kostenpflichtige, individuelle Gesundheitsleistung durchgeführt. Mit der Einführung des organisierten Screenings sollte diese Praxis abgelöst werden und seit 2005 sinkt zwar tatsächlich der Anteil an Frauen im grauen Screening, jedoch nicht so stark wie erwartet wurde (Deutscher Bundestag 2010). Letztendlich schränkt sich dadurch die Aussagekraft der Teilnehmerquote am organisierten Screening über die insgesamt erfolgten

Mammographie-Untersuchungen deutlich ein und die Notwendigkeit, einen sich ausschließlich auf das organisierte Screening beziehenden Richtwert zu erreichen, ist in Frage zu stellen. Denn obwohl die Teilnahme am Screening offensichtlich auch langfristig unter dem Zielwert von 70 % liegt, ist die Mammographie-Prävalenz deutlich größer. Es stellt sich also die Frage, ob einem von beidem, dem systematischen oder dem grauen Screening, der Vorzug gegeben werden sollte, um ein flächendeckendes und qualitativ hochwertiges Mammographie-Angebot zu gewährleisten. In Deutschland gelten für die kurative und die Screening-Mammographie unterschiedliche Vorgaben zur Qualitätssicherung. Beim organisierten Screeningprogramm sind diese auf 84 Seiten ausgesprochen detailliert verfasst worden, die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) formuliert gar, das Screeningprogramm setze *„neue Standards der Qualitätssicherung in der medizinischen Regelversorgung in Deutschland“* (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014). Demzufolge wäre also das organisierte Screening qualitativ überlegen. Nichtsdestotrotz gilt in Deutschland grundsätzlich das Recht auf freie Arztwahl (§ 76 SGB V) – ein Prinzip, dass in zahlreichen anderen europäischen Staaten nicht vorgesehen ist. In diesen Ländern besteht kaum die Auseinandersetzung zwischen organisiertem vs. grauem Screening, da dem Letzteren einfach kein Raum geboten wird. Aus diesem Grund können solche Länder auch auf relativ hohe Teilnahmequoten im Mammographie-Screening verweisen. Folgt man hingegen dem Prinzip der freien Arztwahl, so sollte den betreffenden Frauen auch die Mammographie außerhalb eines Screening-Zentrums nicht verwehrt werden. Es sollte den Frauen grundsätzlich frei stehen, sich (vielleicht auch in Absprache mit ihrem behandelnden Gynäkologen) selbst einen passenden Radiologen zu suchen, auch falls es dabei objektiv zu Qualitätseinbußen kommt. Zudem steht es jeder Frau aus der Zielgruppe natürlich auch frei, sich nach einer umfassenden Information über das Screening gegen eine Untersuchung zu entscheiden. Denn auch die Mammographie als Früherkennungsmaßnahme birgt ebenso Vor- wie auch Nachteile, die es individuell abzuwägen gilt. Gerade wegen der relativ anspruchsvollen und schwer objektivierbaren Befundung der Röntgenbilder entstehen beispielsweise nicht wenige falsch-positive Ergebnisse. Die davon betroffenen Frauen erhalten dann die gesamte weiterführende Brustkrebs-Diagnostik ohne tatsächlich erkrankt zu sein. Der wirtschaftliche, physische und nicht zuletzt psychische Aufwand ist in solchen Fällen entsprechend hoch. So zeigte eine

norwegische Studie, dass falsch-positiv getestete Frauen die im Anschluss an eine Mammographie zur Nachuntersuchung einbestellt wurden, ein höhere Ängstlichkeits- und leicht erhöhte Depressionsprävalenz aufwiesen als die Normalbevölkerung (Schou et al. 2013). Ferner gibt es auch Patientinnen, die von der aufwändigen Diagnostik und der nebenwirkungsreichen Therapie eines Tumors in der Brust nicht profitieren, man spricht in solchen Fällen von „Überdiagnostik“. Insbesondere betrifft das Frauen im höheren Lebensalter und mit kleineren, langsam wachsenden bzw. wenig bösartigen Tumoren. Auch können sich einige im Screening gefundene Karzinome spontan zurückbilden (Zahl et al. 2011). Überdiagnostik stellt eine nicht zu vernachlässigende Problematik dar, gelten doch etwa 15 bis 25 % der im Mammographie-Screening gefundenen Tumoren als überdiagnostiziert (Kalager et al. 2012). Eine dänische Studie fasst zum Mammographie-Screening folgendermaßen zusammen: Auf 2.000 Frauen und zehn Jahre Screening kommen 200 falsch-positive Ergebnisse zustande, zehn gesunde Frauen erhalten eine unnötige Behandlung und einer einzigen Patientin wird das Leben verlängert (Gotzsche & Nielsen 2011). Darüber hinaus geht eine jede Röntgenuntersuchung mit einer Strahlenbelastung einher – das betrifft auch die vielen Frauen, welche keinen Brustkrebs haben und sozusagen vergebens eine Mammographie erhalten. So kommen auf 100.000 Frauen im Screening 86 strahleninduzierte Krebserkrankungen zustande, von denen elf tödlich verlaufen (Yaffe & Mainprize 2011). Gerade junge Trägerinnen von BRCA 1- oder 2-Genmutationen sind hier gefährdet (Pijpe et al. 2012). Letztendlich ist also sowohl die Teilnahme als auch die Nicht-Teilnahme am nationalen Screeningprogramm zu akzeptieren, solange die betreffenden Frauen auch tatsächlich eine informierte Entscheidung getroffen haben. Die Aufgabe des Screeningprogramms ist folgedessen darin zu sehen, eine Teilnahme zu ermöglichen, und eben nicht nur einfach dazu zu ermutigen (Jorgensen et al. 2009). In letzter Konsequenz sollte daher nicht die Teilnahmequote, sondern der Informationsstand der Frauen in der Zielgruppe als entscheidendes, vielleicht sogar einziges, Gütekriterium gelten. Leider gibt es in Deutschland jedoch noch keine Studie dazu und in den Nachbarländern divergieren die Angaben: Einerseits stellte eine Studie aus den Niederlanden fest, dass eine beachtliche Mehrheit von 88 % der erstmalig zum Screening eingeladenen Frauen eine informierte Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme an diesem trafen (van Agt et al. 2012). Andererseits sieht eine dänische Abhandlung zu dem Thema die Frauen gegenüber den Hauptrisiken

des Screenings nicht hinreichend informiert und die Entscheidung zur Teilnahme damit eben nicht von den Frauen selbst, sondern vielmehr von der öffentlichen Autorität getroffen (Jorgensen. et al. 2009). Eine Untersuchung zum Informationsstand der Frauen im deutschen Screening wäre daher sehr wünschenswert.

Insgesamt ist trotz einer eher geringeren Teilnahme keineswegs vom Versagen des Screeningprogramms zu sprechen. Vielmehr erfüllt es, zumindest in Hamburg, eine wichtige Aufgabe: gerade denjenigen Frauen Zugang zur Mammographie zu ermöglichen, die einen niedrigen sozioökonomischen Status aufweisen und sonst wohl von einer solchen absehen würden. Vielleicht wäre es also sinnvoller, das graue mit Blick auf das organisierte Screening weniger als dessen Konkurrenz zu sehen, sondern vielmehr als Ergänzung, und darüber hinaus anzuerkennen, dass im Zusammenspiel beider in Hamburg, vielleicht sogar in ganz Deutschland, für die Zielgruppe eine hohe Mammographie-Prävalenz erzielt werden kann. Zuletzt sollte nicht ausschließlich auf die Prävalenzen an Screening-Teilnahmen oder auch an Mammographie-Untersuchungen geschaut werden, um die Güte der Versorgung zu beurteilen.

Hormon- und Phytotherapie. Aufgrund der zahlreichen Vorteile, welche die HT Frauen mit Wechseljahresbeschwerden versprach (siehe Einleitung), wurde im Laufe der 90er-Jahre die Indikation insbesondere in Deutschland zur Einnahme von Hormonpräparaten in Peri- und Postmenopause sukzessiv großzügiger gestellt (Teschner et al. 2007). Zum Zeitpunkt der ersten MARIE-Befragung hatten ca. 60 % der 50- bis 74-jährigen Frauen jemals Hormone zur Bekämpfung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen (Flesch-Janys et al. 2008). Mit den Veröffentlichungen der Ergebnisse der „Women Health Initiative“ und der „Million Women Study“ aus den Jahren 2002 / 2003 wurden jedoch bis dahin unbekannte Risiken der HT aufgedeckt, etwa die Häufung von Entartungen in den Bereichen der Brustdrüsen, des Endometriums und der Ovarien (Ludwig 2010). Auch die erste MARIE-Studie stützte diese Ergebnisse (Flesch-Janys et al. 2008; Slanger et al. 2009). Inzwischen gilt es als gesichert, dass durch die HT das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um etwa 24 % (Chlebowski et al. 2003), das Risiko daran zu versterben auf das Doppelte erhöht wird (Chlebowski et al. 2010). Außerdem wurden viele der zuvor vermuteten positiven Effekte der HT wie Schutz vor Myokardinfarkt und

Morbus Alzheimer in Frage gestellt. In den darauffolgenden Jahren folgte auch in der breiten Öffentlichkeit eine sehr skeptische Diskussion zum Thema HT. So titelte FOCUS-online seinerzeit sogar *„Hormontherapie: Brustkrebs auf Rezept“* (Gottschling 2006). Die zuvor in Deutschland besonders stark verbreitete HT geriet sowohl in Fachkreisen als auch in der breiten Bevölkerung zunehmend in Verruf. Aktuell heißt es in der deutschen Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010):

„Bei der Indikationsstellung sind […] mögliche Nutzen und Risiken zu beachten. […] Die alleinige Verbesserung der so genannten allgemeinen oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist keine Indikation zur HT.“

Inzwischen gelten darüber hinaus das Auftreten bzw. die Verschlechterung kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. koronaren Herzkrankheit, Schlaganfällen), venöser Thrombembolien und Lebererkrankungen als mit der HT assoziiert, weshalb auch diese Störungen oder ihre erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit als Kontraindikationen anzusehen sind (Santen et al. 2010; Shifren & Schiff 2010). Jedoch wurden auch Subpopulationen identifiziert, bei denen die Nutzen-Risiko-Relation besser ausfiel als in der breiten Bevölkerung und sich eine Behandlung mit Hormonen bei stärkeren Wechseljahresbeschwerden weiterhin anbietet. Das betrifft Frauen mit einer nahe der Menopause begonnenen HT (North American Menopause Society 2010) oder nur vorübergehende Hormoneinnahmen von weniger als fünf Jahren (Rossouw et al. 2013). Aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten Jahre ist die Haltung gegenüber der HT in der Medizin also nicht nur kritischer, sondern auch differenzierter geworden. In der Follow-up-Befragung zeigte sich wohl wegen der zwischenzeitlich gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse eine deutliche Verringerung der HT-Prävalenz: Eine als laufend definierte Hormoneinnahme wiesen aktuell lediglich 11 % der befragten Frauen auf, bei der Erstbefragung waren es dagegen mehr als 30 %. Eine ähnlich starke Abnahme der HT-Anwendungen seit 2002, nämlich um fast 50 %, fand eine norwegische Studie, wenngleich auf einem deutlich niedrigeren Prävalenzniveau (Espen et al. 2013). Bei der Betrachtung der angegebenen Absetzgründe (Mehrfachnennungen waren möglich), fallen insbesondere vier Faktoren auf, die zur Entscheidung gegen die HT beitrugen: Bedenken wegen der Nebenwirkungen, Altersgründe, Abraten durch den Arzt und Ausbleiben der Beschwerden. Während man bei den Altersgründen und den

ausbleibenden Wechseljahresbeschwerden annehmen kann, dass die HT bis zum Erreichen des Therapieziels fortgeführt und damit abgeschlossen wurde, so ist doch bei den anderen Gründen von einem vorzeitigen Abbruch auszugehen. Demzufolge wären etwa gleich viele Hormonbehandlungen abgeschlossen wie abgebrochen worden, wobei der HT-Abbruch scheinbar leicht überwiegt. Bemerkenswert ist zudem, dass eine Erkrankung an Brustkrebs unter den selbst anzugebenen „sonstigen“ Gründen der meistgenannte war und sogar etwa 6 % aller abgesetzten HT zugrunde lag. An dieser Stelle stellt sich die Frage, welche Gruppe von Frauen derzeit bei der Behandlung von klimakterischen Symptomen noch auf Hormone zurückgreift. Eine 2012 veröffentlichte Studie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zeigte in diesem Zusammenhang, dass Gynäkologinnen und Gynäkologen zur Behandlung von Beschwerden in der Peri- und Postmenopause bei sich selbst oder ihren nächsten Angehörigen eher zur HT greifen als bei ihren Patientinnen (Bühling et al. 2012). Dafür gäbe es wohl zwei mögliche Erklärungen: Entweder fällt die (subjektive) Nutzen-Risiko-Abwägung der Fachärzte für sich selbst bzw. ihre Angehörigen anders aus als bei ihren Patientinnen oder aber nicht die ärztliche Tätigkeit an sich sondern vielmehr eine hohe sozioökonomische Stellung ist dabei ausschlaggebend. Zumindest die zweite Hypothese lässt sich mithilfe der Ergebnisse des Follow-ups überprüfen. Dabei zeigten in der statistischen Analyse weder die Bildung noch die berufliche Stellung eine signifikante Einflussnahme auf die Nutzung von Hormonpräparaten, ein Einfluss durch den sozioökonomischen Status ist also eher unwahrscheinlich. Für die Einnahmeprävalenz von Hormontherapeutika ist weiterhin anzunehmen, dass sie im höheren Alter deutlich absinken müsse, da in der überwiegenden Zahl der Fälle die Wechseljahresbeschwerden innerhalb einiger Jahre sistieren. Zwar wiesen allein Frauen der Altersklasse über 75 Jahren gegenüber jenen im 65. Lebensjahr oder jünger eine signifikant geringere HT-Prävalenz auf. Trotzdem ist mit zunehmendem Alter ein klarer Trend weg von der HT erkennbar. Aufgrund ihres weniger schnellen Rückgangs ist aber zu vermuten, dass die Hormoneinnahmen oftmals aus einer anderen Indikation als ausschließlich Wechseljahresbeschwerden weitergeführt wurden, was sich anhand des aktuellen Fragebogens jedoch nicht weiter verfolgen lässt. Die Einnahmedauer war zumeist länger als fünf Jahre und der Präparat-Typ ein Kombinationspräparat.

Die Prävalenz laufender pflanzlicher Behandlungen von Wechseljahresbeschwerden ist, wie man es in einer im Alter voranschreitenden Bevölkerungsgruppe erwarten würde, langsam gesunken und hat sich seit der Erstbefragung von 4 auf 2 % halbiert. Phytotherapeutika stellten also offensichtlich keine annehmbare Alternative für alljene Frauen dar, welche ihre HT abbrachen. Letztlich wiesen zum Erhebungszeitpunkt nur noch 45 Personen eine laufende Behandlung mit Pflanzenpräparate auf. Da bei einer so geringen Personenzahl lediglich sehr deutliche Unterschiede als statistisch signifikant gefunden werden können, sollte man die folgenden Ergebnisse entsprechend vorsichtig betrachten. Wie auch bei der HT zeigte sich mit zunehmendem Alter ein Trend weg von der Phytotherapie. Das Bildungsniveau hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Einnahmeprävalenz, der berufliche Status dagegen schon (mehr Einnahmen bei höherem beruflichen Status). Damit ist eine Einflussnahme durch die sozioökonomische Stellung weder sicher zu bejahen noch zu verneinen. Die wichtigsten Absetzgründe der bereits beendeten Einnahmen waren eine nicht zufriedenstellende Wirkung und das Ausbleiben der Beschwerden. Zumeist wurde das Pflanzenpräparat kürzer als fünf Jahre eingenommen und enthielt Cimicifuga (Traubensilberkerze).

Limitationen. Bei der Interpretation der Studienergebnisse gilt es noch einige Punkte zu beachten, welche die Verlässlichkeit und Übertragbarkeit dieser berühren. Diesen Grenzen der Studie widmet sich der folgende Abschnitt.

Zunächst liegt eine in der aktuellen Erhebung kaum zu vermeidende Beschränkung im Erhebungsinstrument selbst: Während die MARIE1-Studie auf einem durch speziell geschulte Mitarbeiter durchgeführten Face-to-face-Interview basiert hatte, war das Erhebungsinstrument des Follow-ups ein selbst auszufüllender Fragebogen. Die Frauen waren dieses Mal bei Verständnis und Beantwortung der Fragen ganz auf sich gestellt, ohne einem unmittelbaren Gegenüber zur Klärung eventueller Unklarheiten. Dem ist wohl ein Teil der widersprüchlichen Angaben, wie sie während der Plausibilitätsprüfung an verschiedenen Stellen aufgedeckt werden konnten, zu schulden. Denn obwohl sich bei der Erstellung des Fragebogens um eine gute Verständlichkeit und eine klare, sichere Beantwortbarkeit der Frageitems bemüht wurde, sind diese kaum vollends zu erreichen. Am besten lässt sich das anhand der folgenden drei Beispiele nachvollziehen: Bezüglich des Rauchstatus wählten in der aktuellen Befragung 1352 Frauen die Antwortoption „nein, ich habe nie geraucht“

aus. Davon hatten jedoch 204 Frauen in der ersten Erhebung noch geantwortet, sie seien Ex-Raucherinnen, und 13, sie seien aktuelle Raucherinnen. Neben einem fehlerhaften Verständnis der Frage bzw. der auswählbaren Antworten muss hier auch die Möglichkeit in Betracht genommen werden, dass die betreffenden Frauen, vielleicht aus Gründen der sozialen Erwünschtheit eines gesundheitsbewussten Verhaltens, mehr oder weniger bewusst eine inkorrekte Antwort gaben. Das zweite Beispiel findet sich im Fragenbereich zur Mammographie. Hier gaben 31 Frauen an, es sei keine „Mammographie einschließlich ggf. Screening-Mammographie“ durchführt worden, bejahten aber zugleich eine Teilnahme am nationalen Screeningprogramm. Grund hierfür könnte sein, dass die Begriffe Mammographie bzw. Screening, letzteres im Fragebogen nur kurz als „Röntgen-Reihenuntersuchung der Brust“ beschrieben, nicht oder nicht richtig verstanden wurden und so Unsicherheiten entstanden. Das letzte Beispiel, auf das hier eingegangen werden soll, betrifft die HT. Auffällig war, dass 27 Frauen eine HT zwar bejahten, sich aber bei der Überprüfung des namentlich genannten Präparats herausstellte, dass es keine Hormone enthält. Es ist zu vermuten, dass die Frauen meinten, sie nähmen Hormonpräparate ein, und die Frage also nach bestem Gewissen beantworteten. Zwar zeigen diese drei Beispiele, dass der Fragebogen nicht ohne Schwachstellen ist, jedoch handelt es sich bei den implausiblen Angaben jeweils um eine Gruppe von nicht mehr als 31 Personen, also wenig mehr als einen Prozent des Studienkollektives. Da der weitaus größte Teil der Antworten damit der Plausibilitätsprüfung standhielt, scheinen die gestellten Fragen für den Großteil der Studienteilnehmerinnen gut verständlich und auch beantwortbar gewesen zu sein. Das lässt wiederum eine recht gute Validität vermuten. Die Reliabilität ist jedoch nicht ohne weiteres abschätzbar, dazu müssten spezielle Testverfahren (wie z.B. ein Retest) durchgeführt werden.

Will man die gefundenen Ergebnisse auf die Bevölkerung außerhalb des Studienkollektives übertragen, so muss man sich zunächst vor Augen führen, dass sich die Studienteilnehmerinnen aus Hamburger Frauen mittleren bis höheren Alters rekrutierten. Eine Übertragung sowohl auf Frauen anderer Altersgruppen als auch außerhalb Hamburgs ist deshalb nicht ohne Weiteres möglich. Von zentraler Bedeutsamkeit für die Interpretation der Ergebnisse ist zudem der Selektionseffekt, welcher maßgeblich den Grad der Repräsentativität der Stichprobe über die Grundgesamtheit (alle Hamburger Frauen mittleren bis höheren Alters) bestimmt. Im

Wesentlichen erfolgte die Rekrutierung der Studienpopulation in zwei Stufen: erstens bei der Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an der MARIE1- und zweitens an der MARIE2-Studie. Die Teilnahmequote zur ersten Befragung lag in den beiden Studienzentren Hamburg und RNK bei 43 % (Flesch-Janys et al. 2008), bei der aktuellen in Hamburg bei 64 %. Das heißt von den damals aus dem Melderegister zufällig gezogenen Frauen für die Hamburger Kontrollgruppe hat sich nur etwa jede vierte entschieden, zuerst an der ursprünglichen MARIE-Studie und dann auch am Follow-up teilzunehmen. Man kann also davon ausgehen, dass es sich dabei um recht motivierte Frauen handelte, die ein überdurchschnittliches Interesse an dieser epidemiologischen Erhebung hatten. Dieser Umstand kann letztlich zu einer Verzerrung der Daten führen, einem sog. Bias. Wie groß der Gesamtselektionsbias tatsächlich ist, hängt sowohl vom Selektionseffekt der MARIE1- als auch der MARIE2-Studie ab. Während der ersten MARIE-Studie wurden gerade in der Kontrollgruppe Unterschiede zur Grundgesamtheit gefunden und genauer dargestellt. Dafür wurde allen Frauen, welche um ihre Teilnahme gebeten wurden, dies jedoch ablehnten, es freigestellt, an einem verkürzten Interview per Telefon oder Post mit den wichtigsten Variablen des vollständigen Interviews teilzunehmen. Im Vergleich zum Studienkollektiv zeigten sich dabei die HT-Prävalenz sowie der Bildungsstatus erniedrigt (Flesch-Janys et al. 2008). Weiterhin wurde im Abstand von einigen Monaten ein Retest, also eine wiederholte Befragung mit sehr ähnlichen Fragen, unter einer Stichprobe der MARIE1-Studienpopulation durchgeführt. Der Retest zeigte eine gute Übereinstimmung der Angaben, was auf eine gute Reliabilität der Erhebung schließen lässt (Slanger et al. 2007). Auch wurden zu einigen der befragten Frauen relevante Informationen von den behandelnden Gynäkologen eingeholt und anschließend mit den Angaben der Befragten selbst verglichen. Hierbei zeigte sich, dass beide gut zueinander korrespondierten, entsprechend gut ist die Validität (Kropp et al. 2007).

Bei der Follow-up-Befragung könnte abermals ein Selektionseffekt aufgetreten sein. Folge wäre eine weitere Ungleichverteilung relevanter Untersuchungsinhalte gegenüber dem MARIE1-Studienkollektiv wie auch der Grundgesamtheit außerhalb der Studien. Um eine solche Umverteilung nachvollziehen zu können, sollen anhand der Angaben zur Erstbefragung einige wesentliche Eigenschaften zwischen den späteren Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen von MARIE2 verglichen werden:

- Das Alter zum Zeitpunkt der Zensierung war in beiden Gruppen etwa gleich verteilt mit 70,0 (Teilnehmerinnen) vs. 70,8 Jahren (Nicht-Teilnehmerinnen).
- Die höchste Schul- und Berufsausbildung war bei 45,3 % (Teilnehmerinnen) vs. 55,4 % (Nicht-Teilnehmerinnen) und die berufliche Stellung bei 25,1 % (Teilnehmerinnen) vs. 33,0 % (Nicht-Teilnehmerinnen) der Frauen als niedrig einzustufen.
- Zum Befragungszeitpunkt der MARIE1-Studie hatten 93,6 % (Teilnehmerinnen) vs. 89,0 % (Nicht-Teilnehmerinnen) jemals eine Mammographie durchführen lassen.
- Weiterhin befanden sich damals 39,4 % (Teilnehmerinnen) vs. 32,1 % (Nicht-Teilnehmerinnen) der Befragten in einer laufenden Hormon- und 3,5 % (Teilnehmerinnen) vs. 4,7 % (Nicht-Teilnehmerinnen) in einer laufenden Phytotherapie.

Fasst man beide Selektionsbias (MARIE1 und MARIE2) zusammen, so lässt sich darauf schließen, dass in der aktuellen Studienpopulation sowohl Frauen mit mittlerer bis hoher sozioökonomischer Stellung als auch HT-Nutzerinnen vergleichsweise überrepräsentiert sind. Zudem scheinen die MARIE2-Studienteilnehmerinnen generell der Mammographie, eventuell also auch dem Screening, eher geneigt gewesen zu sein als Frauen außerhalb der Studie. Alter und Einnahme von Phytotherapeutika schienen hingegen von Verzerrung weniger stark betroffen gewesen zu sein. Die gefundenen Ergebnisse zu Mammographie und HT lägen gegenüber der Grundgesamtheit demzufolge tendenziell eher zu hoch.

Da es sich bei der zugrunde liegenden Befragung um ein Follow-up handelte, sollte zudem auch der Recall-Bias Beachtung finden. Dieser kann immer dann auftreten, wenn von den befragten Personen verlangt wird, sich an eine bestimmte Begebenheit oder ein Ereignis zurückzuerinnern. Mit den Fragestellungen des aktuell genutzten Fragebogens war das oftmals der Fall. Es ist zu vermuten, dass es den Frauen nicht immer leicht fiel, sich an die durchschnittlich mehr als sieben Jahre seit der Erstbefragung zu erinnern.

Zuletzt wurde an verschiedenen Stellen der Einfluss von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozioökonomischen Gruppe untersucht. Als Grundlage dafür fungierten die (ehemaligen) Stellungen in Ausbildung und Beruf der Frauen. Es sei jedoch

darauf hingewiesen, dass diese lediglich Bestandteile des sozioökonomischen Status sind und als Indikatorvariable genutzt wurden. Damit können zwar Unterschiede zwischen den sozioökonomischen Schichten z.B. bezüglich der Nutzung von Mammographie-Untersuchungen aufgedeckt werden, eine zuverlässige Quantifizierung dieser ist aber nicht möglich und liegt auch nicht in der Intention dieser Arbeit. Wollte man dies erreichen, so müsste man den sozioökonomischen Status wesentlich detaillierter erheben, beispielsweise anhand von Einkommen, Wohnverhältnisse, kulturellem Besitz etc.

Schlussfolgerungen. Die klinischen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen der Frau (ärztliches Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung) wurden von den Studienteilnehmerinnen seltener genutzt als empfohlen. Eine Mammographie als wichtigste bildgebende Brustkrebsvorsorgeuntersuchung ließ eine deutliche Mehrheit der Frauen seit der ersten Befragung durchführen. Bei den Frauen mit niedrigerem sozioökonomischem Status fand sich eine statistisch signifikant geringere Mammographie-Prävalenz. In der Zielgruppe des nationalen Mammographie-Screeningprogramms lag die Einladungsquote für die gesamte Zeitspanne seit seiner Einführung bei 94 % und die der Teilnahmen bei 67%. Indes erhielt in der gleichen Untergruppe ein Anteil von 90 % eine Mammographie-Untersuchung inner- und / oder außerhalb des organisierten Screenings. Der EU-Richtwert für die Screeningteilnahme (70 %) sollte deshalb, wie auch aus anderen erläuterten Gründen, nicht als alleiniges Kriterium zur Beurteilung der Versorgungsgüte mit Mammographie der älteren, weiblichen Bevölkerung betrachtet werden. Zudem nahmen Frauen aus der niedrigen sozioökonomischen Schicht häufiger am Screening teil als jene der mittleren oder höheren. Da grade diese Gruppe insgesamt seltener eine Mammographie-Untersuchung erhielt, kann im Screeningprogramm eine gute Chance gesehen werden, diesen Frauen eine Untersuchung mittels Mammographie zu ermöglichen. Es bestand ein positiver, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme der klinischen Krebsvorsorgeuntersuchungen und einer Screening-Teilnahme.

Die HT fand sehr viel seltener Anwendung als noch zur Zeit der Erstbefragung. Grund hierfür scheint eine zunehmende Sensibilisierung für die Risiken der HT sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch in Arztkreisen zu sein. Während die HT-Prävalenz durch die sozioökonomische Stellung der Frauen keinen deutlichen

Einfluss erfuhr, so sank sie doch mit zunehmendem Alter. Die meisten noch laufenden Hormonbehandlungen erfolgten mithilfe von Kombinationspräparaten und dauerten bereits mehr als fünf Jahre an. Auch die Phytotherapie wurde seltener genutzt als noch zu Zeiten der ersten MARIE-Studie und stellte also für die von Wechseljahresbeschwerden betroffenen Frauen keine annehmbare Alternative zur HT dar. Hauptgrund für den Rückgang war eine nicht zufriedenstellende Wirkung der Präparate. Mit zunehmendem Alter sank die Anwendung von Phytotherapeutika, wobei sie als Wirkstoffe zumeist Cimicifuga, Johanneskraut und Isoflavone enthielten und eher kurz- bis mittelfristig eigenommen wurden. Bezüglich des Einflusses durch die sozioökonomische Stellung kann anhand der Ergebnisse des Follow-ups keine verlässlische Aussage getroffen werden.

5. Zusammenfassung, Summary

Hintergrund. Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor der Frau. In den letzten Jahren rückte die Früherkennung verstärkt in Fokus von Forschung und öffentlicher Aufmerksamkeit, der Mammographie kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu. In Deutschland wurde daher ein Mammographie-Screeningprogramm eingerichtet, das in Hamburg seit 2007 / 2008 umgesetzt wird. Bisherige Erhebungen fanden zwar Teilnahmequoten von ca. 50 % pro Quartal. Weitgehend ungeklärt blieb bislang, ob das Screening alle Frauen der Zielgruppe gleichermaßen erreicht oder ob sich bestimmte Frauen ihm entziehen. Mit der vorliegenden Arbeit wurden daher die Nutzung verschiedener Krebsfrüherkennungsmaßnahmen inner- und außerhalb des Screening-Programms sowie mögliche Einflussfaktoren überprüft.

Bei der medikamentösen Behandlung der Wechseljahresbeschwerden stehen derzeit v.a. zwei Optionen zur Verfügung: die Hormontherapie (HT) und Phytotherapie. Da mithilfe der HT klimakterische Symptome recht zuverlässig behandelbar sind, war sie grade in Deutschland bis Ende des letzten Jahrhunderts weit verbreitet. Als jedoch verschiedene internationale Studien die Risiken der HT, insbesondere an Brustkrebs zu erkranken, aufdeckten, geriet sie sowohl in Fachkreisen wie auch der öffentlichen Meinung zunehmend in Verruf. Es war deshalb der Frage nachzugehen, ob und wie stark die HT-Prävalenz seitdem gesunken ist und ob die Phytotherapie als wichtigste alternative Behandlungsmöglichkeit häufiger Anwendung fand.

Methoden. Die Basis, um die Entwicklungen in den o.g. Bereichen nachzuvollziehen, bildeten die MARIE-Studie („MARIE1“) und das Follow-up der Kontrollpersonen („MARIE2“). MARIE1 (Akronym: Mammakarzinom-Risikofaktor-Erhebung) war eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie mit dem Ziel, Brustkrebsrisikofaktoren oder -gruppen zu identifizieren. Die Erhebung fand 2002 bis 2005 in den Studienzentren Hamburg und Rhein-Neckar-Karlsruhe mithilfe eines Face-to-face-Interviews statt. Es konnten seinerzeit 3813 Brustkrebsfälle und 7341 gesunde Kontrollen (davon 4008 in Hamburg) rekrutiert werden. Bei MARIE2 handelt es sich um eine 2011 bis 2012 erfolgte Follow-up-Befragung der Kontrollgruppe, betrachtet wurden in dieser Arbeit nur Frauen aus Hamburg (N = 2375). Die Datenerhebung geschah auf dem Postweg durch selbst auszufüllende Fragebögen. Zusätzliche Datenquellen waren das Hamburgische Krebsregister und die Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter.

Ergebnisse. Der Rücklauf unter allen zur Teilnahme fähigen Frauen (MARIE1-Teilnehmerinnen, kontaktierbar und nicht verstorben) lag bei 64 %. Seit MARIE1 sind für die Follow-up-Teilnehmerinnen durchschnittlich 7,2 Jahre vergangen. In dieser Zeit ließen je 80 % von ihnen mindestens eine ärztliche Brust- bzw. gynäkologische Untersuchung durchführen, die durchschnittliche Anzahl lag jeweils bei vier. Es fand sich bei beiden kein signifikanter Einfluss durch die sozioökonomische Stellung. Mindestens eine Untersuchung durch Mammographie erhielten fast ebenso viele Frauen (78 %), die Anzahl war im Schnitt 2,5. Je höher der sozioökonomische Status war, desto höher zeigte sich auch die Mammographie-Prävalenz. Betrachtet man diejenigen Frauen, welche seit der Screening-Einführung durchgehend der Zielgruppe (50 – 69 Lebensjahre) angehörten, so lag die Einladungsquote seitdem bei 94 %, die Teilnahmerate bei 67 % und die Mammographie-Prävalenz insgesamt bei 90 %. Dabei nahmen jene Frauen häufiger am Screening teil, die einer niedrigeren sozioökonomischen Stellung angehörten oder eine klinische Untersuchung zur Krebsfrüherkennung bei der Frau (ärztliches Brustabtasten, gynäkologische Untersuchung) ebenfalls durchführen ließen.

Die Prävalenz aktuell laufender Hormoneinnahmen reduzierte sich deutlich: Zu Zeiten von MARIE1 lag sie bei 37 % und gegenwärtig bei 11 %. HT-Nutzerinnen waren tendenziell jünger, ein signifikanter Einfluss sozioökonomischer Faktoren konnte nicht gefunden werden. Das zuletzt eingenommene Hormontherapeutikum war vorwiegend ein Kombinationspräparat (45 %) und die Einnahmedauer langfristig (mehr als fünf Jahre: 61 %). Für Frauen, die eine HT bereits beendet hatten, waren Gründe für das Absetzen insbesondere: Bedenken wegen Nebenwirkungen (38 %), Altersgründe (38 %), Abraten durch den Arzt (26 %) und ausbleibende Beschwerden (20 %). Die Phytotherapie fand ebenfalls seltener Anwendung: Die Prävalenz laufender Behandlungen mit Pflanzenpräparaten sank von 4 % (MARIE1) auf 2 % (MARIE2). Zwar waren die Nutzerinnen auch hier tendenziell jünger, dagegen ergab sich bezüglich sozioökonomischer Faktoren kein einheitliches Bild (kein signifikanter Unterschied in den Bildungsschichten, signifikant höhere Einnahmeraten in höherer beruflicher Stellung). Die meisten Einnahmen waren kurz- (kleiner ein Jahr: 30 %) bis mittelfristig (ein bis fünf Jahre: 34 %). Die wichtigsten Absetzgründe waren eine nicht ausreichende Wirksamkeit (41 %) und ein Ausbleiben der Beschwerden (34 %).

Diskussion, Schlussfolgerungen. Unter den Krebsfrüherkennungsmaßnahmen der Frau wurden das ärztliche Brustabtasten, die gynäkologische Untersuchung und die Mammographie ähnlich in Anspruch genommen. Die klinischen Untersuchungen wurden dabei seltener durchgeführt als empfohlen. Zudem nahmen Frauen, die eine klinische Krebsvorsorgeuntersuchung durchführen ließen, auch häufiger am Mammographie-Screening teil. Innerhalb des Screeningprogramms ist es offenbar auch langfristig nicht möglich, den EU-Richtwert für eine Teilnahmequote von mindestens 70 % zu erreichen. Allerdings erscheint in Anbetracht der hohen Mammographie-Prävalenz in der Zielgruppe des Screenings die Teilnahmequote nur bedingt Aussagekraft über die Versorgungsgüte zu haben. Die Aufgabe des organisierten Screenings sollte viel eher in der Schaffung der Möglichkeit zur Mammographie gesehen werden, wovon grade Frauen niedrigeren Bildungsniveaus zu profitieren scheinen. Die Versorgungsgüte selbst sollte stattdessen mithilfe des Grads der Informiertheit über Vor- und Nachteile einer Mammographie-Untersuchung sowie der Möglichkeit bzw. dem Zugang zu dieser gemessen werden.

Die HT wird von Frauen mittleren bis höheren Alters sehr viel seltener angewandt als noch vor sieben Jahren. Die angegebenen Absetzgründe lassen darauf schließen, dass dieser Rückgang (neben ausbleibender Wechseljahresbeschwerden) vornehmlich auf eine Sensibilisierung gegenüber den zwischenzeitlich aufgedeckten Risiken sowohl in Arzt- wie auch Laienkreisen zurückzuführen ist. Phytotherapeutika wurden von den Frauen ebenfalls weniger genutzt und stellten also offenbar keine annehmbare Alternative zur HT dar. Mit zunehmendem Alter der Frauen gingen geringere HT- und Phytotherapie-Prävalenzen einher, wohl wegen des altersentsprechend abnehmenden Beschwerdebilds. Die sozioökonomische Stellung scheint dagegen kaum bzw. weniger eindeutig Einfluss zu nehmen.

Background. Breast cancer is the most common malignoma among women. During the last years early-detection of breast cancer became more and more important, while mammography achieves a pivotal role. Thus, in Germany an organized mammography screening program was established and started in 2007 / 2008 in Hamburg. Since then participation was found to be stable at quarterly 50 %, but it remains to be elucidated whether the screening program reaches target groups (women 50 – 69 years) appropriately. For this reason the present work aims to reveal the utilization of early cancer detection with special interest on mammography, within and outside of the organized screening program, and to investigate possible influencing factors.

The therapy of climacteric symptoms is presently based on two main options: hormone therapy (HT) and / or herbal therapy. Until recent years HT was very common in Germany because of its high potency. Meanwhile several international studies have found HT to be a risk factor for different malignant diseases, first of all breast cancer, and a critical discussion about HT started in professional circles as well as in major public. Therefore, in the past few years the prevalence of on-going HT has declined and the prevalence of herbal therapy, as the most common alternative of HT, might have increased. Of both, HT and phytotherapy, prevalences and potential influencing factors were examined.

Methods. The present work is based on the follow-up of the control group of the MARIE-case-control-study (acronym: Mamma Carcinoma Risk Factor Evaluation), called “MARIE1”. Women (N = 7341) aged 50 to 74 years and free of breast cancer were included as controls from population registries. At baseline (2002 – 2005), face-to-face interviews were performed in two regions of Germany, Hamburg and Rhine-Neckar-Karlsruhe. In Hamburg the follow-up of the control group (N = 4008) has been conducted via mailed self-reported questionnaires between 2011 and 2012 (“MARIE2”). Additional data on vital status, including death certificates, and cancer were collected from the Hamburg cancer registry (Hamburgisches Krebsregister) and local public health offices.

Findings. The response rate of eligible persons was 64 % and the mean age of currently partaking women was 70 years. On average follow-up time was 7.2 years between MARIE1 and MARIE2. During this time 80 % of the women have had at least one clinical breast exam and gynecological examination, respectively, with an

average of four examinations each. A significant influence by socioeconomic factors could not be found. Nearly the same amount of women, namely 78 %, made use of mammography since MARIE1 with a mean number of 2.5 individual mammograms, independent of the setting. Moreover, mammography use was elevated in women with higher socioeconomic status. Among the target age-group for mammography screening (50 – 69 years) 90 % of women have had a mammogram between MARIE1 and MARIE2. The rate of screening invitation in this age-group was 94 % and the rate of participation was 67 % since initiation of the screening. The rate of screening invitation in this age-group was since initiation of the screening 94 % and the rate of participation was 67 %. Furthermore, women took part in organized screening more often if their socioeconomic status was lower and if they reported another early-detection measure (professional breast exam or gynecological examination), respectively.

Compared to MARIE1 the prevalence of actual on-going HT was notably reduced from 37 % to 11 %. There was a tendency of younger women to use more often HT, whereas socioeconomic factors have had no evident influence. In women, who used climacteric HT after the first survey, the last hormone preparation received mostly contained a combination of estrogen and progesterone (45 %) and was taken for a long term (more than five years: 61 %). The most common reasons for HT termination were: worries about adverse effects (38 %), for reasons of age (38 %), recommendation by the doctor in charge (26 %) and absence of climacteric disorders (20 %). There was a reduction in herbal therapy as well: prevalence of on-going phytotherapy declined from 4 % (MARIE1) to 2 % (MARIE2). Comparable with results for HT, younger women used more often herbal therapy, although there was no clear difference between socioeconomic groups. Duration of use of phytotherapy was relatively short (less than one year: 30 %, one to three years: 34 %) and women most often quit for reasons like insufficient potency (41 %) or absence of climacteric complaints (34 %).

Discussion, Conclusion. The frequencies of the early-detection measures, breast exam, gynecological examination and mammography, were similar in participating women of MARIE2. However, in the recent study collective breast exam and gynecological examination were less frequent used than recommended by experts. Furthermore, participation in mammography screening was associated with utilization

of another option for breast cancer early detection. The level of screening participation recommended by the EU (70 %) seems to be even in long term not reachable. However, a mammography prevalence of 90 % in the target age group suggests, that there is a co-existing opportunistic screening particularly in the higher social class. The purpose of the organized screening program should be eventually considered as improved health care supply for women with lower socioeconomic status, who seem to benefit from it the most. Additionally, to assess the quality of health care supply with mammography the level of information about benefits and risks should be also evaluated.

Climacteric HT was much less frequently used than seven years ago in the present study of middle and higher aged women. The reduction of HT prevalence is, beside less heavy climacteric complaints in the elderly and age itself, apparently caused by a sensitization of medical professions as well as patients for its adverse effects and risks. Owed to a likewise decreased prevalence the phytotherapy seems not to be a reasonable alternative to HT by the concerned women. Apart from age, socioeconomic factors did not have had an influence on the prevalences of HT and phytotherapy use.

6. Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2008. *Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001k.pdf (Stand: 26.07.2012; 10:43).

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010. *Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause*. Erscheinungsort: Online im Internet.URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062_S3_Hormontherapie_in_der_Peri-_und_Postmenopause__HT__lang_09-2009_12-2011.pdf (Stand: 27.04.2014; 15:44).

Baines, C. J., Miller, A. B., Wall, C., McFarlane, D. V., Simor, I. S., Jong, R., Shapiro, B. J., Audet, L., Petitclerc, M., & Ouimet-Oliva, D. 2013. *Sensitivity and specificity of first screen mammography in the Canadian National Breast Screening Study: a preliminary report from five centers*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://radiology.rsna.org/content/160/2/295.short (Stand: 27.04.2014; 16:04).

Barton, M. B., Harris, R., & Fletcher, S. W. 1999. *The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done?* How? *JAMA*, 282(13): 1270-1280.

Berg, W. A., Zhang, Z., Lehrer, D., Jong, R. A., Pisano, E. D., Barr, R. G., Bohm-Velez, M., Mahoney, M. C., Evans, W. P., III, Larsen, L. H., Morton, M. J., Mendelson, E. B., Farria, D. M., Cormack, J. B., Marques, H. S., Adams, A., Yeh, N. M., & Gabrielli, G. 2012. *Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA*, 307(13): 1394-1404.

Breckwoldt, M. 2008. *Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen*. In M. Breckwoldt, M. Kaufmann, & A. Pfleiderer (Eds.), *Gynäkologie und Geburtshilfe*: Stuttgart: Thieme.

Broeders, M., Moss, S., Nystrom, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lynge, E., & Paci, E. 2012. *The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies*. *J.Med.Screen.*, 19 Suppl 1: 14-25.

Bromberger, J. T., Meyer, P. M., Kravitz, H. M., Sommer, B., Cordal, A., Powell, L., Ganz, P. A., & Sutton-Tyrrell, K. 2001. *Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study*. *Am.J.Public Health*, 91(9): 1435-1442.

Bühling, K. J., von Studnitz, F. S., Jantke, A., Eulenburg, C., & Mueck, A. O. 2012. *Use of hormone therapy by female gynecologists and female partners of male gynecologists in Germany 8 years after the Women's Health Initiative study: results of a survey*. *Menopause.*

Casper, R. F., Barbieri, R. L., Crowley, W. F., & Martin, K. A. 2014. *Clinical manifestations and diagnosis of menopause*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause?source=search_result&search=menopause&selectedTitle=1~150 (Stand: 30.04.2014; 10:13).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010. *Vital signs: breast cancer screening among women aged 50-74 years - United States, 2008*. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.*, 59(26): 813-816.

Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., Lane, D. S., Aragaki, A. K., Kuller, L. H., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Ockene, J., Sarto, G. E., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Ravdin, P. M., Schenken, R., Hendrix, S. L., Rajkovic, A., Rohan, T. E., Yasmeen, S., & Prentice, R. L. 2010. *Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA*, 304(15): 1684-1692.

Chlebowski, R. T., Hendrix, S. L., Langer, R. D., Stefanick, M. L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R. J., Gilligan, M. A., Cyr, M. G., Thomson, C. A., Khandekar, J., Petrovitch, H., & McTiernan, A. 2003. I*nfluence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA*, 289(24): 3243-3253.

Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. 2013. *A Prospective Population-Based Study of Menopausal Symptoms*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2000/09000/A_Prospective_Population_Based_Study_of_Menopausal.7.aspx (Stand: 27.04.2014; 16:17).

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen 2010. *Substanzbezogene Störungen am Arbeitsplatz*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschueren/SubStoerArbeitsplatz_web.pdf (Stand: 11.08.2012; 15:36).

Deutscher Bundestag 2010. *Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgitt Bender, Elisabeth Scharfenberg, Dr. Harald Terpe, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN: Umsetzung und Weiterentwicklung des Mammographie-Screenings in Deutschland*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEAQFjAD&url=http%3A%2F%2Fdip21.bundestag.de%2Fdip21%2Fbtd%2F17%2F031%2F1703127.pdf&ei=h4leUqP5DMW34ATDpoCIAg&usg=AFQjCNGkivRsBWMLPPG8l7mesa8rJN7zMA (Stand: 27.04.2014; 16:28).

Drukteinis, J. S., Mooney, B. P., Flowers, C. I., & Gatenby, R. A. 2013. *Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening*. *Am.J.Med.*, 126(6): 472-479.

Duport, N., Serra, D., Goulard, H., & Bloch, J. 2008. *[Which factors influence screening practices for female cancer in France?]*. *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, 56(5): 303-313.

Espen, G. B., Straand, J., Hunskaar, S., Dalen, I., & Rosvold, E. O. 2013. *Use and discontinued use of menopausal hormone therapy by healthy women in Norway: the Hordaland Women's Cohort study. Menopause*.

Fitzgerald, A. & Berentson-Shaw, J. 2012. *Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review*. *N.Z.Med.J.*, 125(1351): 80-91.

Flesch-Janys, D., Slanger, T., Mutschelknauss, E., Kropp, S., Obi, N., Vettorazzi, E., Braendle, W., Bastert, G., Hentschel, S., Berger, J., & Chang-Claude, J. 2008. *Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy*. *Int.J.Cancer*, 123(4): 933-941.

Fletcher, S. W., Gralow, J. R., & Sokol, H. N. 2013. *Screening for breast cancer*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer?source=search_result&search=screening+mammogram&selectedTitle=1~126 (Stand: 19.05.2013; 12:53).

Gamucci, T., Vaccaro, A., Ciancola, F., Pizzuti, L., Sperduti, I., Moscetti, L., Longo, F., Fabbri, M. A., Giampaolo, M. A., Mentuccia, L., Di, L. L., & Vici, P. 2013. *Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis*. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.*

Giuliano, V. & Giuliano, C. 2013. *Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts*. *Clin.Imaging*, 37(3): 480-486.

Gottschling, C. 2006. *Hormontherapie – Brustkrebs auf Rezept*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/osteoporose/news/hormontherapie_aid_108697.html (Stand: 27.04.2014; 16:29).

Gotzsche, P. C. & Nielsen, M. 2011. *Screening for breast cancer with mammography*. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*,(1): CD001877.

Greendale, G. A., Derby, C. A., & Maki, P. M. 2011. *Perimenopause and cognition*. *Obstet.Gynecol.Clin.North Am.*, 38(3): 519-535.

Gruber, E. V., Stock, S., & Stollenwerk, B. 2012. *Breast cancer attributable costs in Germany: a top-down approach based on sickness funds data*. *PLoS.One.*, 7(12): e51312.

Health & Consumer Protection Directorate-General 2006. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition)*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf (Stand: 27.04.2014; 19:15).

Hooley, R. J., Greenberg, K. L., Stackhouse, R. M., Geisel, J. L., Butler, R. S., & Philpotts, L. E. 2012. *Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41*. *Radiology*, 265(1): 59-69.

Hubbard, R. A., Kerlikowske, K., Flowers, C. I., Yankaskas, B. C., Zhu, W., & Miglioretti, D. L. 2011. *Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study*. *Ann.Intern.Med.*, 155(8): 481-492.

Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. 2010. *Cancer statistics, 2010*. *CA Cancer J.Clin.*, 60(5): 277-300.

Jorgensen, K. J., Brodersen, J., Hartling, O. J., Nielsen, M., & Gotzsche, P. C. 2009. *Informed choice requires information about both benefits and harms*. *J.Med.Ethics*, 35(4): 268-269.

Kalager, M., Adami, H. O., Bretthauer, M., & Tamimi, R. M. 2012. *Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program*. *Ann.Intern.Med.*, 156(7): 491-499.

Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014. *Mammographie-Screening*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.kbv.de/html/themen_2845.php (Stand: 27.04.2014; 15:32).

Klöppel, G., Kreipe, H., Remmele, W., & Dietel, M. 2013. *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Koch, K. 2002. Mammographie-Screening: *Das „Wie" spaltet die Fachwelt*. *Deutsches Ärzteblatt*, März 2002: 16.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2012. *Evaluationsbericht 2008-2009 – Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.mammo-programm.de/cms_upload/fck-userfies/Evaluationsbericht_2008-2009_web.pdf (Stand: 27.04.2014; 19:48).

Kravitz, H. M., Ganz, P. A., Bromberger, J., Powell, L. H., Sutton-Tyrrell, K., & Meyer, P. M. 2003. *Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition*. *Menopause.*, 10(1): 19-28.

Krebsinformationsdienst 2006. *Gebärmutterhalskrebs: Das Zervixkarzinom*. Erscheiungsort: Online im Internet. URL: http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/index.php (Stand: 27.04.2014; 19:57).

Krebsinformationsdienst 2012. *Brustkrebs: Früherkennung durch Abtasten und Mammographie*. Erscheiungsort: Online im Internet. URL: http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/frueherkennung.php (Stand: 27.04.2014; 19:55).

Kriege, M., Brekelmans, C. T., Boetes, C., Besnard, P. E., Zonderland, H. M., Obdeijn, I. M., Manoliu, R. A., Kok, T., Peterse, H., Tilanus-Linthorst, M. M., Muller, S. H., Meijer, S., Oosterwijk, J. C., Beex, L. V., Tollenaar, R. A., de Koning, H. J., Rutgers, E. J., & Klijn, J. G. 2004. *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. *N.Engl.J.Med.*, 351(5): 427-437.

Kropp, S., Terboven, T., Hedicke, J., Mutschelknauss, E., Slanger, T., Braendle, W., Berger, J., Chang-Claude, J., & Flesch-Janys, D. 2007. *Good agreement between physician and self-reported hormone therapy data in a case-control study*. *J.Clin.Epidemiol.*, 60(12): 1280-1287.

Loving, V. A., DeMartini, W. B., Eby, P. R., Gutierrez, R. L., Peacock, S., & Lehman, C. D. 2010. *Targeted ultrasound in women younger than 30 years with focal breast signs or symptoms: outcomes analyses and management implications*. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 195(6): 1472-1477.

Ludwig, M. 2010. *Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause*. *Gynäkologische Endokrinologie*: 78-95. Hamburg.

North American Menopause Society 2010. *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause.*, 17(2): 242-255.

Obi, N., Chang-Claude, J., Berger, J., Braendle, W., Slanger, T., Schmidt, M., Steindorf, K., Ahrens, W., & Flesch-Janys, D. 2009. *The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study*. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 18(8): 2207-2213.

Otto, S. J., Fracheboud, J., Verbeek, A. L., Boer, R., Reijerink-Verheij, J. C., Otten, J. D., Broeders, M. J., & de Koning, H. J. 2012. *Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study*. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 21(1): 66-73.

Paesmans, M., Ameye, L., Moreau, M., & Rozenberg, S. 2010. *Breast cancer screening in the older woman: an effective way to reduce mortality?. Maturitas*, 66(3): 263-267.

Passaperuma, K., Warner, E., Causer, P. A., Hill, K. A., Messner, S., Wong, J. W., Jong, R. A., Wright, F. C., Yaffe, M. J., Ramsay, E. A., Balasingham, S., Verity, L., Eisen, A., Curpen, B., Shumak, R., Plewes, D. B., & Narod, S. A. 2012. *Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations*. *Br.J.Cancer*, 107(1): 24-30.

Pfleiderer, A. & Kaufmann, M. 2008. *Gynäkologische Untersuchung*. In M. Breckwoldt, M. Kaufmann, & A. Pfleiderer (Eds.), *Gynäkologie und Geburtshilfe*: 34-50. Stuttgart: Thieme.

Pijpe, A., Andrieu, N., Easton, D. F., Kesminiene, A., Cardis, E., Nogues, C., Gauthier-Villars, M., Lasset, C., Fricker, J. P., Peock, S., Frost, D., Evans, D. G., Eeles, R. A., Paterson, J., Manders, P., van Asperen, C. J., Ausems, M. G., Meijers-Heijboer, H., Thierry-Chef, I., Hauptmann, M., Goldgar, D., Rookus, M. A., & van Leeuwen, F. E. 2012. *Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study* (GENE-RAD-RISK). *BMJ*, 345: e5660.

Pschyrembel 2014. *Klinisches Wörterbuch*. Berlin: de Gruyter.

Rijnsburger, A. J., Obdeijn, I. M., Kaas, R., Tilanus-Linthorst, M. M., Boetes, C., Loo, C. E., Wasser, M. N., Bergers, E., Kok, T., Muller, S. H., Peterse, H., Tollenaar, R. A., Hoogerbrugge, N., Meijer, S., Bartels, C. C., Seynaeve, C., Hooning, M. J., Kriege, M., Schmitz, P. I., Oosterwijk, J. C., de Koning, H. J., Rutgers, E. J., & Klijn, J. G. 2010. *BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study*. *J.Clin.Oncol.*, 28(36): 5265-5273.

Robert-Koch-Institut 2012. *Krebs in Deutschland - Pressemitteilung des Robert-Koch-Instituts*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2012/01_2012.html?nn=2775146 (Stand: 27.04.2014; 20:00).

Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe)*. Berlin.

Rossouw, J. E., Manson, J. E., Kaunitz, A. M., & Anderson, G. L. 2013. *Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy*. *Obstet.Gynecol.*, 121(1): 172-176.

Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., Burger, H. G., Colditz, G. A., Davis, S. R., Gambacciani, M., Gower, B. A., Henderson, V. W., Jarjour, W. N., Karas, R. H., Kleerekoper, M., Lobo, R. A., Manson, J. E., Marsden, J., Martin, K. A., Martin, L., Pinkerton, J. V., Rubinow, D. R., Teede, H., Thiboutot, D. M., & Utian, W. H. 2010. *Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement*. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 95(7 Suppl 1): s1-s66.

Schou, B., I, Karesen, R., Skaane, P., Engelstad, K. S., & Ekeberg, O. 2013. *Recall mammography and psychological distress*. *Eur.J.Cancer*, 49(4): 805-811.

Seifert-Klauss, V. 2011. P*eri- und Postmenopause*. In M. Kiechle (Ed.), *Gynäkologie und Geburtshilfe*: München: Elsevier.

Shifren, J. L. & Schiff, I. 2010. *Role of hormone therapy in the management of menopause*. *Obstet.Gynecol.*, 115(4): 839-855.

Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. 2013. *Cancer Statistics, 2013*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21166/full?campaign=dartwol%257C256988400 (Stand: 27.04.2013; 20:02).

Slanger, T., Mutschelknauss, E., Kropp, S., Braendle, W., Flesch-Janys, D., & Chang-Claude, J. 2007. *Test-retest reliability of self-reported reproductive and lifestyle data in the context of a German case-control study on breast cancer and postmenopausal hormone therapy*. *Ann.Epidemiol.*, 17(12): 993-998.

Slanger, T. E., Chang-Claude, J. C., Obi, N., Kropp, S., Berger, J., Vettorazzi, E., Braendle, W., Bastert, G., Hentschel, S., & Flesch-Janys, D. 2009. *Menopausal hormone therapy and risk of clinical breast cancer subtypes*. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 18(4): 1188-1196.

Struewing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S. M., Berlin, M., McAdams, M., Timmerman, M. M., Brody, L. C., & Tucker, M. A. 1997. *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews*. *N.Engl.J.Med.*, 336(20): 1401-1408.

Teschner, A. & Hinrichsen, M. 2007. *Gynäkologische Endokrinologie*. In M. Stauber & T. Weyerstahl (Eds.), *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe*: Stuttgart: Tieme.

Tham, Y. L., Kramer, R., & Osborne, C. K. 2009. *Evaluation of Patients for Metastasis Prior to Primary Therapy*. In R. Harris (Ed.), *Diseases of the Breast*: 484. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Tice, J. A., Cummings, S. R., Smith-Bindman, R., Ichikawa, L., Barlow, W. E., & Kerlikowske, K. 2008. *Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model*. *Ann.Intern.Med.*, 148(5): 337-347.

van Agt,. H., Fracheboud, J., van der Steen, A., & de Koning, H. 2012. *Do women make an informed choice about participating in breast cancer screening? A survey among women invited for a first mammography screening examination*. *Patient.Educ.Couns.*, 89(2): 353-359.

Woods, R. W., Sisney, G. S., Salkowski, L. R., Shinki, K., Lin, Y., & Burnside, E. S. 2011. *The mammographic density of a mass is a significant predictor of breast cancer*. *Radiology*, 258(2): 417-425.

World Health Organization 2012. *BMI classification*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Stand: 27.04.2012; 20:03).

World Health Organization 2013a. *ICD-10 Version:2010*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C50.0 (Stand: 15.02.2013; 18:10).

World Health Organization 2013b. *Palliative care*. Erscheinungsort: Online im Internet. URL: http://www.who.int/cancer/palliative/en/ (Stand: 17.02.2013; 12:10).

World Health Organization 2014. *World Cancer Report 2014: 18-19. Lyon: International Agency for Research on Cancer.*

Yaffe, M. J. & Mainprize, J. G. 2011. *Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening*. *Radiology*, 258(1): 98-105.

Yaghjyan, L., Colditz, G. A., Collins, L. C., Schnitt, S. J., Rosner, B., Vachon, C., & Tamimi, R. M. 2011. *Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics*. *J.Natl.Cancer Inst.*, 103(15): 1179-1189.

Zahl, P. H., Gotzsche, P. C., & Maehlen, J. 2011. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. *Lancet Oncol.*, 12(12): 1118-1124.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CI-95	95 %-Konfidenzintervall
HKR	Hamburgisches Krebsregister
HT	Hormon(ersatz)therapie
MARIE	Mammakarzinom-Risikofaktor-Erhebung
MARIE1	erste Erhebung der MARIE-Studienreihe und eigentliche „MARIE-Studie“ (2002 bis 2005)
MARIE2	Follow-up der (Hamburger) Kontrollgruppe von MARIE1 (2011 bis 2012)
MARIE^{plus}	Follow-up der Fallgruppe von MARIE1 (2009)
MD	Median
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
RNK	Studienzentrum der ersten MARIE-Studie: Rhein-Neckar-Karlsruhe
SD	Standardabweichung
WHO	World-Health-Organisation

7.2. Der Follow-up-Fragebogen (MARIE2)

Die folgenden Seiten enthalten den achtseitigen Originalfragebogen der Follow-up-Befragung.

Studiennummer:

Datum erstes Interview: Ausfüll-Datum |__|__|__|__|__|__|

Zweitbefragung der Teilnehmerinnen der MARIE-Studie

Liebe Marie-II-Studienteilnehmerin!

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, uns noch einmal aktuelle Informationen zu Ihrem Lebensstil und Ihrer Gesundheit mitzuteilen. Einige Fragen werden Ihnen bekannt vorkommen, andere nicht. Wir möchten erfahren, ob und wie sich in den Jahren seit der ersten Befragung Ihre Gesundheit und evtl. Ihr Lebensstil verändert haben. Ihre Antworten sind wichtig und wertvoll für die Beurteilung der langfristigen gesundheitlichen Entwicklung in der Kohorte der Marie-Teilnehmerinnen. Sie erlauben uns damit, Zusammenhänge zwischen neuen Erkrankungen und dem Lebensstil zu untersuchen.

Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt und ausschließlich anonym ausgewertet. Der Fragebogen ist deshalb nur mit einer Kennnummer versehen.

Ihre Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig.

Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens:
Viele Fragen beziehen sich auf die Zeit nach der ersten Marie-Befragung. Zu Ihrer leichteren Orientierung ist oben auf dieser Seite das Datum Ihres ersten Interviews angegeben.

Bitte kreuzen Sie im Folgenden die Antwort an, welche am besten auf Sie zutrifft und füllen Sie bitte die entsprechenden Felder aus. Bitte machen Sie jeweils nur ein Kreuz pro Frage, außer wenn „Mehrfachnennungen möglich" angegeben ist.

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihre erneute Teilnahme an der MARIE-II-Studie!

Bei weiteren Fragen oder wenn Sie Schwierigkeiten bei der Beantwortung des Fragebogens haben, können Sie uns gerne telefonisch oder per E-Mail erreichen.

Ansprechpartner:

Dr. Nadia Obi	Telefonnummer:	040 74105 9525	E-Mail: n.obi@uke.de
Dr. Judith Heinz	Telefonnummer:	040 74105 7296	E-Mail: j.heinz@uke.de
Till Olchers	Telefonnummer:	040 74105 7787	E-Mail: t.olchers@uke.de

Lebenssituation

1. **Sind Sie zurzeit erwerbstätig?**
   - ❑ Ich war nie erwerbstätig
   - ❑ Nein, ich bin nicht mehr erwerbstätig
   - ❑ Ja, ich bin erwerbstätig
   - ❑ Keine Angabe / weiß nicht

2. **Wenn Sie erwerbstätig sind oder waren, waren Sie jemals in Schichtarbeit tätig?**
   - ❑ Ja
   - ❑ Nein
   - ❑ Keine Angabe / weiß nicht

3. **Wie ist Ihr aktueller Familienstand?**
   - ❑ Verheiratet
   - ❑ Verwitwet
   - ❑ Ledig/geschieden ohne Partner
   - ❑ Lebensgemeinschaft
   - ❑ Getrennt lebend
   - ❑ Keine Angabe

Gesundheitszustand

4. **Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?**

(Bitte ein Kreuz pro Zeile)	ausge-zeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
Allgemeiner Gesundheitszustand	❑	❑	❑	❑	❑
Lebensqualität	❑	❑	❑	❑	❑
Schlafqualität	❑	❑	❑	❑	❑
Gedächtnis	❑	❑	❑	❑	❑
Körperliche Fitness	❑	❑	❑	❑	❑
Zahngesundheit/Beißen/Kauen	❑	❑	❑	❑	❑

Vorsorge und Brustkrebs

5. **Haben Sie in den Jahren seit der ersten Marie-Befragung folgende Krebsfrüherkennungsuntersuchungen durchführen lassen und wenn ja, wie häufig?**

	Nein	Ja	Anzahl	Wann zuletzt (Jahr)?
Brustabtasten durch einen Arzt	❑	❑	____	Jahr ____
Gynäkologische Untersuchung	❑	❑	____	Jahr
Mammographie einschließlich ggf. Screening-Mammographie	❑	❑	____	Jahr ____

6. **Seit 2007 werden Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre zentral zum Mammographie-Screening (Röntgen-Reihenuntersuchung der Brust) eingeladen.**

a) Wurden Sie zum Mammographie-Screening eingeladen?	❑ Ja	❑ Nein	❑ weiß nicht
b) Haben Sie am Mammographie-Screening teilgenommen?	❑ Ja	❑ Nein	❑ weiß nicht

Hormoneinnahme

7. a) Haben Sie seit der Marie-Befragung Hormone (Östrogen, Gestagen) zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Weiß nicht / keine Angabe

b) Wenn ja, nehmen Sie zurzeit Hormone gegen Wechseljahresbeschwerden ein?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Weiß nicht / keine Angabe

c) Wenn nein in Frage 7b: Wann nach der Marie-Befragung haben Sie die Hormone abgesetzt?

Monat/Jahr |__|__|__|__|__|__|

d) Nennen Sie uns bitte Typ und Namen des zuletzt genommenen Hormon-Präparats:

☐ Monopräparat (enthält ausschließlich Östrogen)

☐ Kontinuierliches Kombinationspräparat (enthält Östrogen und Gestagen, beide Hormone werden durchgängig eingenommen)

☐ Sequentielles Kombinationspräparat (enthält Östrogen und Gestagen, wobei das Gestagen nur zeitweise im Zyklus eingenommen wird)

☐ Weiß nicht / keine Angabe

Nennen Sie bitte den/die **Namen** des Präparats/der Präparate:_____

_____

8. Wenn Sie zurzeit Hormone nehmen oder noch nach der Marie-Studie genommen haben: Wie lange haben Sie seit der ersten Befragung insgesamt Hormone eingenommen?

|__|__| Jahre

oder

☐ Weniger als 1 Jahr ☐ 1-5 Jahre ☐ Mehr als 5 Jahre

☐ Weiß nicht / keine Angabe

9. Falls Sie die Hormone zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden abgesetzt haben, nennen Sie uns bitte die Gründe für diese Entscheidung.
(Mehrfachnennungen möglich)

☐ Ich hatte keine Wechseljahresbeschwerden mehr
☐ Aufgrund meines Alters
☐ Ich hatte Bedenken wegen der Nebenwirkungen
☐ Ich habe die Hormontherapie nicht mehr vertragen
☐ Mein Arzt hat mir davon abgeraten
☐ Entfernung der Gebärmutter oder der Eierstöcke
☐ Sonstige Gründe .....
☐ Weiß nicht / keine Angabe

Pflanzliche Präparate

10. **a) Haben Sie seit der Marie-Befragung pflanzliche Präparate zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen?** (z.B. Traubensilberkerze (Cimicifuga), Mönchspfeffer, Soja-Präparate, Rotklee, Isoflavone, Johanniskraut, Nachtkerzenöl oder Ähnliches)

    ☐ Ja ☐ Nein ☐ Weiß nicht / keine Angabe

    b) Wenn ja, nehmen Sie zurzeit pflanzliche Präparate zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden ein?

    ☐ Ja ☐ Nein ☐ Weiß nicht / keine Angabe

    c) Wenn nein in Frage 10b: Wann nach der Marie-Befragung haben Sie die pflanzlichen Präparate abgesetzt?

    Monat/Jahr |__|__|__|__|__|__|

    d) Welche pflanzlichen Präparate haben Sie zuletzt genommen?
    (Mehrfachnennungen möglich)

    ☐ Cimicifuga (z.B. Remifemin)
    ☐ Isoflavone (Soja, Rotklee)
    ☐ Johanniskraut
    ☐ Sonstiges
    ☐ Weiß nicht / keine Angabe

    Nennen Sie bitte den/die **Namen** des Präparats/der Präparate:_____

    _____

11. **Wenn Sie pflanzliche Präparate nehmen oder nach der Marie-Studie genommen haben: Wie lange haben Sie seit der ersten Befragung insgesamt pflanzliche Präparate zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen?**

    |__|__| Jahre

    oder

    ☐ Weniger als 1 Jahr ☐ 1-5 Jahre ☐ Mehr als 5 Jahre

    ☐ Weiß nicht / keine Angabe

12. **Falls Sie pflanzliche Präparate zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden abgesetzt haben, nennen Sie uns bitte die Gründe für diese Entscheidung.**
    (Mehrfachnennungen möglich)

    ☐ Ich hatte keine Wechseljahresbeschwerden mehr
    ☐ Aufgrund meines Alters
    ☐ Sie hatten nicht die erwartete Wirkung
    ☐ Mein Arzt hat mir davon abgeraten
    ☐ Sonstige Gründe:_____

Ernährung, Lebensstil

13. Nehmen oder nahmen Sie im vergangenen Jahr regelmäßig (mind. 3x pro Woche mind. 1 Jahr lang) Vitamine, Mineralstoffe oder ähnliche Präparate ein?

❑ Ja ❑ Nein ❑ Weiß nicht / keine Angabe

Wenn ja, welche? (Mehrfachnennungen möglich)

	Derzeitige Einnahme	Frühere Einnahme
Mineralstoffpräparate (Magnesium, Calcium, Eisen, Zink und Ähnliches)	❑	❑
Multivitamine	❑	❑
Vitamin D	❑	❑
Andere Vitaminpräparate	❑	❑

14. Haben Sie Ihre Ernährung in den letzten Jahren umgestellt?

(Bitte ein Kreuz pro Zeile)	Nein, unverändert	Ich esse mehr	Ich esse weniger	Ich esse kein/keine/keinen
Insgesamt	❑	❑	❑	
Gemüse, Obst	❑	❑	❑	❑
Vollkornprodukte	❑	❑	❑	❑
Fleisch und Wurst	❑	❑	❑	❑
Milchprodukte	❑	❑	❑	❑
Fisch	❑	❑	❑	❑

15. Wie häufig nahmen Sie im vergangenen Jahr Sojaprodukte und Samen/Kerne zu sich, einschließlich auf Brot und Brötchen?

(Bitte ein Kreuz pro Zeile)	Nie	Weniger als 1 mal pro Monat	2-3 mal pro Monat	1 mal pro Woche	2-3 mal pro Woche	4-6 mal pro Woche	1 mal pro Tag	Mehr als 1 mal pro Tag
Sojaprodukte (Sojamilch, Tofu, Paste, Aufstrich, etc.)	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑
Samen/Kerne (Leinsamen, Sesam, Sonnenblumen-, Kürbiskerne)	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑

16. Wie körperlich aktiv sind Sie generell im Alltag? Treiben Sie regelmäßig Sport?

	Gar nicht	Kaum	Moderat	Sehr
Im Alltag (z.B. Haushalt, Garten, Beruf, zu Fuß gehen, Rad fahren beispielsweise zum Einkaufen)	❑	❑	❑	❑

	Gar nicht	Weniger als 1 x pro Woche	1 x pro Woche	Mehr als 1 x pro Woche
Sport (z.B. Nordic walking, Gymnastik, Yoga) im vergangenen Jahr	❑	❑	❑	❑

17. Wie viel wiegen Sie zurzeit (ohne Kleidung und Schuhe)? |__|__|__| kg

18. Rauchen Sie Zigaretten?

- ❑ Nein, ich habe **nie** geraucht
- ❑ Nein, ich habe **aufgehört** zu rauchen
- ❑ Ja, ich rauche etwa |__|__| Zigaretten pro Tag
- ❑ Keine Angabe

19. Wie häufig und in welcher Menge haben Sie im vergangenen Jahr alkoholische Getränke getrunken?

(bitte nur einen Zeitraum ankreuzen)

	Menge	pro Tag	pro Woche	pro Monat
Wein/Sekt (1 Glas = 0,2 Liter):	.....Liter	❑	❑	❑
Bier (1 Flasche = 0,5 oder 0,33 Liter):	.....Liter	❑	❑	❑
Spirituosen, Aperitif, Likör (Gläschen = 2 cl):	cl	❑	❑	❑

❑ ich habe im letzten Jahr keine alkoholischen Getränke getrunken

Krankheiten und Medikamente

20. Ist seit der ersten Befragung in der Marie-Studie (2002-2005) eine der folgenden Krankheiten bei Ihnen von einem Arzt festgestellt worden?

	Nein	Ja	In welchem Jahr diagnostiziert?	Weiß nicht
Bluthochdruck	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Depression	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Diabetes (Zuckerkrankheit)	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Herz-Kreislauf: Herzinfarkt, Herzschwäche (Insuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Durchblutungsstörungen (Angina pectoris) oder Verschlusskrankheit in den Beinen	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Schlaganfall	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Osteoporose	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Asthma, Chronische Bronchitis	❑	❑	Jahr _ _ _ _	❑
Sonstige schwerwiegende Erkrankung ohne Krebs *(siehe Frage 22)*: **Welche?**_____			Jahr _ _ _ _	

21. Haben Sie seit der Marie-Studie regelmäßig (mindestens 1x pro Woche für mindestens 6 Monate) folgende Präparate eingenommen?

Präparat	Nein	Weiß nicht	Ja	Wenn ja, wie lange haben Sie das Medikament insgesamt eingenommen?	Wissen Sie noch welches Präparat? Name	Nehmen Sie das Medikament zurzeit noch ein?
Medikamente zur Blutverdünnung (z.B. Aspirin, ASS, Godamed)	❑	❑	❑	__| __| Jahr/e oder __| __| Monate	Präparat:	❑ ja ❑ nein
Schmerzmittel (z.B. Aspirin, Voltaren, Ibuprofen)	❑	❑	❑	__| __| Jahr/e oder __| __| Monate	Präparat	❑ ja ❑ nein
Lipidsenker / Statine zur Senkung des Cholesterinspiegels (z.B. Fluvastatin, Lovastatin...)	❑	❑	❑	__| __| Jahr/e oder __| __| Monate	Präparat	❑ ja ❑ nein
Antidepressiva (z. B. Mirtazapin, Fluoxetin, Prozac)	❑	❑	❑	__| __| Jahr/e oder __| __| Monate	Präparat	❑ ja ❑ nein
Beruhigungs- und/oder Schlafmittel	❑	❑	❑	__| __| Jahr/e oder __| __| Monate	Präparat	❑ ja ❑ nein

Tumorerkrankungen

22. Ist bei Ihnen seit der ersten Befragung in der Marie-Studie (2002-2005) ein bösartiger Tumor aufgetreten? Wenn ja, wann wurde er diagnostiziert?

	Nein	Ja	Wann diagnostiziert (Monat/Jahr)?	Weiß nicht
Brustkrebs	❑	❑	__/____	❑
Darmkrebs	❑	❑	/	❑
Lungenkrebs	❑	❑	__/____	❑
Gebärmutterkrebs / Gebärmutterhalskrebs/ Eierstockkrebs	❑	❑	__/____	❑
Magenkrebs	❑	❑	__/____	❑
Hautkrebs (malignes Melanom)	❑	❑	__/____	❑
Harnblasenkrebs/ Nierenkrebs	❑	❑	__/____	❑
Anderer Tumor: Welcher?_____			__/____	

23. Wenn Sie eine Krebsdiagnose hatten: Wer war und/oder ist der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Klinik?

Name (Praxis oder Klinik).....

Adresse (Straße, Hausnummer, Ort)

.....

.....

Name (Praxis oder Klinik).....

Adresse (Straße, Hausnummer, Ort)

.....

.....

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Ihre Kommentare und weitere Mitteilungen:

_____

_____

_____

_____

7.3. Tabellen

Tabelle 7 - 1: Inanspruchnahme der ärztlichen Brustuntersuchung in Abhängigkeit vom Bildungsstatus der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Brustuntersuchung seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	177 *(16,5 %)*	826 *(76,8 %)*	72 *(6,7 %)*	1075 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	115 *(13,3 %)*	720 *(83,2 %)*	30 *(3,5 %)*	865 *(100 %)*	1,34	[1,04;1,73]
	Hoch	59 *(13,6 %)*	358 *(82,3 %)*	18 *(4,1 %)*	435 *(100 %)*	1,30	[0,94;1,79]
Gesamt		351 *(14,8 %)*	1904 *(80,2 %)*	120 *(5,1 %)*	2375 *(100 %)*		

Tabelle 7 - 2: Inanspruchnahme der ärztlichen Brustuntersuchung in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Brustuntersuchung seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	100 *(16,8 %)*	448 *(75,3 %)*	47 *(7,9 %)*	595 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	148 *(14,1 %)*	859 *(81,6 %)*	46 *(4,4 %)*	1053 *(100 %)*	1,30	[0,98;1,71]
	Hoch	103 *(14,3 %)*	589 *(82,0 %)*	26 *(3,6 %)*	718 *(100 %)*	1,28	[0,94;1,73;]
	k.A.	0 *(0,0 %)*	8 *(88,9 %)*	1 *(11,1 %)*	9 *(100 %)*		
Gesamt		351 *(14,8 %)*	1904 *(80,2 %)*	120 *(5,1 %)*	2375 *(100 %)*		

Tabelle 7 - 3: Inanspruchnahme der gynäkologischen Untersuchung in Abhängigkeit vom Bildungsstatus der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Gyn. Untersuchung seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Bildungsniveau	Niedrig	175 *(16,3 %)*	827 *(76,9 %)*	73 *(6,8 %)*	1075 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	111 *(12,8 %)*	730 *(84,4 %)*	24 *(2,8 %)*	865 *(100 %)*	1,39	[1,08;1,80]
	Hoch	60 *(13,8 %)*	361 *(83,0 %)*	14 *(3,2 %)*	435 *(100 %)*	1,27	[0,93;1,75]
Gesamt		346 *(14,6 %)*	1918 *(80,8 %)*	111 *(4,7 %)*	2375 *(100 %)*		

Tabelle 7 - 4: Inanspruchnahme der gynäkologischen Untersuchung in Abhängigkeit von der beruflichen Stellung der Teilnehmerinnen (k.A. = keine Angabe, bei statistischer Analyse ausgeschlossen)

		Gyn. Untersuchung seit MARIE1			Gesamt	OR	CI-95
		Nein	Ja	k.A.			
Berufliche Stellung	Niedrig	97 *(16,3 %)*	456 *(76,6 %)*	42 *(7,1 %)*	595 *(100 %)*	Ref.	Ref.
	Mittel	149 *(14,2 %)*	861 *(81,8 %)*	43 *(4,1 %)*	1053 *(100 %)*	1,23	[0,93;1,63]
	Hoch	100 *(13,9 %)*	594 *(82,7 %)*	24 *(3,3 %)*	718 *(100 %)*	1,26	[0,93;1,71]
	k.A.	0 *(0,0 %)*	7 *(77,8 %)*	2 *(22,2 %)*	9 *(100 %)*		
Gesamt		346 *(14,6 %)*	1918 *(80,8 %)*	111 *(4,7 %)*	2375 *(100 %)*		

Tabelle 7 - 5: Mammographie-Screening – Teilnahme in Abhängigkeit von Einladung für das gesamte Studienkollektiv (k.A. = keine Angabe)

		Teilnahme erfolgt			Gesamt
		Nein	Ja	k.A.	
Einladung erhalten	Nein	743 *(86,3 %)*	54 *(6,3 %)*	64 *(7,4 %)*	861 *(100 %)*
	Ja	403 *(28,8 %)*	977 *(69,9 %)*	17 *(1,2 %)*	1397 *(100 %)*
	k.A.	30 *(25,6 %)*	17 *(14,5 %)*	70 *(59,8 %)*	117 *(100 %)*
Gesamt		1176 *(49,5 %)*	1048 *(44,1 %)*	151 *(6,4 %)*	2375 *(100 %)*

8. Danksagung

Ich möchte mich bei den Mitarbeitern des UCCH herzlich bedanken. Ein besonderer Dank geht an dieser Stelle an Herrn Prof. Flesch-Janys und Frau Dr. Obi, auf deren fachliche Unterstützung ich während meiner Arbeit an der Dissertation immer vertrauen konnte. Ich fand bei ihnen immer offene Türen und Ohren – auch an Tagen, an denen es für sie noch vieles anderes zu tun gab.

Weiterhin möchte ich meiner Familie einen Dank aussprechen: Meiner Ehefrau Laura Katariina für ihren guten Zuspruch während des Studiums und der Erstellung dieser Arbeit, aber auch für ihr Verständnis an Tagen, an denen ich leider weniger Zeit für sie hatte. Weiterhin meinen Eltern Grith und Ulf Schneider, denn beide haben mir das Studium, das ich mir gewünscht hatte, ermöglicht und hatten auch immer das richtige Wort zur richtigen Stunde parat. Zuletzt geht auch ein Dankeschön an die restliche Familie, allen voran meinen Bruder und meine Großeltern. Sie sorgten dafür, dass ich meine Studienzeit nicht nur erfolgreich, sondern auch mit Freude begehen konnte.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Name:	**Schneider**
Vornamen:	**Christian Toni**
Geburtsdatum / -ort:	25.09.1989 in Ueckermünde
Familienstand:	Verheiratet mit Laura Katariina Schneider, geb. Törrönen
Eltern:	Dr. med. Ulf Schneider (Orthopäde) Grith Schneider (Physiotherapeutin)
Geschwister:	Florian Schneider
Schulausbildung und Studium:	2000 – 2008: Lilienthalgymnasium Anklam; 2008: Abitur Seit Sommer 2008: Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg Aufnahme in das Mentoringprogramm für exzellente Studierende 2010: Erstes Staatsexamen 2011 und 2012: Famulaturen in den Bereichen Sportmedizin (am Institut für Sport- und Bewegungsmedizin der Universität Hamburg), Neurologie und innere Medizin (am Evangelischen Krankenhaus Alsterdorf) Seit 2012: Doktorarbeit am UCCH (Universitäres Cancer Center Hamburg) Frühjahr 2014: Zweites Staatsexamen; Beginn des Praktischen Jahrs
Fremdsprachen:	Englisch Französisch Grundkenntnisse im Finnischen
Sonstiges:	Rettungsschwimmerabzeichen in Gold Ehrenamtliches Engagement bei „Was hab‘ ich?“

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

(Hamburg, den 17.06.2014)