

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

Hormonersatztherapie und das kardiovaskuläre Risiko der postmenopausalen Frau

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von
Britta Eidenmüller
aus Hamburg
Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 10.09.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. E. Windler

Prüfungsausschuss: 2. Gutachterin: Prof. Dr. G. Rune

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. F.U. Beil

1	Einleitung	4
1.1	CORA-Studie.....	4
1.2	Hormonersatztherapie und kardiovaskuläres Risiko	4
1.2.1	Kardiovaskuläres Risiko der postmenopausalen Frau	4
1.2.2	Wirkung einer Hormonersatztherapie auf ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	4
1.2.3	Überblick: gegenwärtiger Stand der Wissenschaft.....	8
1.3	Rahmenbedingungen und Fragestellung der CORA-Studie.....	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Aufbau der Studie	11
2.1.1	Auswahl der Fälle	11
2.1.2	Auswahl der Kontrollen.....	12
2.2	Durchführung.....	13
2.2.1	Blutentnahme	13
2.2.2	Blutdruckmessung	14
2.2.3	Anthropometrische Messungen	15
2.2.4	Befragung.....	16
2.2.4.1	Fragebögen.....	16
2.2.4.1.1	Fragebogen zum Ernährungsverhalten.....	16
2.2.4.1.2	Fragebogen zum Lebensstil.....	17
2.2.4.2	Computergestütztes Interview	18
2.2.5	Datenerfassung und Datenprüfung	18
2.3	Statistische Methodik.....	19
2.4	Hormonersatztherapie und postmenopausale Frauen	20
2.5	Abkürzungsverzeichnis.....	21

3	Ergebnisse	22
3.1	Basisstatistik zur Hormonersatztherapie.....	22
3.2	Univariate Auswertung postmenopausaler Probandinnen.....	28
3.2.1	Aktuell HRT versus niemals HRT.....	28
3.2.1.1	Aktuell HRT versus niemals HRT – Kontrollen	34
3.2.1.2	Aktuell HRT versus niemals HRT – Fälle.....	40
3.2.1.3	Aktuell HRT – Fälle versus Kontrollen.....	46
3.2.1.4	Niemals HRT – Fälle versus Kontrollen.....	52
3.2.2	Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT	58
3.2.2.1	Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT – Kontrollen.....	64
3.2.2.2	Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT - Fälle.....	70
3.2.2.3	Niemals/aktuell keine HRT – Fälle versus Kontrollen.....	77
3.3	Multivariate Auswertung.....	83
4	Diskussion.....	86
4.1	Grundlagen.....	86
4.1.1	Nurses Health Study	87
4.1.2	Women’s Health Initiative Study (WHI).....	88
4.1.3	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)	88
4.1.4	Andere Studien	89
4.1.5	Kritikpunkte bisher erschienener Studien.....	89
4.2	Lipidstatus.....	90
4.2.1	Dyslipidämie	90
4.2.2	LDL-Cholesterin.....	91
4.2.3	HDL-Cholesterin	92
4.2.4	Lipoprotein(a)	93
4.3	Blutdruck	94
4.4	Anthropometrische Messungen	95
4.4.1	Waist-to-Hip-Ratio	95
4.4.2	Diabetes bzw. Insulinresistenz.....	97

4.5	Ernährung.....	98
4.5.1	Obst- und Gemüsekonsum.....	98
4.5.2	Fleisch- und Wurstkonsum.....	99
4.6	Rauchverhalten	100
4.7	Methodische Probleme	100
4.8	Ausblick.....	104
5	Zusammenfassung.....	106
6	Literaturverzeichnis.....	107
7	Danksagung.....	128
8	Lebenslauf.....	129
9	Erklärung.....	130

1 Einleitung

1.1 CORA-Studie

Die CORA-Studie (*Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women*) ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie. Sie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Ernährung und Lebensstil sowie sozioökonomischen Merkmalen und verhaltensbeeinflussten klassischen Risikofaktoren auf die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen.

Ein Zusammenhang zwischen Hormonersatztherapie und kardiovaskulären Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen wird immer wieder diskutiert (*Grodstein et al. 2002; Clarke et al. 2000*). In dieser Arbeit werden die Daten der CORA-Studie in Bezug auf die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormonersatztherapie und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen ausgewertet.

1.2 Hormonersatztherapie und kardiovaskuläres Risiko

1.2.1 Kardiovaskuläres Risiko der postmenopausalen Frau

Laut Statistischem Bundesamt 2004 war die führende Todesursache des Jahres 2002 in Deutschland mit einer Häufigkeit von 11,2% die chronisch ischämische Herzkrankheit. Frauen (12,3%) waren häufiger betroffen als Männer (9,9%). Zu den zehn häufigsten Todesursachen zählte der akute Herzinfarkt, von dem 9% der Männer und 6,5% der Frauen betroffen waren. Die tatsächliche Morbidität liegt höher, da nicht jeder Erkrankungsfall zum Tode führt. Bei Frauen sind Mortalität und Krankenhaussterblichkeit nach einem Myokardinfarkt fast doppelt so hoch wie bei Männern (*Medau 2002*). Außerdem haben nahezu zwei Drittel der Frauen, die an einem plötzlichen Herztod versterben, vor dem Ereignis keine hinweisenden Symptome (*Mosca et al. 2004*). Aus diesen Gründen sollte ein besonderes Augenmerk auf die Prävention der koronaren Herzkrankheit gelegt werden.

1.2.2 Wirkung einer Hormonersatztherapie auf ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor der Menopause liegt die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit von Frauen bei etwa einem Fünftel der Inzidenz von Männern (*Windler 1999*). Es gibt bei Frauen einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit nach der Menopause (*Windler 2002; Gohlke-Bärwolf et al. 2002*).

Das Ereignis „Herzinfarkt“ erreicht bei ihnen erst mit einer Latenzzeit von zehn bis fünfzehn Jahren postmenopausal das Niveau der Männer (*Wiesner et al. 1999*). Mit 65 Jahren ist bereits jede dritte Frau von einer manifesten koronaren Herzkrankheit betroffen (*Wenger 1996*).

Das prämenopausal deutlich geringere Auftreten der koronaren Herzkrankheit wurde bisher unter anderem mit einer schützenden Wirkung von Östrogenen erklärt. Diese binden an spezifische Rezeptoren in der Gefäßwand und modulieren Expression und Aktivität verschiedener Enzyme, prothrombotischer Faktoren und vasoaktiver Mediatoren, außerdem wirken sie antioxidativ. Auf diese Weise verstärken sie die Vasodilatation und hemmen das Gefäßmuskelwachstum, wirken somit einer Arteriosklerose entgegen (*Barton 2000; Finking et al. 2000*).

Auch der Lipoproteinmetabolismus wird von Östrogenen beeinflusst. Ohne entsprechende Hormonsubstitution erhöht sich das Gesamtcholesterin in der Menopause um fünf bis zehn Prozent. Dieser Anstieg wird hauptsächlich durch eine Erhöhung des LDL-Cholesterins verursacht. Durch den Mangel an Östrogen verringert sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren der Leber, es kommt zu einem Anstieg des LDL-Serumspiegels. Das erhöhte LDL-Cholesterin beeinflusst alle Stadien der Pathogenese einer Arteriosklerose (*Werner et al. 1990*). Durch eine Hormonsubstitution erhöht sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren, die Serumkonzentration des LDL-Cholesterins nimmt ab.

Neben dem LDL-Cholesterin steigt in der Menopause auch das Lipoprotein(a) an (*Gotto 1994*). Das Risiko eines erhöhten LDL-Cholesterinspiegels wird hierdurch zusätzlich gesteigert (*Wildmeister et al. 1999*). Die Serumspiegel des Lipoprotein(a) werden durch postmenopausale Hormonsubstitution durchschnittlich um 25% gesenkt, in einigen Studien sogar um bis zu 50% (*Shewmon et al. 1994; Kim et al. 1994; Nabulsi et al. 1993*).

In der Menopause sinkt das HDL-Cholesterin ab (*Mosca 2000*). Postmenopausale Hormonsubstitution bewirkt über eine gesteigerte Aktivität der hepatischen Triglyceridlipase eine Erhöhung des schützenden HDL-Cholesterins (*Kafonek 1994*).

Insgesamt kann eine Hormonersatztherapie das LDL-Cholesterin um bis zu 20% senken und das HDL-Cholesterin um maximal 30% anheben (*The Writing Group for the PEPI Trial 1995; Walsh et al. 1991*). Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 7,5% würde eine Reduktion des Risikos für koronare Herzkrankheit um den Faktor 22 herbeiführen (*Windler 2002*).

Zusammenfassend haben viele Studien gezeigt, dass eine postmenopausale Hormonsubstitution das Gesamtcholesterin und Lipoprotein(a) senkt, während das HDL-Cholesterin angehoben wird (Mendelsohn und Karas 1999; Humphrey 2002).

Die schützende Wirkung der Östrogene vor koronarer Herzkrankheit wird zusätzlich durch die Beobachtung gestützt, dass auch bei jüngeren Frauen mit beidseitiger Ovariectomie das Risiko einer Erkrankung ansteigt (Gohlke-Bärwolf 1996).

In ihrer Gesamtheit sind die Effekte einer Hormonersatztherapie so zahlreich und unterschiedlich, dass es unmöglich ist, die genaue klinische Wirkung vorauszusagen (Mendelsohn und Karas 1999; Finking et al. 2000). Aufgrund der ubiquitären Verteilung von Östrogen-Rezeptoren werden Systeme beeinflusst, die sich sowohl günstig als auch ungünstig auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auswirken können. Als Beispiele können die Effekte auf Blutdruck, Lipidstatus oder Vasodilatation einerseits und die Hämostase, Plättchenaggregation oder Zelladhäsion andererseits aufgeführt werden. Einige dieser Effekte haben möglicherweise stadienabhängig sehr unterschiedliche Bedeutung für die Manifestation einer Arteriosklerose (Cano und van Baal 2001).

Die Lebenserwartung unserer Bevölkerung nimmt stetig zu (Abb.1). Im Jahr 2001 hatten Frauen eine Lebenserwartung von 81,6 Jahren, Männer von 75,1 Jahren.

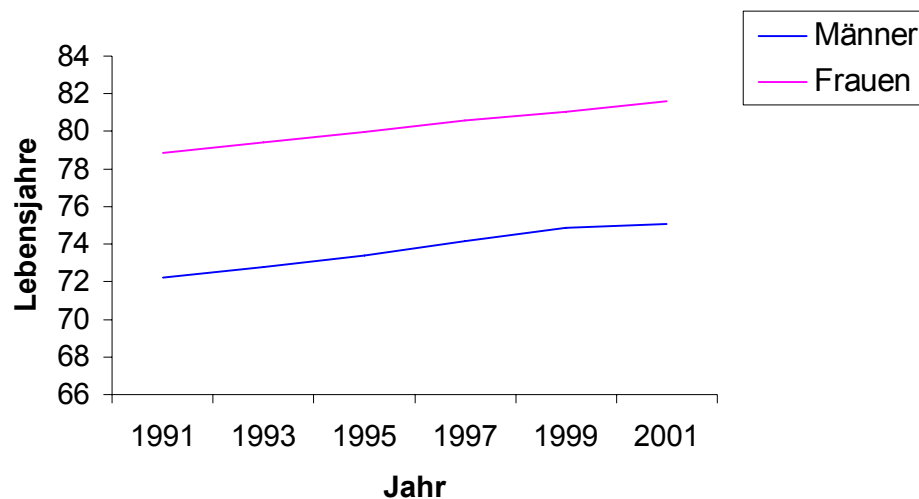


Abb.1: Lebenserwartung von Männern und Frauen nach „WHO Health Data 2004 für Deutschland“

Altersbedingt kommt es zu einem Anstieg von Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit einhergehen.

Aufgrund der weiter ansteigenden Lebenserwartung und der steigenden Kosten des Gesundheitssystems, wobei durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachte Kosten einen hohen Anteil ausmachen (vgl. Abb.2), nehmen Präventionsstrategien mit dem Ziel einer geringeren Morbidität an Bedeutung zu.

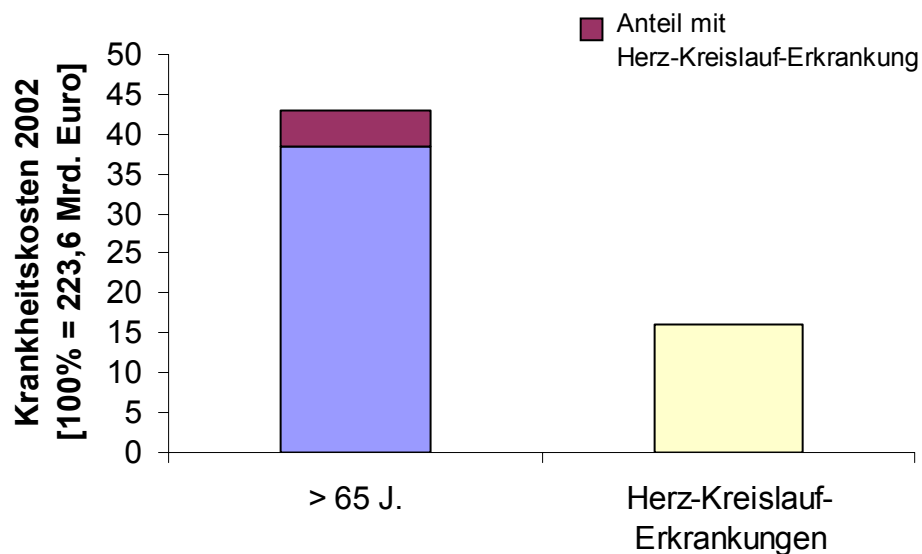


Abb. 2: Anteil der Herz-Kreislaufferkrankungen an den Krankheitskosten im Jahr 2002 nach der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes 2002

Die steigende Lebenserwartung der Frauen in den letzten Jahren hat zur Folge, dass die Zahl der Frauen zunimmt, die mindestens die Hälfte ihres Erwachsenenalters in der Postmenopause verbringt.

Die durchschnittliche Teilnehmerin der CORA-Studie war bei ihrer letzten Regelblutung 48,5 Jahre alt. Daraus resultiert bei einer Lebenserwartung von 81,6 Jahren ein Zeitraum von etwa 30 Jahren, in dem sich die Frau mit entsprechend erniedrigten Östrogenspiegeln in der Postmenopause befindet. In dieser Zeit besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit.

1.2.3 Überblick: gegenwärtiger Stand der Wissenschaft

Die Menopause kann als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen werden, da sie mit einer Vielzahl biochemischer und metabolischer Veränderungen assoziiert ist. Diese können einen Wechsel von niedrigem zu hohem kardiovaskulären Risiko bewirken (*Gohlke-Bärwolf* 2000).

Die Mehrzahl der bisher erschienenen Beobachtungsstudien weist darauf hin, dass Östrogene kardioprotektiv wirken (*Grodstein et al.* 2000a; *Haenggi* 2000; *Barrett-Connor und Grady* 1998; *Matthews et al.* 1996; *Leidenberger* 1997; *Lobo* 1995; *Henderson* 1991). Teilweise wird eine bis zu 50%-ige Risikoreduktion für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit durch eine Hormonsubstitution in der Menopause beschrieben (*Gohlke-Bärwolf* 2002; *Windler* 1996; *Manson et al.* 2001). Im Gegensatz dazu haben *Hemminki und McPherson* in ihrem Review, in das gesammelte Daten von 22 plazebo-kontrollierten Studien eingehen, keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei postmenopausalen Frauen mit Hormoneinnahme festgestellt (*Hemminki und McPherson* 1997). Auch *Cho und Mukherjee* fanden in einer Durchsicht einschlägiger Veröffentlichungen keine Reduktion des Risikos für die Entstehung einer KHK unter Hormonersatztherapie (*Cho und Mukherjee* 2005). Bisher wurde in keiner Studie der Nutzen einer Hormonersatztherapie bezüglich einer kardiovaskulären Primärprävention widerlegt (*Rozenberg et al.* 2001; *Mueck* 2004a).

Zu den bisher erschienenen Studien zählen auch nicht-randomisierte Studien wie die Nurses Health Study, die bereits 1976 initiiert wurde. Als Ergebnis verschiedener Subgruppenanalysen ließ sich festhalten, dass Teilnehmerinnen mit einem erhöhten Risikoprofil für Herzinfarkte von einer Hormonersatztherapie am stärksten profitieren (*Grodstein und Stampfer* 1998; *Chew und Ng* 2002). Kritisiert werden nicht-randomisierte Studien aufgrund der Vermutung, dass Frauen, die sich für eine Hormonsubstitution in der Menopause entscheiden, generell ein höheres Gesundheitsbewusstsein haben und daraus resultierend einen gesünderen Lebensstil pflegen könnten (*Grady und Hulley* 2000; *Matthews et al.* 1996; *Posthuma et al.* 1994). Das würde eine Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit bewirken, die nicht oder nicht ausschließlich auf die Hormonsubstitution zurückzuführen wäre. Eine Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen konnte bisher nicht nachgewiesen werden (*Hu und Grodstein* 2002).

Nach HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), einer plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie, gibt es keinen schützenden Effekt von Östrogenen in der Sekundärprävention. Initial erhöhte sich das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung sogar (*Mosca et al. 1999; Hulley et al. 1998*). Vermutet wird, dass sich das erhöhte Risiko im ersten Jahr einer Hormonsubstitution möglicherweise nur auf bestimmte Subgruppen beschränkt (*Mueck 2002b*). Die WHI (*Women's Health Initiative Study*) war eine randomisierte, prospektive, plazebokontrollierte Studie, die 2002 vorzeitig abgebrochen wurde. Dabei wurden einige Risikogruppen, wie Frauen mit einer koronaren Herzkrankheit, ausgewertet. Positive Östrogeneffekte haben sich nicht ergeben (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002*).

Nach dem Erscheinen der Ergebnisse dieser Studien wurde in zahlreichen Veröffentlichungen die Diskussion über die Validität, die Frage nach der Generalisierbarkeit und der richtigen Interpretation der Datenlage geführt (*Herrington 2003*). 2001 nahm die American Heart Association Stellung zu dieser Thematik. Vor allem aufgrund der Ergebnisse der HERS-Studie und der Zwischenergebnisse der WHI-Studie lautete ihre Empfehlung, eine Hormonersatztherapie weder ausschließlich zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen noch mit dem Ziel einer Sekundärprävention zu verschreiben (*American Heart Association (AHA) Science Advisory 2001*). Bei typischen perimenopausalen Beschwerden verschafft eine Hormonersatztherapie häufig Linderung, vor allem bei vaso-vegetativen Beschwerden, für die es keine therapeutisch wirksamen Alternativen gibt (*Rabe et al. 2004*). Zurzeit ist der Einsatz eines Östrogen-Progesteron-Präparates ohne bestehende Wechseljahresbeschwerden nicht angezeigt (*Grady 2003*).

1.3 Rahmenbedingungen und Fragestellung der CORA-Studie

In die Auswertungen dieser Arbeit wurden alle postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie aufgenommen. Dabei handelt es sich um Fälle und Kontrollen, bei denen im Rahmen der Befragung mindestens ein Jahr keine Regelblutung mehr angegeben wurde. Auch Frauen, die ovariectomiert worden waren, galten als postmenopausal. Typische Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose wurden ausgewertet. Die Hauptrisikofaktoren sind Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, höheres Lebensalter, Übergewicht und Bewegungsmangel (*Ruschitzka et. al. 2000; Windler und Zyriax 2001*). Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Frage, ob durch eine Hormonersatztherapie das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit erhöht wird.

Neben univariaten Auswertungen werden mit Hilfe von multivariaten Modellen Wechselwirkungen zwischen diskreten und kontinuierlichen Merkmalen betrachtet. In diese Modelle werden Parameter aufgenommen, die in der univariaten Auswertung signifikante Unterschiede aufzeigen. Die Einbeziehung von mehreren Variablen in ein Modell spiegelt die Realität besser wider, da die Entstehung der Arteriosklerose multifaktoriell ist (*Wood et al. 1998*). Insgesamt werden auf diese Weise aussagekräftigere Daten gewonnen.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Bei der CORA-Studie (*Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women*) handelt es sich um eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie. Die Auswirkungen verschiedener Lebensstilfaktoren, auch die der postmenopausalen Hormonersatztherapie, auf das kardiovaskuläre Risiko von Frauen wurden untersucht. Insgesamt wurden 200 Fälle und 255 passende Kontrollen in die Studie aufgenommen.

2.1.1 Auswahl der Fälle

200 Frauen im Alter zwischen 30 und 80 Jahren bildeten die Gruppe der Fälle. Sie sind zwischen Oktober 1997 und April 2000 wegen inzidenter koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris oder Myokardinfarkt in das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeliefert worden. 43% wurden aufgrund von Angina pectoris oder bestehendem Verdacht auf koronare Herzkrankheit eingeliefert, 37% mit einem länger als 24 Stunden bestehenden Herzinfarkt und weitere 20% mit einem akuten Herzinfarkt, der nicht länger als 24 Stunden zurücklag (Abb. 3).

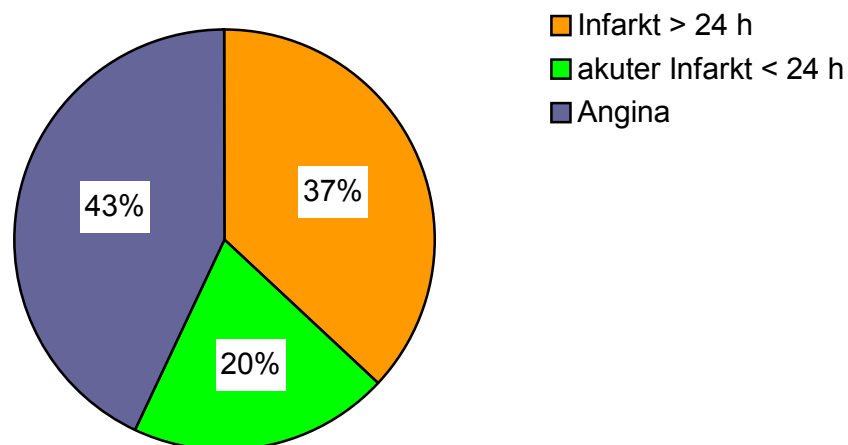


Abb. 3: Diagnosenverteilung der Teilnehmerinnen der CORA-Studie bei Einlieferung ins Universitätsklinikum Hamburg -Eppendorf

Die Diagnose musste koronarangiographisch gesichert sein und die Symptomatik durfte nicht länger als ein Jahr bestehen. Um eine bereits stattgefundenen Änderung der Lebensgewohnheiten auszuschließen, erfolgte die Aufnahme in die Studie nur dann, wenn

die Erkrankung erstmals diagnostiziert worden war. Andere schwere akute oder chronische Erkrankungen stellten ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Frühere Krebserkrankungen mussten als geheilt gelten. Die Patientinnen wurden über die Ziele der Studie, die anstehenden Untersuchungen und Befragungen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Teilnehmerrate lag bei 100%.

Etwa ein Drittel der Fälle war jünger als 60 Jahre. Das mittlere Alter der Fälle lag bei 64 ($\pm 9,8$) Jahren, das der Kontrollen bei 64,5 ($\pm 10,1$) Jahren. Die Differenz war nicht signifikant.

2.1.2 Auswahl der Kontrollen

Die Frauen der Kontrollgruppe stammten jeweils aus demselben Stadtteil der Frauen der Fallgruppe. Für jeden Fall ist mindestens eine entsprechende Kontrolle in die Studie aufgenommen worden. Durch das Amt für zentrale Meldeangelegenheiten wurden, nach dem Votum der Ethikkommission und in Abstimmung mit der Hamburger Datenschutzbeauftragten, 12.000 Adressen von 30 bis 80-jährigen Frauen ermittelt, die in dem Einzugs- und Versorgungsgebiet des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf lebten. Es handelte sich um die Bezirke Eimsbüttel, Hamburg-Nord, Wandsbek, Altona und Hamburg-Mitte mit ihren jeweiligen Ortsteilen. Für jede Frau der Fallgruppe sind zwei gleichaltrige Frauen aus demselben Stadtteil angeschrieben und um die Teilnahme an der Studie gebeten worden. Personen mit schweren chronischen Erkrankungen oder bereits diagnostizierter KHK bzw. Infarkt wurden ausgeschlossen. Konnten beide der angeschriebenen Personen nicht an der Studie teilnehmen, wurden ihre Adressen gelöscht und stattdessen zwei neue Adressen ermittelt.

Von Januar 1998 bis Februar 2001 wurden insgesamt 759 Frauen angeschrieben. Davon wurden 255 Frauen (34%) in die Studie eingeschlossen, 194 Frauen (26%) sind umgezogen oder verstorben, 124 Frauen (16%) haben die Teilnahme abgelehnt und 111 Frauen (15%) litten an schweren akuten oder chronischen Erkrankungen. Bei 62 Angeschriebenen (8%) war bereits ein Infarkt oder eine KHK diagnostiziert worden und 13 Frauen (2%) litten aktuell an einer Krebserkrankung (Tab. 1).

	Anzahl der Teilnehmerinnen [= n]	Teilnehmerinnen in%
Angeschriebene Kontrollen	759	100
Studienteilnehmerinnen	255	34
Schwere akute oder chronische Erkrankungen	111	15
Krebserkrankung	13	2
Bereits Infarkt/KHK	62	8
Umgezogen/verstorben	194	26
Teilnahme abgelehnt	124	16

Tab. 1: Übersicht der Rekrutierung der Kontrollen für die CORA-Studie

2.2 Durchführung

Acht Stationen mit entsprechenden Patientinnen nahmen an der Rekrutierung der Probandinnen teil, nachdem die Verantwortlichen über das Studienvorhaben in Kenntnis gesetzt wurden. Das weitere Vorgehen war bei allen Studienteilnehmerinnen identisch, lediglich die Reihenfolge variierte. Folgende Untersuchungsmethoden wurden stets angewandt:

- Blutentnahme
- Blutdruckmessung
- Anthropometrische Messung
- Befragung

2.2.1 Blutentnahme

Bei Fällen mit Angina pectoris oder einem länger als 24 Stunden zurückliegenden Infarkt wurde morgens, meist vor Befragung und Untersuchung, nüchtern Blut entnommen. Den Fällen mit einem Infarkt, der weniger als 24 Stunden zurücklag, wurde das Blut nach Einlieferung auf die Intensivstation abgenommen, um Verfälschungen der Blutwerte zu verhindern (*Windler* 1998) und die prämorbid Situation der Serumkonzentrationen möglichst genau zu reflektieren (*The International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease* 1998). Mit den Kontrollen wurden Termine vereinbart. Ihrer Befragung schloss sich die Untersuchung mit Blutdruckmessung an. Anschließend erfolgte die Blutentnahme.

Es wurden stets 30 ml Blut entnommen, um verschiedene Laborparameter zu erfassen. Folgende Laborwerte wurden in dem Zentrallabor des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bestimmt:

Lipide	Grenzwerte zur Klassifikation von Fettstoffwechselstörungen
Gesamtcholesterin	< 200 mg/dl (5 mmol/l)
HDL-Cholesterin	> 50 mg/dl (1,5 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl (3,5 mmol/l)
Triglyceride	< 150 mg/dl (2,5 mmol/l)
Lipoprotein(a)	< 25 mg/dl

Diabetesmarker
Nüchtern-Glucose
HbA1c
Insulin
C-Peptid

Die Festlegung der Grenzwerte für Fettstoffwechselstörungen erfolgte entsprechend den Empfehlungen internationaler Gremien (*The International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease* 1998). Als Fettstoffwechselstörung wurde ein LDL-Cholesterin \geq 130 mg/dl und/oder Triglyceride \geq 150 mg/dl und/oder ein HDL-Cholesterin < 50 mg/dl und/oder entsprechende Medikation definiert.

Für die Diagnose einer Insulinresistenz und Diabeteserkrankung wurde die Bestimmung des Homeostasis Model Assessment (HOMA) angewandt. Frauen mit einem HOMA-Wert \geq 3,8 oder entsprechender Medikation wurden in die Gruppe der an Diabetes oder Insulinresistenz Erkrankten aufgenommen.

2.2.2 Blutdruckmessung

Zusätzlich zur Erfassung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte wurde die Diagnose der Hypertonie ausgewertet. Dadurch wurden auch Teilnehmerinnen, die durch den Gebrauch von Antihypertensiva normotensive Blutdruckwerte aufwiesen, in die Auswertungen miteinbezogen.

Insbesondere werden auf diese Weise die während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes eingestellten Patientinnen erfasst. Die Blutdruckmessung fand an den sitzenden Teilnehmerinnen, falls nicht anders möglich auch im Liegen, nach der Riva-Rocci-Methode statt. Dabei erfolgten drei Messungen im Abstand von zwei bis drei Minuten. Der durchschnittliche Blutdruck der Probandinnen wurde aus den Werten der zweiten und dritten Messung ermittelt. Teilnehmerinnen, deren systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg oder deren diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg gemessen wurde, wurden in Übereinstimmung mit der Definition der World Health Organisation (WHO) von 1996 als Hypertoniker eingestuft. Ebenso wurde das Krankheitsbild einer Hypertonie bei entsprechender Medikation angenommen (*Chalmers et al. 1999*).

2.2.3 Anthropometrische Messungen

Ziel der anthropometrischen Messungen war es, Übergewicht, Adipositas und Fettverteilungsmuster abzuschätzen. Folgende Messungen wurden durchgeführt:

- Körperlänge (in cm)
- Körpergewicht (leicht bekleidet, ohne Schuhe, in kg)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Taillenumfang (in cm)
- Hüftumfang (in cm)
- Taillen-Hüft-Quotient (Waist-to-Hip-Ratio bzw. WHR)

Dabei wurde der BMI zur Klassifikation des mittleren Körpergewichts nach den Kriterien der WHO beurteilt (vgl. Tab. 2).

Gewichtsklassifikation (WHO)	BMI (kg/m ²)
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25
Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas Grad 1	30,0 – 34,9
Adipositas Grad 2	35,0 – 39,9
Adipositas Grad 3	40 oder mehr

Tab. 2: Gewichtsklassifikation nach den Kriterien der WHO

Bei der Messung der WHR zur Abschätzung des Fettverteilungsmusters bzw. der abdominellen Fettverteilung wurde der Taillenumfang bei stehenden Patientinnen zwischen Rippenbogen und Beckenkamm sowie der Hüftumfang auf Höhe des Trochanter major gemessen. Als erhöhtes Gesundheitsrisiko gilt bei Frauen eine WHR $\geq 0,85$ (Wolfram 1996).

2.2.4 Befragung

Die Befragung wurde mit zwei selbst auszufüllenden Fragebögen und einem computergestützten Zusatzinterview durchgeführt. Diese Art der Erhebung hat sich bereits in einer internationalen Kohortenstudie, der EPIC-Studie (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), bewährt und wurde für die CORA-Studie um einige spezifische Fragestellungen zum kardiovaskulären Risiko erweitert.

2.2.4.1 Fragebögen

Einer der Fragebögen beinhaltete ausschließlich Fragen zum Ernährungsverhalten, der andere enthielt Fragen zum Lebensstil. Alle Antwortmöglichkeiten waren vorgegeben, sodass die Teilnehmerinnen die auf sie zutreffenden Antworten nur noch ankreuzen mussten.

2.2.4.1.1 Fragebogen zum Ernährungsverhalten

Der Fragebogen zur Ernährung befasste sich mit der Nahrungsaufnahme des letzten Jahres. Dabei wurden Verzehrhäufigkeit und Portionsgröße von 146 Nahrungsmitteln berücksichtigt. Außerdem forderte der Fragebogen Angaben zur Nahrungszusammensetzung und dem Gebrauch spezieller diätetischer Nahrungsmittel. Die einzelnen Lebensmittel wurden zu Lebensmittelgruppen zusammengefasst und gingen als diese in die Auswertung ein. Zur Erfassung des Gemüsekonsums wurde hauptsächlich nach Salaten, gemischtem Gemüse, Lauch-, Wurzel-, Kohlgemüse, Zucchini, Auberginen und anderem Fruchtgemüse sowie nach Blattgemüse, Pilzen und Tomaten gefragt. Beim Obstverzehr wurden Zitrusfrüchte, Bananen, Beeren-, Stein- und Kernobst sowie exotische Früchte erfasst. Um den Fleisch- und Wurstkonsum zu bestimmen, wurde nach Schweine-, Geflügel-, Rind- und Kalbfleisch, Kaninchen, außerdem nach entsprechend hergestellten Fleischgerichten, Würsten und verschiedensten Aufschnittsorten (Salami, Streichwurst, Schinken usw.) gefragt.

2.2.4.1.2 Fragebogen zum Lebensstil

Mithilfe des Fragebogens zum Lebensstil der Probandinnen wurden Angaben zu Beruf, Familienstand, Ausbildung, zum bisherigen Alkoholkonsum, dem Rauchverhalten und dem reproduktiven Verhalten erfasst. Die Fragen nach dem reproduktiven Verhalten beziehen sich auf Menarchenalter, Menstruationszyklus, Kontrazeption, Geburten, Stillverhalten, Menopause und Hormonersatztherapie.

Nachfolgend sind einige Fragen aufgelistet, die das Thema Menopause und Hormonersatztherapie betreffen:

Frage	Antwortmöglichkeiten
Haben oder hatten Sie jemals Regelblutungen?	Ja / Nein
Haben sie zurzeit noch Regelblutungen?	Ja / Nein
Wenn ja: Wie viele Regelblutungen hatten Sie in den letzten 12 Monaten?	1 – 3 6 – 9 4 – 5 10 oder mehr
Hatten sie während der letzten zwölf Monate noch Regelblutungen?	Ja / Nein
Wenn nein: Wie alt waren Sie, als Ihre Regelblutungen aufhörten?	45 Jahre oder jünger 46 52 47 53 48 54 49 55 50 56 oder älter 51
Sind oder waren sie schon in den Wechseljahren?	Ja / Nein
Nehmen oder nahmen sie jemals während der Wechseljahre Hormone ein?	Ja / Nein
Nehmen sie diese Hormone heute noch ein?	Ja / Nein
Wie alt waren Sie, als sie mit der Einnahme der Hormone begannen?	45 Jahre oder jünger 46 52 47 53 48 54 49 55 50 56 51

Wie lange nehmen oder nahmen sie diese Hormone ein (Einnahmezeiträume addieren)?	Weniger als ½ Jahr	
	½ - 1 Jahr	8 – 9 Jahre
	1 – 2 Jahre	9 – 10 Jahre
	2 – 3 Jahre	10 – 11 Jahre
	3 – 4 Jahre	11 – 12 Jahre
	4 – 5 Jahre	12 – 13 Jahre
	5 – 6 Jahre	13 – 14 Jahre
	6 – 7 Jahre	14 Jahre oder länger
	7 – 8 Jahre	
In welcher Form werden oder wurden ihnen diese Hormone verabreicht?	Creme	
	Pflaster	
	Spritzen	
	Pille, Tabletten, Tropfen	
	Implantat unter die Haut	

Bei der Abfrage des Rauchverhaltens gab es Frauen, die aufgrund der Diagnose einer koronaren Herzkrankheit erst wenige Tage vor der Befragung auf das Rauchen von Zigaretten verzichtet hatten. Da bei ihnen das gesundheitliche Risiko noch erhöht ist, wurden sie als Raucher definiert. Als „Nicht-Raucher“ werden die Teilnehmerinnen bezeichnet, die seit über zwei Jahren nicht mehr rauchen oder noch nie geraucht haben.

2.2.4.2 Computergestütztes Interview

Im Rahmen des computergestützten Interviews wurden Aussagen über die Entwicklung des Körpergewichts, zum Rauchverhalten, zur Berufstätigkeit, zur körperlichen Aktivität im Sommer und im Winter, zur Medikation sowie zur Eigen- und Fremdanamnese getroffen. Zudem haben die Patientinnen an dieser Stelle eine Selbsteinschätzung über ihre Krankheitsursache und ihre Quellen für Ernährungs- und Gesundheitsinformationen angegeben.

2.2.5 Datenerfassung und Datenprüfung

Die Fragebögen wurden im Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke ausgewertet. Im Hamburger Studienzentrum erfolgte die Überprüfung aller Daten auf Vollständigkeit und Stimmigkeit. Fehlende Angaben oder falsche Eingaben wurden in Rücksprache mit den Teilnehmerinnen korrigiert.

Die Angaben des PC-Interviews sowie die Ergebnisse der Blutparameter und der anthropometrischen Messungen wurden mittels einer Bildschirmmaske erfasst und in der Datenbank gespeichert.

Von den Statistikern des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung wurden die Daten auf ihre Plausibilität kontrolliert und Ausreißerwerte gesondert überprüft.

2.3 Statistische Methodik

Die CORA-Studie soll existierende relative Risiken nachweisen. Deshalb ist es wichtig, die Prävalenzen der Risikofaktoren abzuschätzen.

Zur Berechnung der Mächtigkeit dieser Studie wurden folgende Vorgaben gemacht:

Signifikanz	$\alpha = 0,05$
Power	$1-\beta = 0,95$
Fälle/Kontrolle	1:2 gematched
Anzahl Fälle	200
Anzahl Kontrollen	255

Die vorhandene Stichprobengröße reicht damit aus, folgende relative Risiken nachzuweisen (*Breslow und Day 1987*):

Prävalenz des Risikofaktors in der Kontrollgruppe (p^2)	Nachweisbares minimales relatives Risiko (RR min)
0,1	2,35
0,2	1,98
0,3	1,92

Die Datenerhebung erfolgte mit einem Programm, das in FOXPRO, Version 2.6 für DOS geschrieben wurde. Die statistische Berechnung erfolgte mithilfe der SAS-Software Version 8.0. Für kontinuierliche Merkmale wurde der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) zusammen mit der einfachen Standardabweichung angegeben (\pm SD). Die Signifikanz der Unterschiede dieser Merkmale wurde mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Mit Korrelationsanalysen wurden Assoziationen ermittelt und durch den Spearman-Korrelationskoeffizienten bewertet.

Die Verteilung diskreter Merkmale wurde mit der relativen Häufigkeit beschrieben. Um Signifikanzen in Unterschieden von relativen Häufigkeiten zu prüfen, wurde der Chi²-Test genutzt. Signifikant ist dabei eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$, hoch signifikant ist ein $p < 0,0005$.

Um stetige und diskrete Größen multivariat auswerten zu können, wurde mit der bedingten logistischen Regression unter Angabe der p-Werte und der 95%igen Konfidenzintervalle gearbeitet.

2.4 Hormonersatztherapie und postmenopausale Frauen

Als postmenopausal wurden Teilnehmerinnen eingestuft, die länger als ein Jahr keine Regelblutung mehr hatten oder ovariectomiert worden waren. Dabei handelte es sich um 400 Teilnehmerinnen, die sich in 221 Kontrollen (87%) und 179 Fälle (90%) aufteilten. Da die Fälle und Kontrollen 1:2 gematched und altersabhängig zugeordnet wurden, spielte die unterschiedliche Größe dieser beiden Gruppen für die Auswertung als Fall-Kontroll-Studie keine Rolle.

Um aus der Gruppe der Teilnehmerinnen, die zur Zeit der Befragung keine Hormone einnahmen, solche herauszufiltern, die erst einige Tage zuvor die Einnahme beendet hatten, wurden nur Frauen berücksichtigt, die in ihrer Medikamentenliste der letzten vier Wochen keine Hormone aufgeführt hatten.

Bei der Frage nach bestimmten Verabreichungsformen wurden Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Eine von ihnen war die Einnahme in Form von Pillen, Tabletten oder Tropfen. Von allen befragten Frauen mit aktueller Einnahme einer Hormonersatztherapie konnten nur dreizehn Frauen keine Angabe zu dem eingenommen Präparat machen. Die genannten Präparate stammten aus den Gruppen 76 B.4 bis 76 B.6 der roten Liste. Es handelte sich dabei um Präparate zur Hormonersatztherapie in Form von Tabletten.

2.5 Abkürzungsverzeichnis

Studien

CORA	Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women
EPAT	Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial
ERA	Estrogen/progestin Replacement and Atherosclerosis
ESPRIT	Estrogen for Prevention of Reinfarct Trial
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HERS B Mode	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study using B Mode
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions
PHASE	Papworth HRT Atherosclerosis Estrogen Study
PHOREA	Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis
WAVE	Women's Angiographic Vitamin and Estrogen/progestin Trial
WELLHEART	Women's Estrogen/progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial
WEST	Women's Estrogen for Stroke Trial
WHI	Women's Health Initiative
WHISP	Women's Hormone Intervention Secondary Prevention

Andere Begriffe

CHD	Coronary Heart Disease
DL	Dyslipidämie
GC	Gesamtcholesterin
HDL	High-density-Lipoprotein
HRT	Hormone Replacement Therapy
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
RR	Blutdruck
TG	Triglyceride
BMI	Body-Mass-Index
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
WHO	World Health Organisation

3 Ergebnisse

3.1 Basisstatistik zur Hormonersatztherapie

In diesem Kapitel werden grundlegende Ergebnisse des Hormoneinnahmeverhaltens der Teilnehmerinnen der CORA-Studie dargestellt. Ausgewertet wurden sowohl Fragen, die sich auf die Einnahme einer Hormonersatztherapie als auch auf die Einnahme der Anti-Baby-Pille bezogen. 73% aller Studienteilnehmerinnen gaben eine post- und perimenopausale Hormonsubstitution und / oder eine Einnahme der Anti-Baby-Pille an. Diese Frauen machten 76% der Kontrollgruppe und 70% der Fallgruppe aus. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,15$). Die Hälfte aller Teilnehmerinnen erhielt Hormonersatztherapie (Abb.4). 52% von ihnen stammten aus der Kontrollgruppe, 48% aus der Fallgruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,43$).

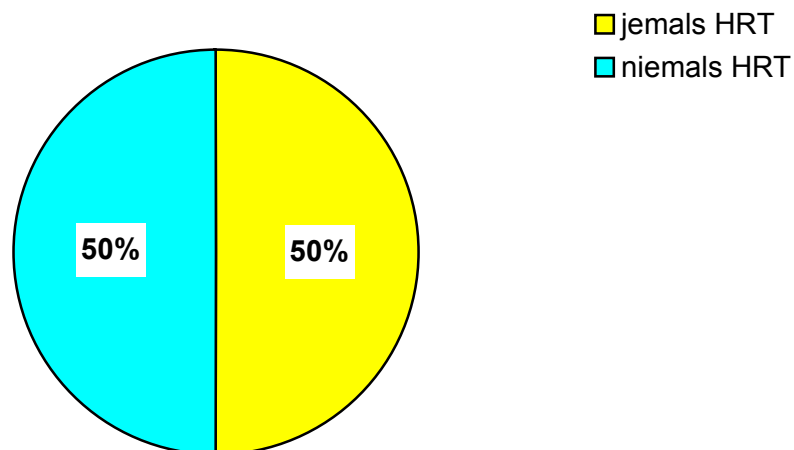


Abb. 4: Anteil einer Hormonersatztherapie unter Teilnehmerinnen der CORA-Studie.

Das mittlere Menarchenalter von Fällen und Kontrollen unterschied sich nicht und lag bei 13,9 Jahren. Ebenso wenig trennte das mittlere Alter bei der letzten Regelblutung mit 48,5 Jahren beide Gruppen.

10,2% der Kontrollen und 11,5% der Fälle sind ovariectomiert worden. Das Ereignis Ovariectomie unterschied beide Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,66$).

15,4% der ovariectomierten Kontrollen erhielten keine Hormonsubstitution, bei den Fällen waren es 34,8%, die nach einer Ovariectomie keine Hormone einnahmen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,18$) (Abb. 5).

Fälle / Kontrollen [%]

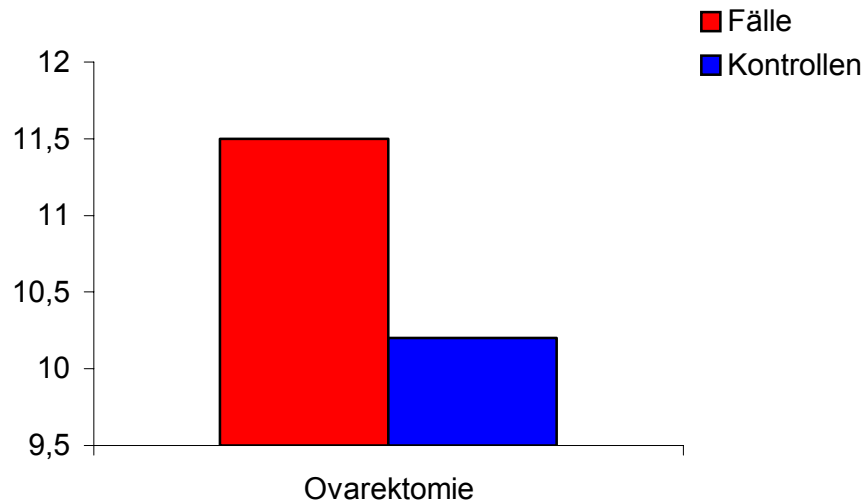


Abb. 5: Anteil der ovariectomierten Fälle und Kontrollen der CORA-Studie

Ovariectomierte Fälle / Kontrollen [%]

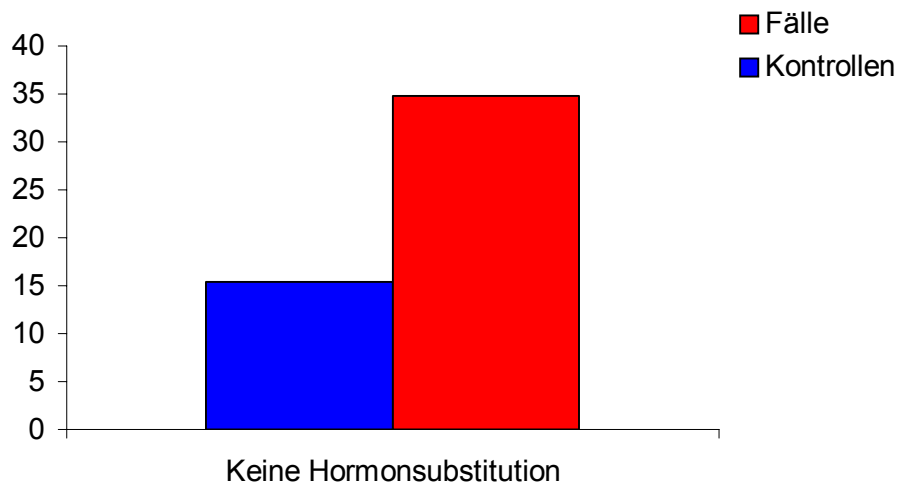


Abb. 6: Anteil ovariectomierter Fälle und Kontrollen, die keine Hormonsubstitution erhielten.

86,7% der Kontrollen ($n = 221$) und 89,5% der Fälle ($n = 179$) hatten während der letzten zwölf Monate keine Regelblutung mehr. Diese Frauen wurden in den weiteren Auswertungen als postmenopausal gewertet (Abb. 7). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p = 0,36$).

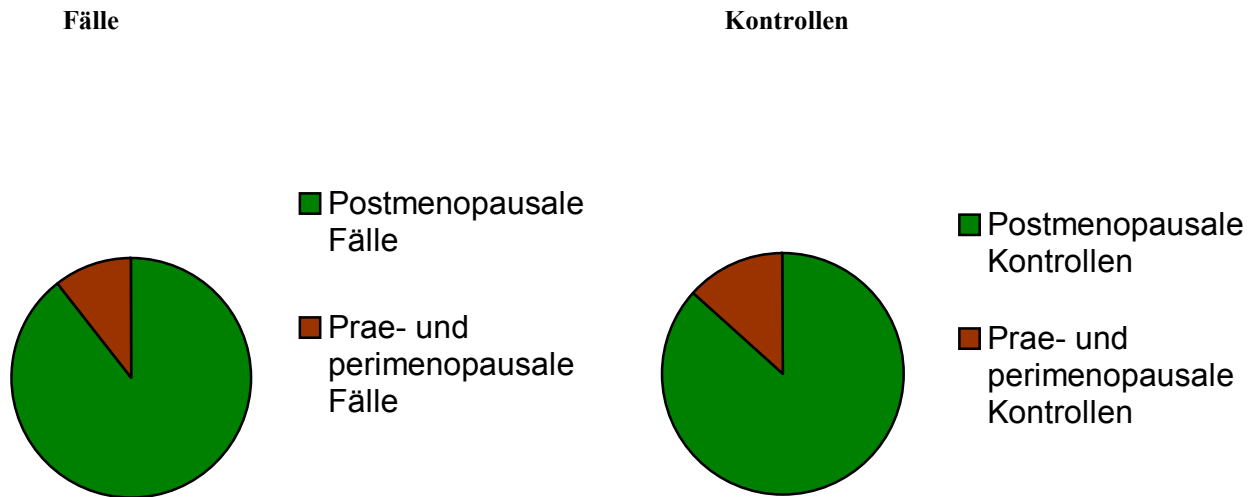


Abb. 7: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen der CORA-Studie

In der CORA-Studie betreffen 89% der Herzinfarkte Frauen nach der Menopause. Das durchschnittliche Alter der postmenopausalen Frauen lag bei 66,7 Jahren. Dabei waren 41% von ihnen 70 Jahre und älter, 38% bildeten die Gruppe der 60 bis 69-jährigen, 19,5% gehörten den 50 bis 59-jährigen an, 1,5% waren jünger als 50 Jahre.

Die Verteilung innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe war nahezu identisch. Die Einteilung in Altersgruppen trennt Fälle und Kontrollen nicht signifikant voneinander ($p = 0,62$) (Abb. 8).

Postmenopausale Teilnehmerinnen [%]

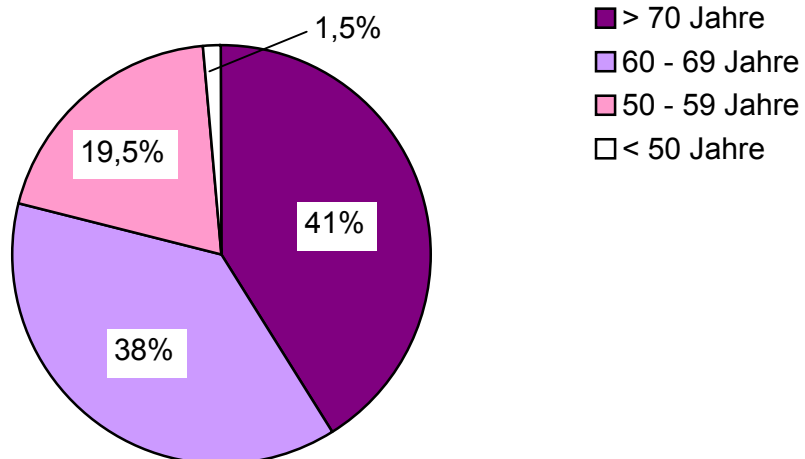


Abb. 8: Altersverteilung der postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie

Von allen postmenopausalen Teilnehmerinnen haben 45,8% niemals Hormone eingenommen, darunter 50% der Fälle und 42,5% der Kontrollen. Dagegen sind 54,2% irgendwann einmal hormonsubstituiert worden. Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus ($p = 0,14$). 27,2% nahmen zum Zeitpunkt der Befragung Hormone ein (Abb. 9).

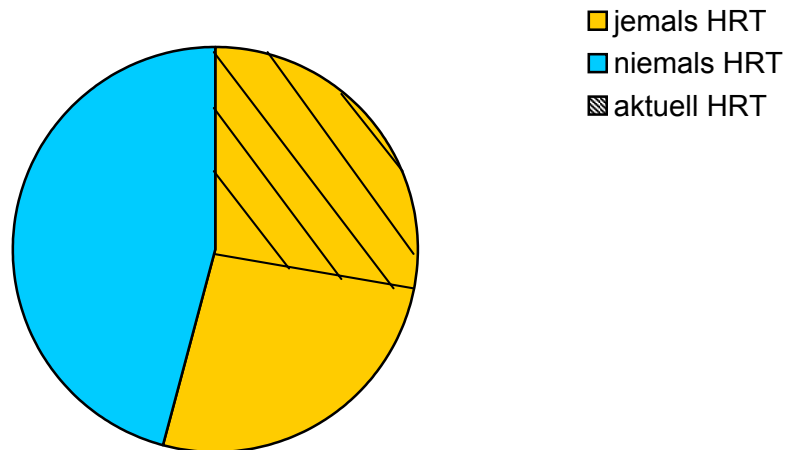


Abb. 9: Hormoneinnahmeverhalten der postmenopausalen Frauen der CORA-Studie

20,2% der Fälle substituierten aktuell Hormone, bei den Kontrollen waren es 32,9%. Eine aktuelle Hormoneinnahme trennt Fälle und Kontrollen nicht signifikant voneinander ($p = 0,34$). Insgesamt wurde eine Hormonsubstitution von 35,8% aller postmenopausalen Frauen länger als drei Jahre durchgeführt. Zu ihnen gehörten 38,4% der Kontrollen und 32,6% der Fälle (Abb. 10). Auch hier ist der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,23$).

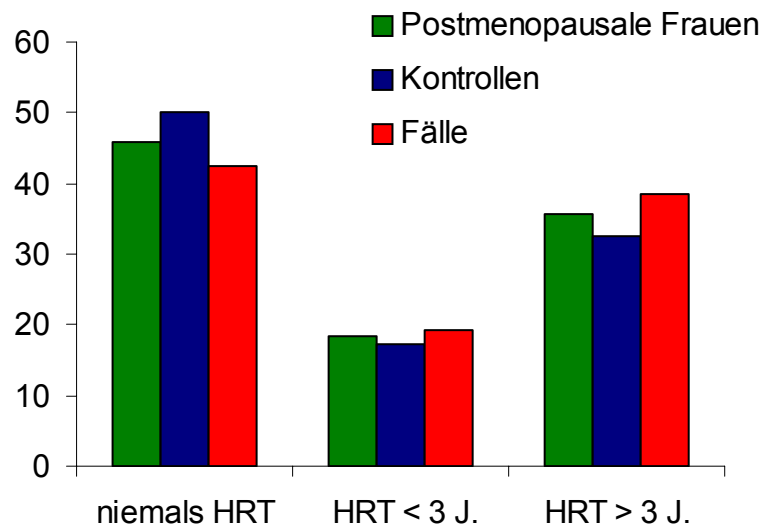
**Postmenopausale Teilnehmerinnen /
Fälle / Kontrollen [%]**

Abb. 10: Überblick über das Hormoneinnahmeverhalten aller postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie

Von den 20,2% Fällen unter aktueller Hormontherapie nahmen 90% ihre Hormone schon länger als drei Jahre ein, bei 10% betrug die Einnahmedauer weniger als drei Jahre. Unter den Kontrollen nahmen 32,9% ihr Hormonpräparat aktuell ein, 85% von ihnen länger als drei Jahre. Die Dauer eine Hormoneinnahme trennt beide Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,32$) (Abb. 11).

Aktuelle Hormoneinnehmerinnen Fälle / Kontrollen [%]

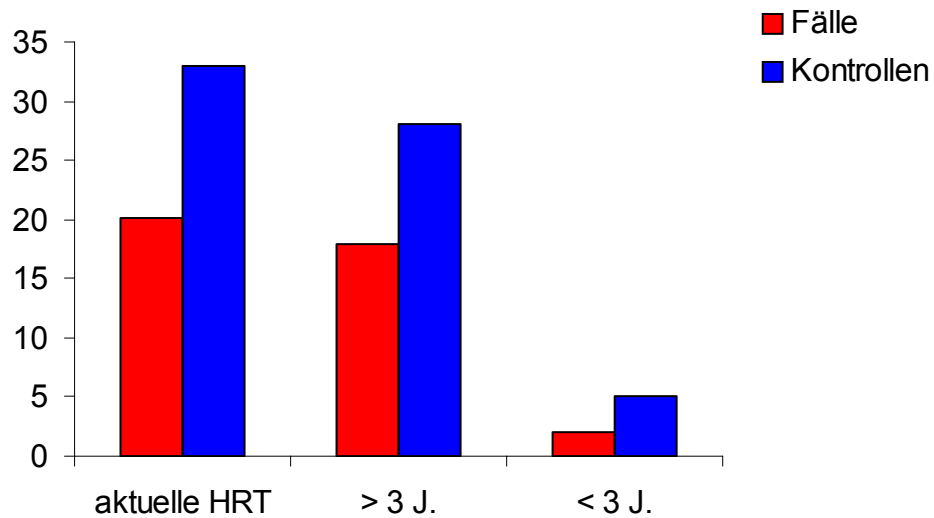


Abb. 11: Aktuelle Hormonersatztherapie und Einnahmedauer postmenopausaler Fälle und Kontrollen der CORA-Studie.

63% der Kontrollen und 61% der Fälle nahmen ihre Hormone in Form von Tabletten ein. 21% der Kontrollen und 19% der Fälle wählten eine Kombination aus Tabletten mit anderen Darreichungsformen wie Spritzen, Creme oder Pflaster. Spritzen oder Pflaster als alleinige Darreichungsform wurden von 14% der Kontrollen und 20% der Fälle angegeben (Abb. 12). Die unterschiedlichen Formen der Verabreichung trennen Fälle und Kontrollen nicht signifikant voneinander ($p = 0,72$).

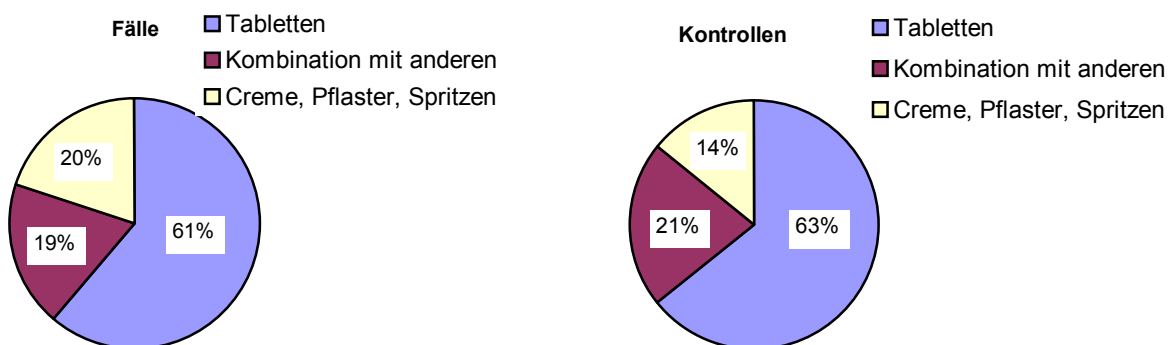


Abb. 12: Darreichungsform der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Fällen und Kontrollen der CORA-Studie.

3.2 Univariate Auswertung postmenopausaler Probandinnen

3.2.1 Aktuell HRT versus niemals HRT

Zunächst wurden Frauen, die niemals Hormonsubstitution erhalten haben (n = 182), mit denen verglichen, die aktuell Hormone einnahmen (n = 108).

Parameter	Aktuell HRT	Niemals HRT	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	223,7 +/- 42,9	230,0 +/- 44,4	0,2
HDL [mg/dl]	60,0 +/- 17,4	60,2 +/- 19,3	1,0
HDL < 50 mg/dl [%]	32,1	32,6	0,9
LDL [mg/dl]	138,1 +/- 40,8	144,7 +/- 40,9	0,1
LDL > 130 mg/dl [%]	52,8	60,7	0,2
Triglyceride [mg/dl]	125,8 +/- 64,6	129,4 +/- 72,2	0,6
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	26,0	23,6	0,7
Lp(a) [mg/dl]	20,8 +/- 22,8	26,2 +/- 35,2	0,6
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	28,6	32,1	0,5
Dyslipidämie [%]	72,4	76,4	0,5
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	133,2 +/- 14,7	139,3 +/- 15,9	0,0009
Diastolischer RR [mm Hg]	82,6 +/- 8,9	84,5 +/- 9,1	0,1
Hypertonus [%]	62,0	78,6	0,9
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	67,1 +/- 12,6	70,1 +/- 13,3	0,03
WHR	0,84 +/- 0,1	0,86 +/- 0,09	0,003
WHR ≥ 0,85 [%]	34,6	51,9	0,004
BMI	24,8 +/- 4,2	26,5 +/- 4,6	0,0007
BMI < 0,25 [%]	63,9	40,7	0,0004
C-Peptid	3,1 +/- 2,1	4,4 +/- 3,7	0,003
Diabetes/Insulinresistenz [%]	29,6	51,8	0,0004

Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	242,3 +/- 115,0	216,9 +/- 93,6	0,09
Fleisch/Wurst [g/dl]	76,3 +/- 43,3	88,3 +/- 42,7	0,01
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	6,4 +/- 10,9	4,5 +/- 8,4	0,2
Raucher [%]	34,3	28,6	0,3

Tab. 3: Postmenopausale Teilnehmerinnen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen mit aktueller Hormonersatztherapie und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern des Lipidstatus. Es zeichnete sich jedoch ein Trend zu günstigeren Werten in der Gruppe der Frauen ab, die aktuell Hormone substituierten. Das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin, die Triglyceride, das Lipoprotein(a) und die Rate von Dyslipidämieerkrankungen lagen in dieser Gruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe. Das HDL-Cholesterin zeigte keine Unterschiede. (Abb. 13 und 14).

Serumkonzentration [mg/dl]

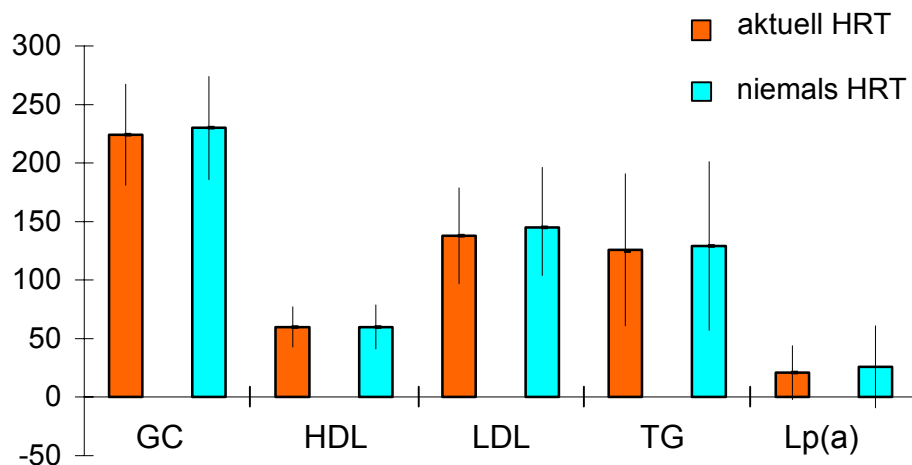


Abb. 13: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

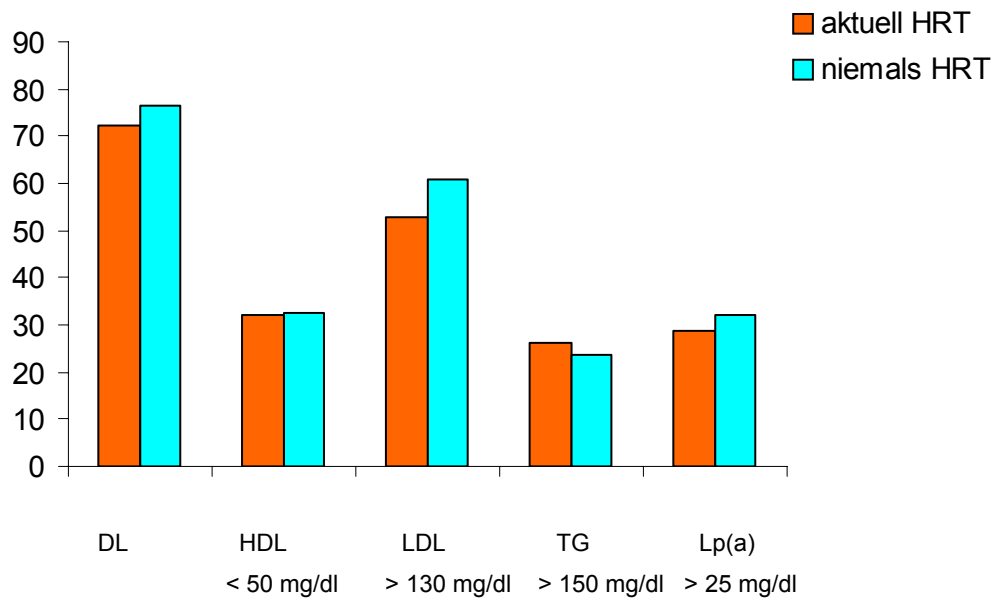
**Postmenopausale Teilnehmerinnen, aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

Abb. 14: Anteil mit Dyslipidämieerkrankungen und bestimmten Lipidserumkonzentrationen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Der systolische Blutdruckwert war bei den Teilnehmerinnen, die niemals Hormone eingenommen haben, signifikant höher messbar als bei den aktuellen Einnehmerinnen. Diastolischer Blutdruck und auch die Diagnose einer Hypertonie wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 15 und 16).

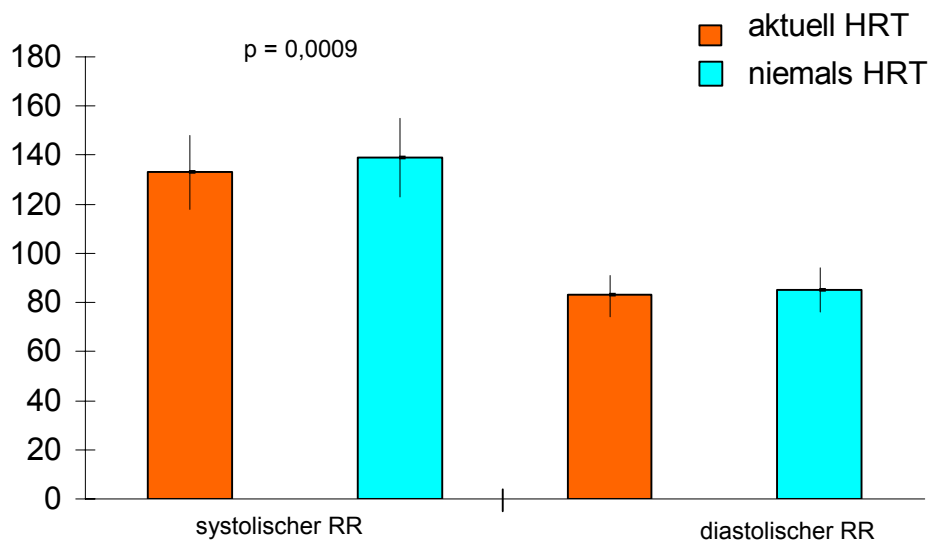
Blutdruckwerte[mmHg]

Abb. 15: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

**Postmenopausale Teilnehmerinnen, aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

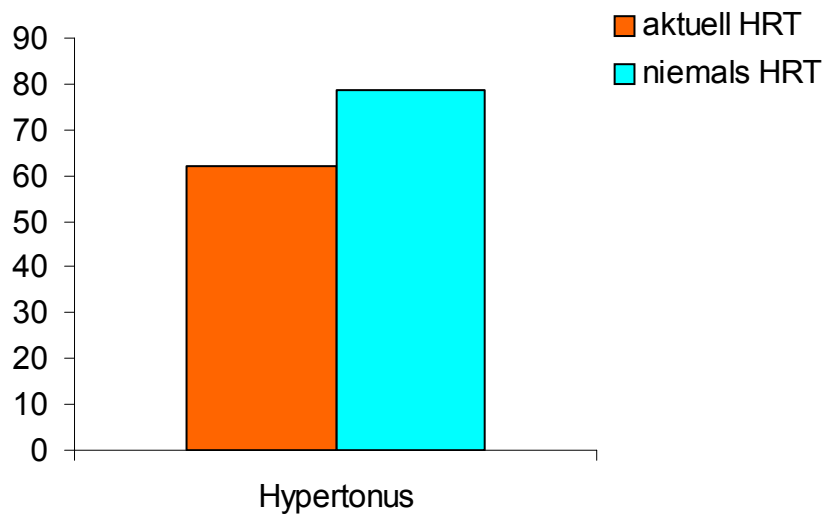


Abb. 16: Anteil der Diagnose Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Sämtliche anthropometrische Messungen wiesen signifikante Unterschiede auf. Bezüglich des Risikoprofils für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit waren es günstigere Werte bei Frauen, die aktuell Hormone einnahmen.

Ihr Körpergewicht war niedriger, sie besaßen eine geringere WHR, ihr BMI war kleiner und es trat seltener Diabetes und/oder Insulinresistenz auf (Abb. 17 und 18).

**Postmenopausale Teilnehmerinnen,
aktuell HRT /niemals HRT [%]**

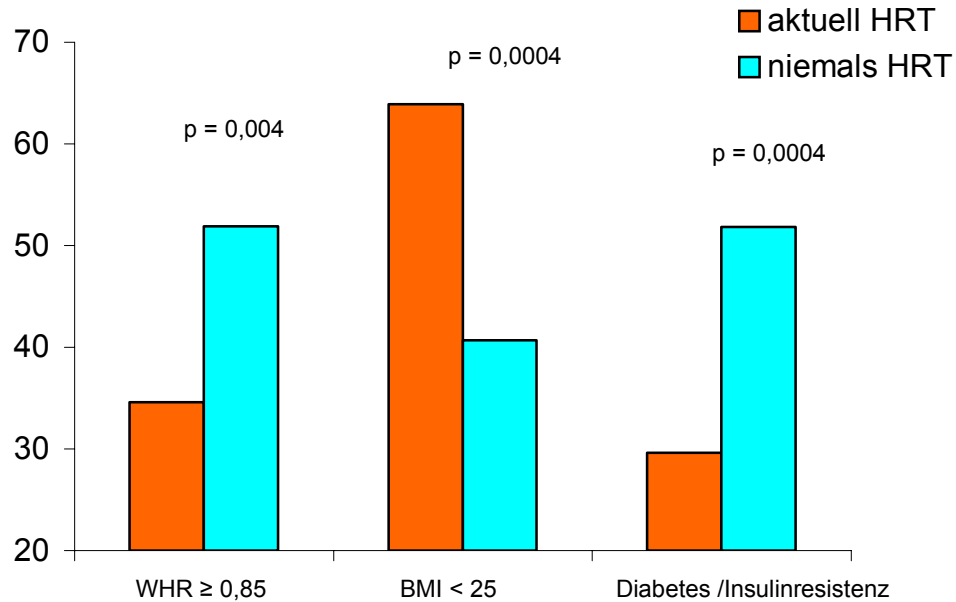


Abb. 17: Anteil ausgewählter anthropometrischer Messergebnisse. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Waist-to-Hip-Ratio

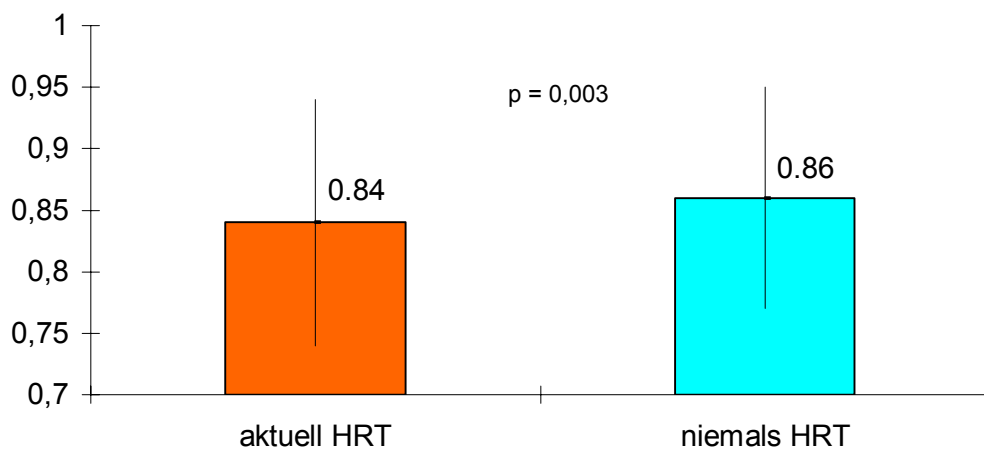


Abb. 18: Absolute Werte der WHR. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Die Frauen, die sich gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben, verzehrten tendenziell weniger Gemüse und Obst, dafür signifikant mehr Fleisch und Wurst (Abb. 19).

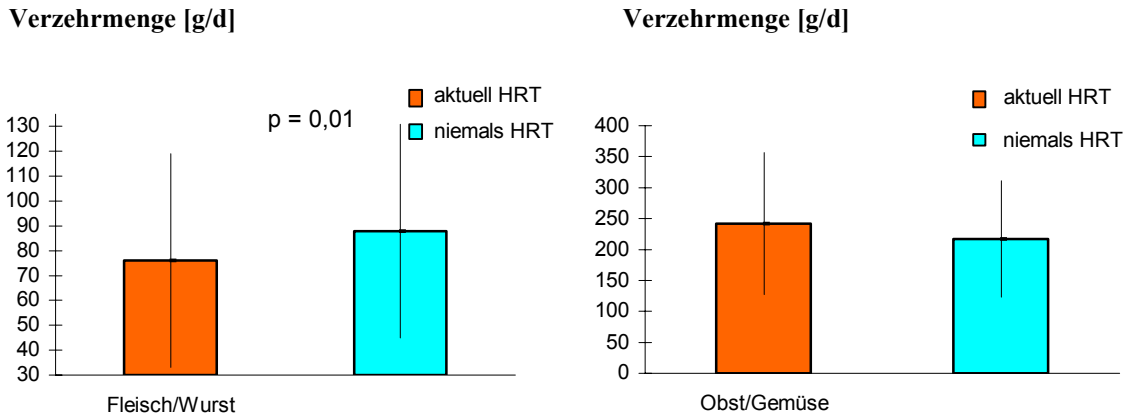


Abb. 19: Ernährungsverhalten. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Auffällig mehr Raucherinnen mit einem höherem Zigarettenkonsum fanden sich in der Gruppe der Frauen, die aktuell Hormone substituierten. Dieser Unterschied erreichte aber keine Signifikanz (Abb. 20).

**Postmenopausale Teilnehmerinnen, aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

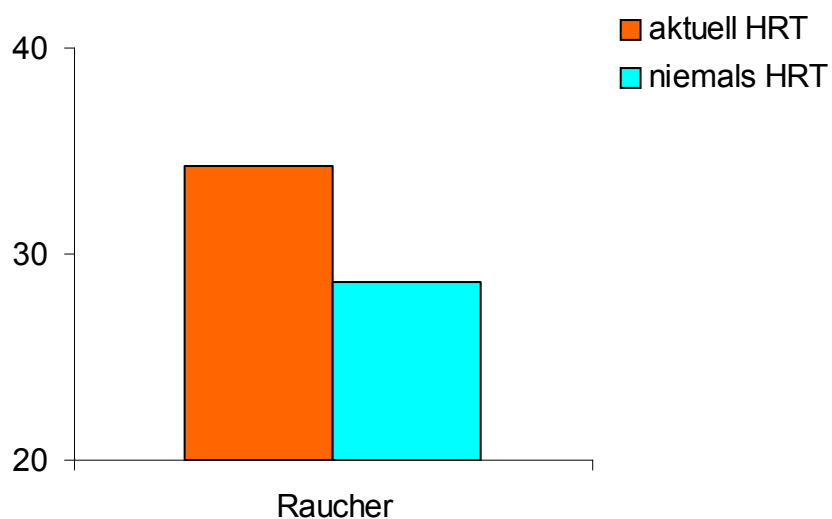


Abb. 20: Anteil Raucherinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob sich ein Effekt der HRT möglicherweise auf Fälle oder Kontrollen beschränkt, bzw. unterschiedliche Parameter betroffen sind, werden beide Untergruppen im anschließenden Teil dieser Untersuchung getrennt voneinander betrachtet.

3.2.1.1 Aktuell HRT versus niemals HRT – Kontrollen

Die Kontrollen teilten sich in jeweils 72 Frauen, die aktuell Hormone substituieren, und 93 Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben.

Parameter	Aktuell HRT (Kontrollen)	Niemals HRT (Kontrollen)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	222,4 +/- 32,6	234,2 +/- 37,0	0,02
HDL [mg/dl]	65,2 +/- 18,0	67,8 +/- 18,2	0,4
HDL < 50 mg/dl [%]	22,9	14,3	0,2
LDL [mg/dl]	134,2 +/- 31,7	144,3 +/- 36,0	0,03
LDL > 130 mg/dl [%]	52,9	64,8	0,1
Triglyceride [mg/dl]	114,8 +/- 54,4	110,8 +/- 52,4	0,8
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	22,9	16,5	0,3
Lp(a) [mg/dl]	16,1 +/- 17,6	18,9 +/- 26,6	0,6
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	21,2	22,1	0,9
Dyslipidämie [%]	65,7	71,4	0,4
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	134,5 +/- 15,7	141,8 +/- 15,3	0,003
Diastolischer RR [mm Hg]	84,5 +/- 8,1	87,2 +/- 9,2	0,06
Hypertonus [%]	54,2	67,7	0,07

Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	67,5 +/- 12,6	69,2 +/- 12,7	0,3
WHR	0,82 +/- 0,07	0,82 +/- 0,05	0,2
WHR \geq 0,85 [%]	20,8	28,0	0,3
BMI [kg/m ²]	24,8 +/- 4,1	26,3 +/- 4,5	0,02
BMI < 25 kg/m ² [%]	62,5	41,9	0,02
C-Peptid	2,6 +/- 1,2	3,0 +/- 1,5	0,09
Diabetes/Insulinresistenz [%]	18,2	36,0	0,02
Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	254,2 +/- 120,8	245,6 +/- 97,6	0,96
Fleisch/Wurst [g/dl]	66,3 +/- 40,4	78,6 +/- 43,0	0,07
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	3,6 +/- 7,6	2,8 +/- 6,2	0,54
Raucher [%]	21,5	25,0	0,6

Tab. 4: Postmenopausale Kontrollen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen mit aktueller Hormonersatztherapie und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Bei der Auswertung der Kontrollen zeigten sich signifikante Unterschiede des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko wirkte sich dieser Unterschied zugunsten der aktuellen Hormoneinnehmerinnen aus.

Die anderen Parameter des Lipidstatus, auch das HDL-Cholesterin, trennten die Gruppen nicht signifikant (Abb. 21 und 22).

Serumspiegel [mg/dl]

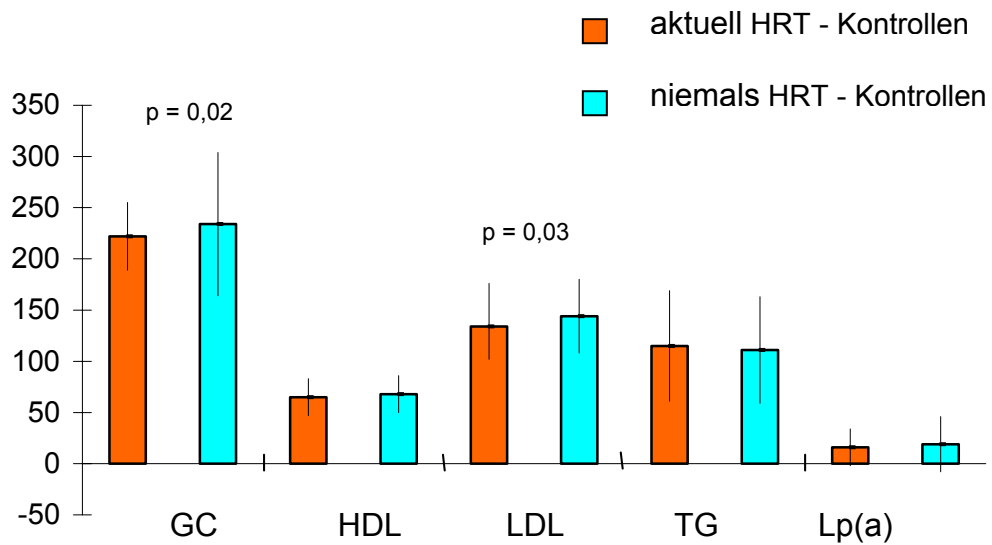


Abb. 21: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Postmenopausale Kontrollen, aktuell HRT /
niemals HRT [%]

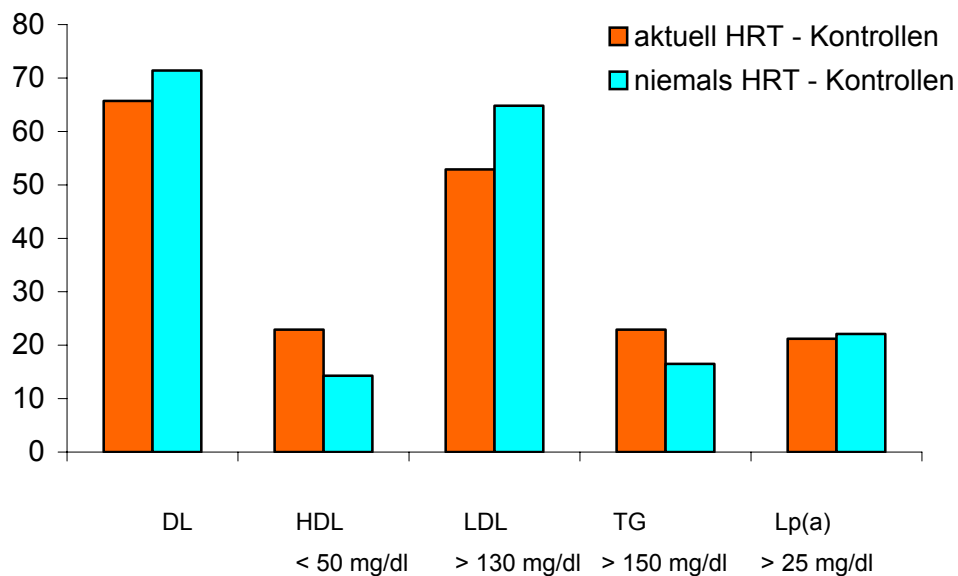


Abb. 22: Anteil postmenopausaler Kontrollen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Der systolische Blutdruck war bei den Kontrollen, die niemals Hormone eingenommen haben, signifikant höher. Tendenziell wies diese Gruppe auch höhere diastolische Werte

und einen größeren Anteil Hypertonieerkrankungen auf. Eine statistische Signifikanz wurde knapp nicht erreicht (Abb. 23 und 24).

Blutdruckwerte [mm Hg]

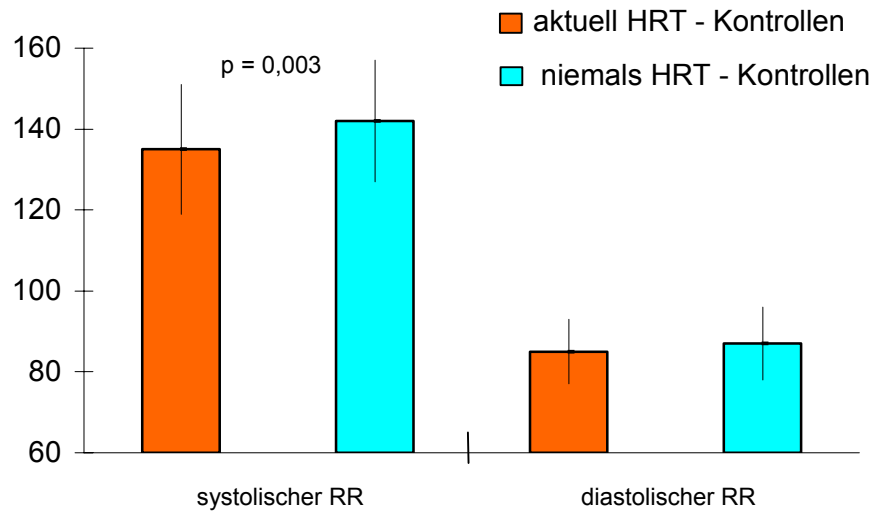


Abb. 23: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Postmenopausale Kontrollen, aktuell HRT / niemals HRT [%]

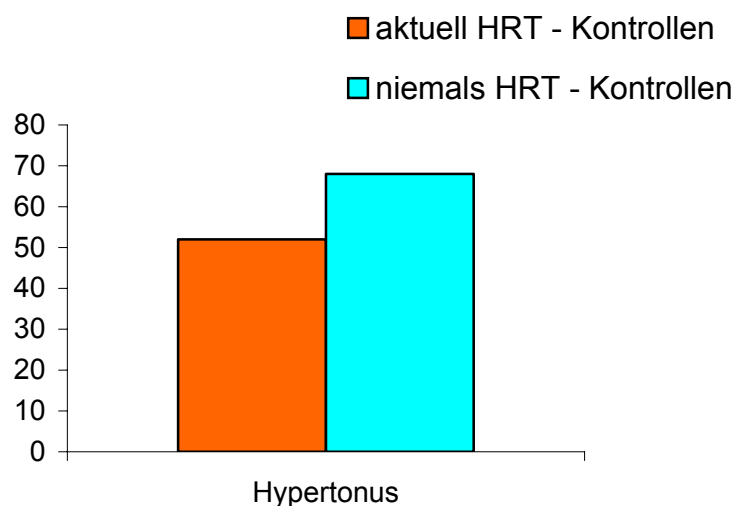


Abb. 24: Anteil postmenopausaler Kontrollen mit Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Im Rahmen der anthropometrischen Messungen unterschied der BMI beide Gruppen signifikant voneinander. Die aktuellen Hormoneinnehmerinnen zeigten einen niedrigeren durchschnittlichen BMI.

Die Diagnose Diabetes und Insulinresistenz war bei den Frauen, die keine Hormone einnahmen, doppelt so häufig vertreten wie bei der Vergleichsgruppe, die Hormone einnahm. Der Unterschied war signifikant. Auffällig war eine annähernd gleiche Waist-to-Hip-Ratio, die in beiden Gruppen unterhalb der Grenze von 0,85 lag.

Die restlichen anthropometrischen Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine Tendenz zu einem günstigeren Risikoprofil für aktuelle Hormoneinnehmerinnen ließ sich aber erkennen.

**Postmenopausale Kontrollen aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

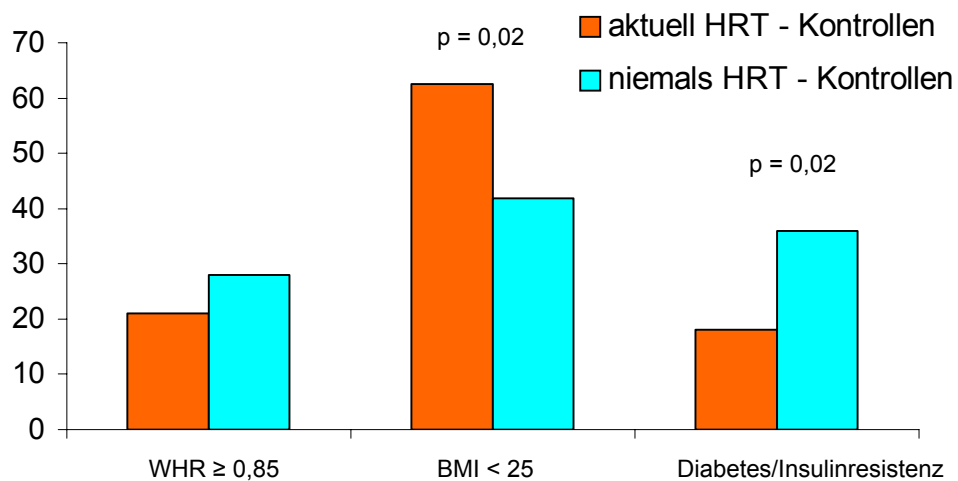


Abb.25: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

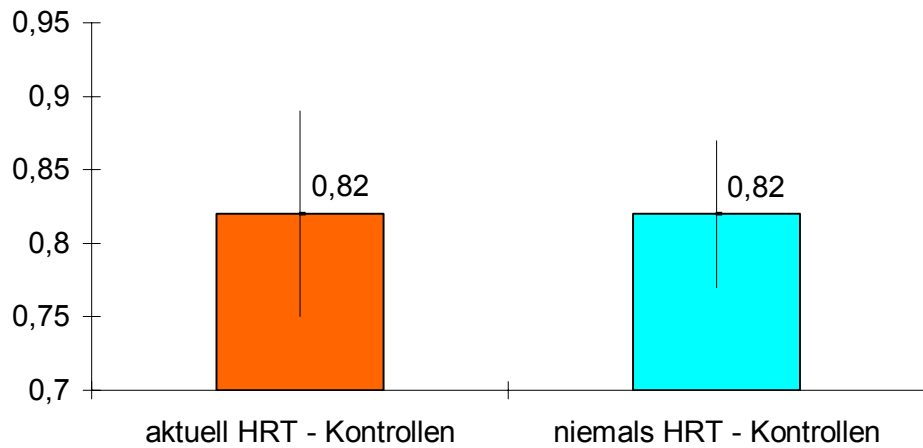
Waist-to-Hip-Ratio

Abb.26: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Bezüglich der Ernährung und des Rauchverhaltens unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Kontrollen, die niemals Hormone eingenommen haben, verzehrten weniger Obst und Gemüse, mehr Fleisch und Wurst und rauchten etwas häufiger (Abb. 27 und 28).

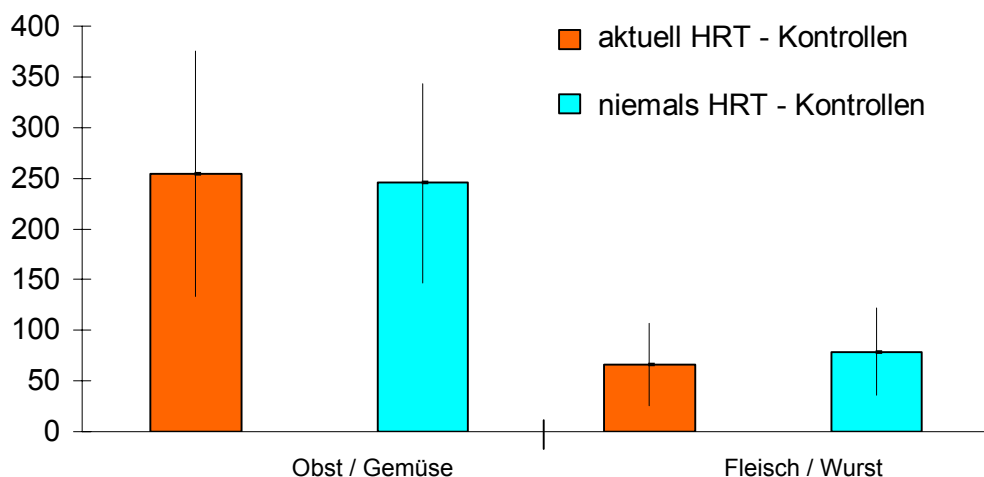
Verzehrmenge [mg/dl]

Abb.27: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

**Postmenopausale Kontrollen, aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

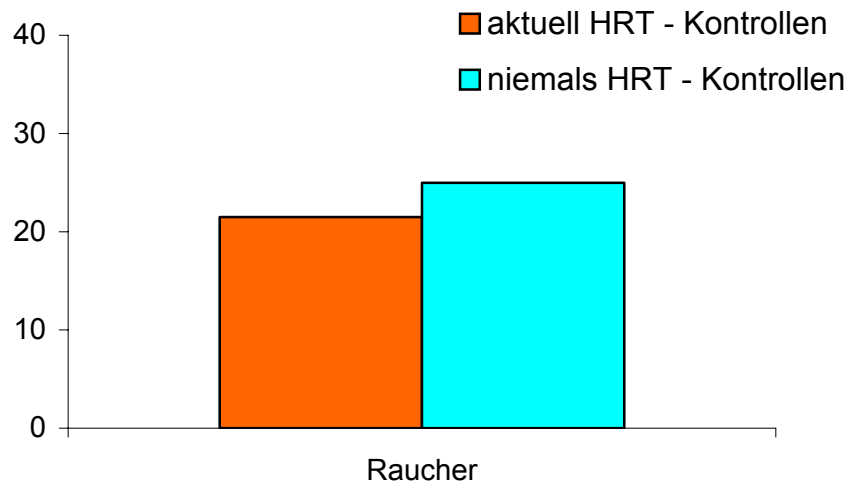


Abb.28: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

3.2.1.2 Aktuell HRT versus niemals HRT – Fälle

Unter den Fällen fanden sich 36 Frauen, die aktuell Hormone substituieren. 89 Fälle haben niemals Hormone eingenommen.

Parameter	Aktuell HRT (Fälle)	Niemals HRT (Fälle)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	226,3 +/- 59,0	225,6 +/- 50,9	0,9
HDL [mg/dl]	49,9 +/- 10,6	52,3 +/- 17,3	1,0
HDL < 50 mg/dl [%]	50,0	51,7	0,9
LDL [mg/dl]	145,6 +/- 54,0	145,2 +/- 45,6	1,0
LDL > 130 mg/dl [%]	52,8	56,3	0,7
Triglyceride [mg/dl]	148,3 +/- 78,0	149,0 +/- 84,3	0,9
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	32,4	31,0	0,9
Lp(a) [mg/dl]	30,5 +/- 28,9	33,8 +/- 41,1	0,9
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	43,8	42,7	0,9
Dyslipidämie [%]	85,7	81,6	0,6

Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	130,7 +/- 12,4	136,8 +/- 16,1	0,03
Diastolischer RR [mm Hg]	78,9 +/- 9,5	81,7 +/- 8,2	0,1
Hypertonus [%]	77,8	89,9	0,07
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	66,2 +/- 12,8	71,0 +/- 13,8	0,05
WHR	0,88 +/- 0,1	0,90 +/- 0,1	0,2
WHR \geq 0,85 [%]	62,9	77,3	0,1
BMI [kg/m ²]	24,6 +/- 4,4	26,8 +/- 4,7	0,02
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	66,7	39,3	0,02
C-Peptid	4,2 +/- 2,9	5,9 +/- 4,7	0,07
Diabetes/Insulinresistenz [%]	53,1	69,6	0,1
Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	218,6 +/- 99,8	187,0 +/- 79,4	0,09
Fleisch/Wurst [g/dl]	96,3 +/- 42,5	98,5 +/- 40,2	0,6
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	11,8 +/- 14,1	6,2 +/- 10,0	0,04
Raucher [%]	52,8	36,0	0,08

Tab. 5: Postmenopausale Fälle der CORA-Studie. Auswertung von Frauen mit aktueller Hormonersatztherapie und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Bei der Auswertung der Fälle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter des Lipidstatus. Es ließen sich keine eindeutigen Tendenzen für das kardiovaskuläre Risiko ableiten (Abb. 29 und 30).

Serumkonzentration [mg/dl]

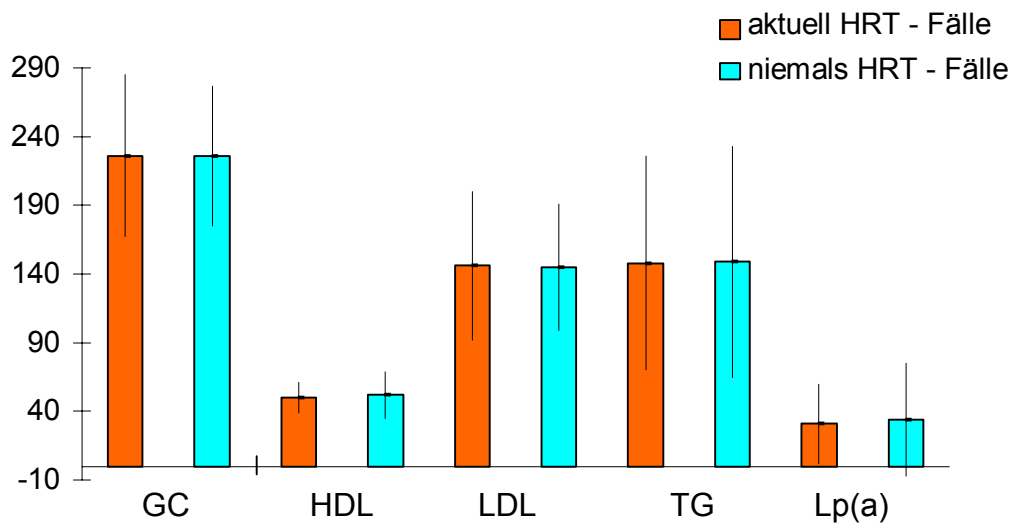


Abb. 29: Absolute Serumkonzentrationen bestimmter Lipidparameter postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

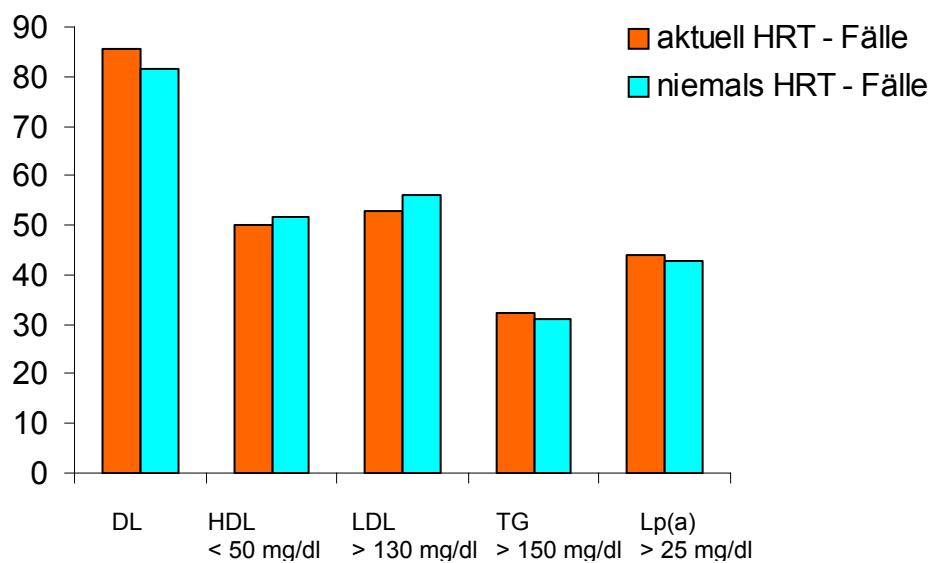


Abb.30: Anteil postmenopausaler Fälle mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Bei dem durchschnittlichen systolischen Blutdruckwert zeigte sich im Gegensatz zu dem diastolischen Wert ein signifikanter Unterschied. Der prozentuelle Anteil der Diagnose Hypertonie lag in beiden Gruppen sehr hoch und trennte sie nicht signifikant voneinander (Abb. 31 und 32).

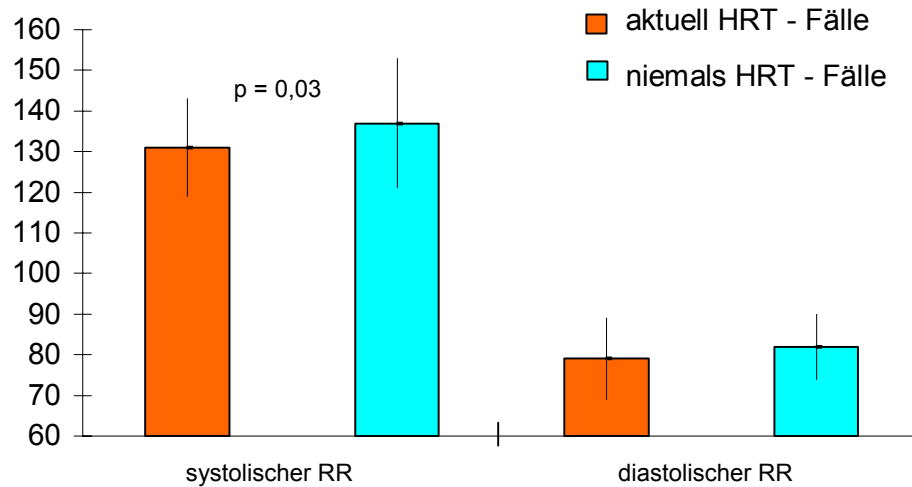
Blutdruck [mm/Hg]

Abb.31: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

**Postmenopausale Fälle, aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

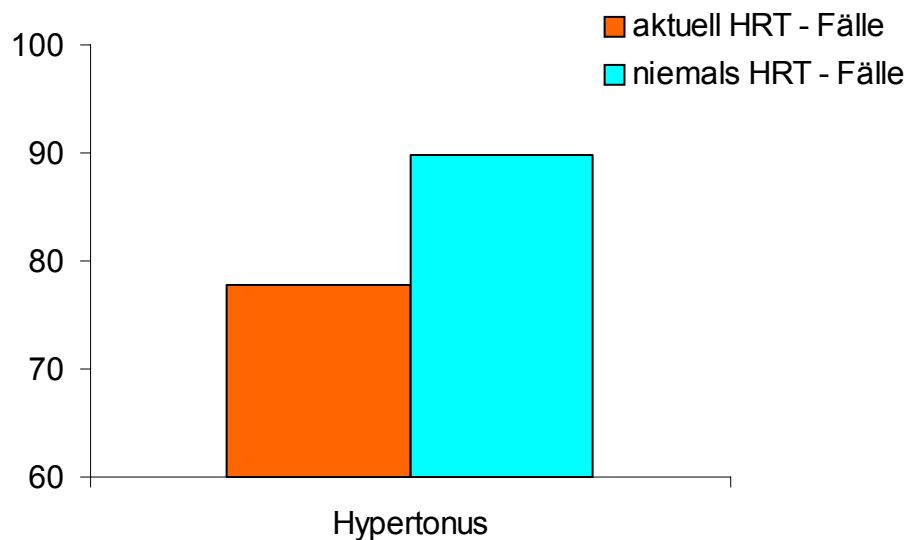


Abb.32: Anteil postmenopausaler Fälle mit Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Bezüglich der anthropometrischen Messungen unterschied lediglich der BMI die Gruppen signifikant voneinander. Sowohl Gewicht, WHR und C-Peptid als auch der Anteil Frauen mit Diabetes bzw. Insulinresistenz waren bei den aktuellen Einnehmerinnen niedriger (Abb. 33 und 34).

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals HRT [%]**

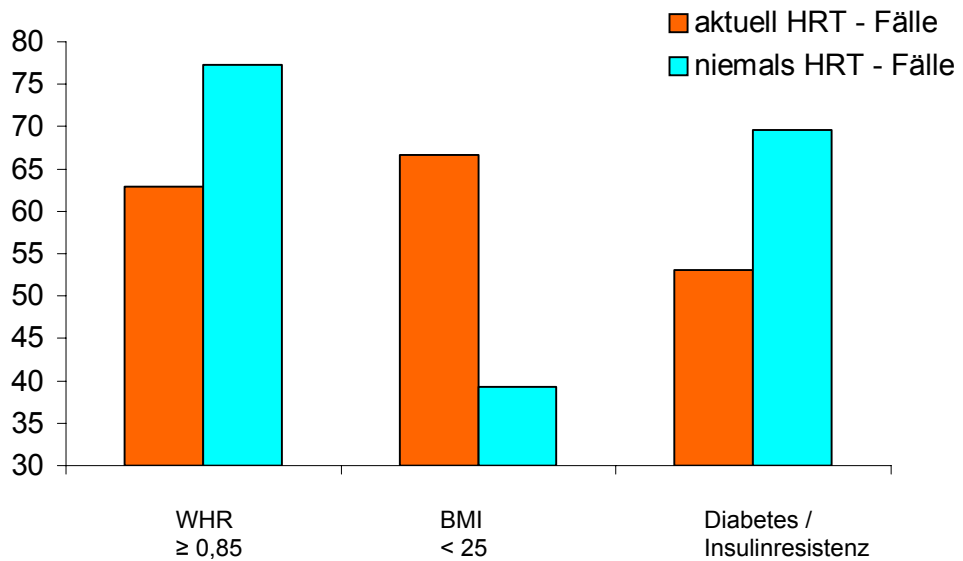


Abb.33: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Waist-to-Hip-Ratio

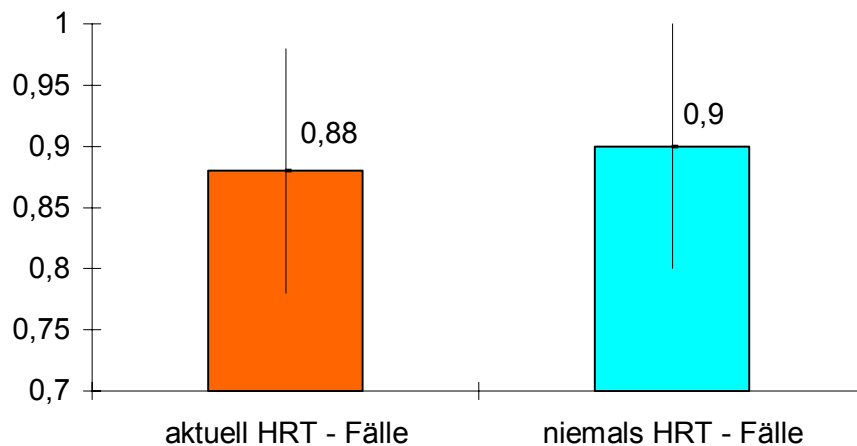


Abb.34: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Die Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben, verzehrten im Mittel weniger Obst und Gemüse und mehr Fleisch und Wurst (Abb. 35).

Verzehrmenge [g/d]

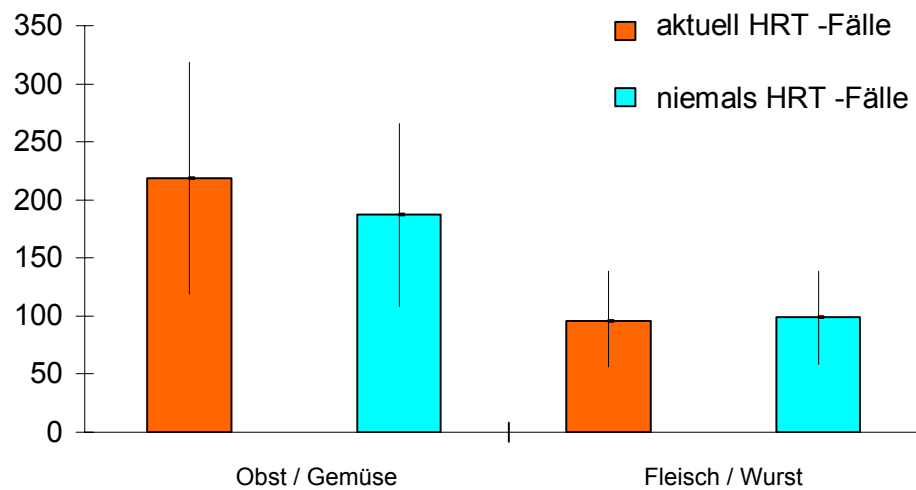


Abb.35: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Unter den aktuellen Einnehmerinnen rauchten mehr Frauen. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Allerdings rauchten diese Frauen eine signifikant größere Anzahl an Zigaretten pro Tag (Abb. 36 und 37).

Postmenopausale Fälle, aktuell HRT /
niemals HRT [%]

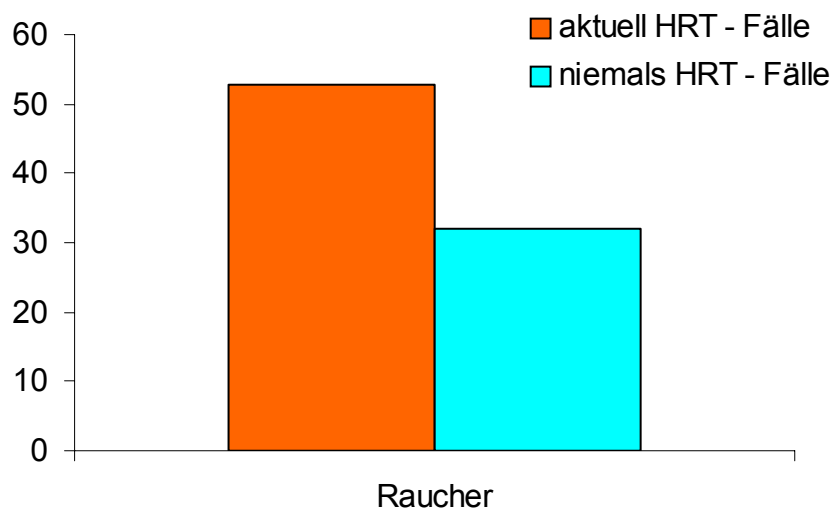


Abb.36: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Fällen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

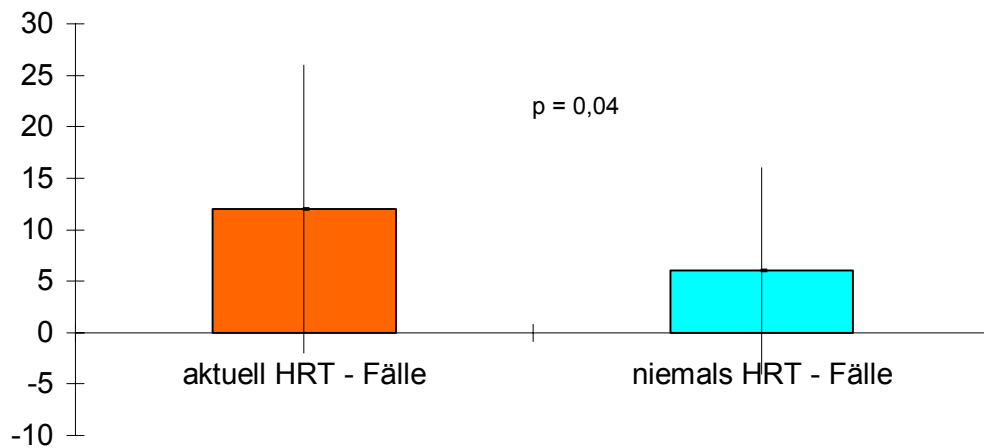
Zigaretten pro Tag

Abb. 37: Anzahl der von postmenopausalen Fällen gerauchten Zigaretten pro Tag. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

3.2.1.3 Aktuell HRT – Fälle versus Kontrollen

Die aktuellen Hormoneinnehmerinnen teilten sich in 36 Fälle und 72 Kontrollen.

Parameter	Aktuell HRT (Fälle)	Aktuell HRT (Kontrollen)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	226,3 +/- 59,0	222,4 +/- 32,6	0,8
HDL [mg/dl]	49,9 +/- 10,6	65,2 +/- 18,0	< 0,0001
HDL < 50 mg/dl [%]	50,0	22,9	0,0046
LDL [mg/dl]	145,6 +/- 54,0	134,2 +/- 31,7	0,6
LDL > 130 mg/dl [%]	52,8	52,9	1,0
Triglyceride [mg/dl]	148,3 +/- 78,0	114,8 +/- 54,4	0,01
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	32,4	22,9	0,3
Lp(a) [mg/dl]	30,5 +/- 28,9	16,1 +/- 17,6	0,03
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	43,8	21,2	0,02
Dyslipidämie [%]	85,7	65,7	0,03

Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	130,7 +/- 12,4	134,5 +/- 15,7	0,2
Diastolischer RR [mm Hg]	78,9 +/- 9,5	84,5 +/- 8,1	0,004
Hypertonus [%]	77,8	54,2	0,02
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	66,2 +/- 12,8	67,5 +/- 12,6	0,4
WHR	0,88 +/- 0,1	0,82 +/- 0,07	0,0005
WHR \geq 0,85 [%]	62,9	20,8	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	24,6 +/- 4,4	24,8 +/- 4,1	0,5
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	66,7	62,5	0,7
C-Peptid	4,2 +/- 2,9	2,6 +/- 1,2	0,002
Diabetes/Insulinresistenz [%]	44,8	16,2	0,003
Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	218,6 +/- 99,8	254,2 +/- 120,8	0,2
Fleisch/Wurst [g/d]	96,3 +/- 42,5	66,3 +/- 40,4	0,0001
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	11,8 +/- 14,1	3,6 +/- 7,6	0,001
Raucher [%]	52,8	25,0	0,004

Tab. 6: Postmenopausale Fälle und Kontrollen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen mit aktueller Hormonersatztherapie.

Es zeigten sich deutlich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Parameter des Lipidstatus. Sowohl die Triglyceride und das Lipoprotein(a) als auch die Rate an Dyslipidämie erwiesen sich bei den Fällen unter aktueller Hormontherapie als signifikant höher als bei den entsprechenden Kontrollen. Das HDL-Cholesterin stellte sich dagegen bei den Kontrollen höher dar. Weder Gesamtcholesterin noch LDL-Cholesterin trennten Fälle und Kontrollen signifikant voneinander (Abb. 38 und 39).

Serumspiegel [mg/dl]

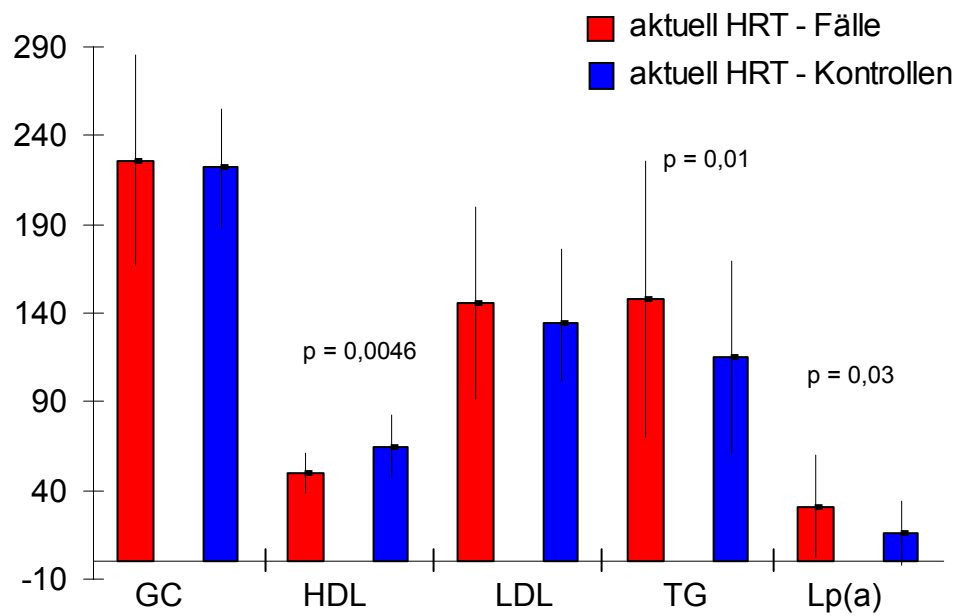


Abb.38: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von aktuellen Hormoneinnehmerinnen.

Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
aktuell HRT [%]

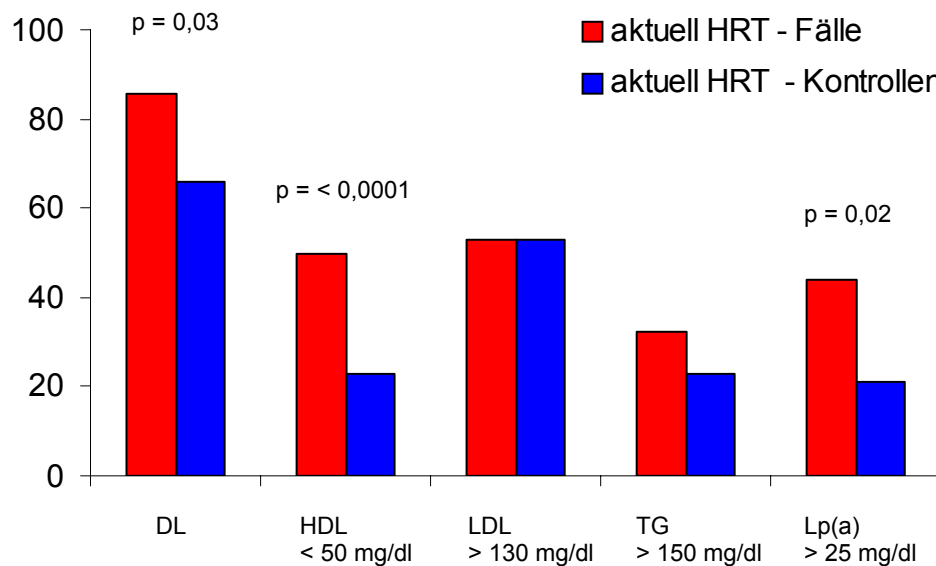


Abb. 39: Anteil postmenopausaler Fälle bzw. Kontrollen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung von aktuellen Hormoneinnehmerinnen.

Der systolische Blutdruck von Fällen und Kontrollen zeigte sich annähernd gleich, während der diastolische Blutdruck bei den Fällen signifikant höher gemessen wurde (Abb. 40).

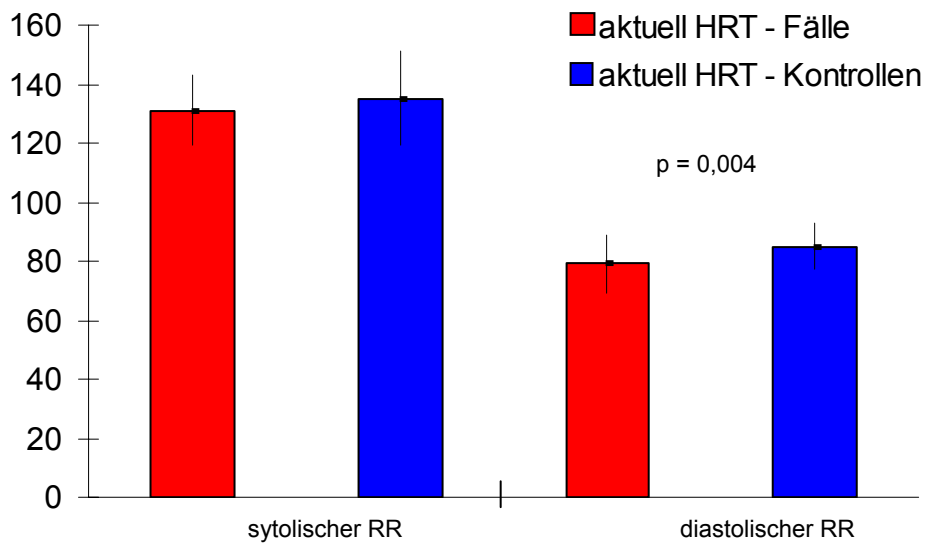
Blutdruckwert [mm Hg]

Abb. 40: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte von Fällen und Kontrollen. Auswertung aktuellen Hormoneinnehmerinnen.

Die Diagnose Hypertonie wurde in der Fallgruppe signifikant häufiger gestellt als in der Kontrollgruppe (Abb. 41).

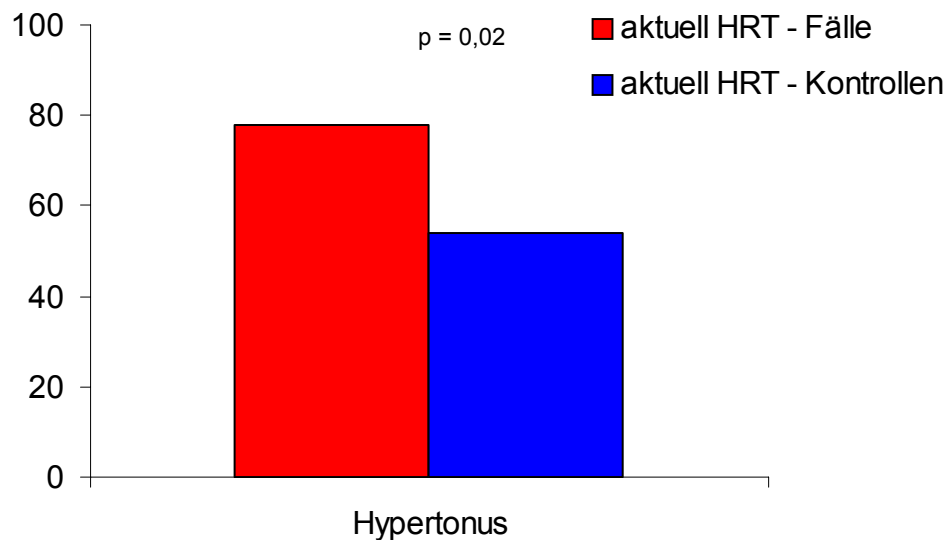
**Postmenopausale Fälle und Kontrollen,
aktuell HRT [%]**

Abb. 41: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen mit Hypertonie. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

Bei der Auswertung anthropometrischer Messungen ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der WHR, des C-Peptids und der Diagnose von Diabetes und Insulinresistenz. Diese Parameter zeigten bei den Fällen unter aktueller Hormonersatztherapie ungünstigere Werte für das kardiovaskuläre Risiko (Abb. 42 und 43).

**Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
aktuell HRT [%]**

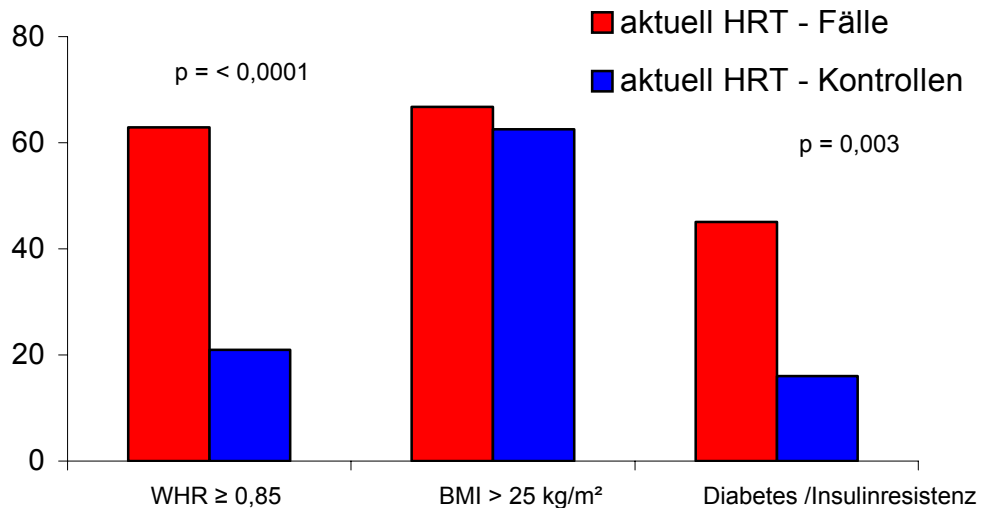


Abb. 42: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte postmenopausaler Fälle bzw. Kontrollen. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

Waist-to-Hip-Ratio

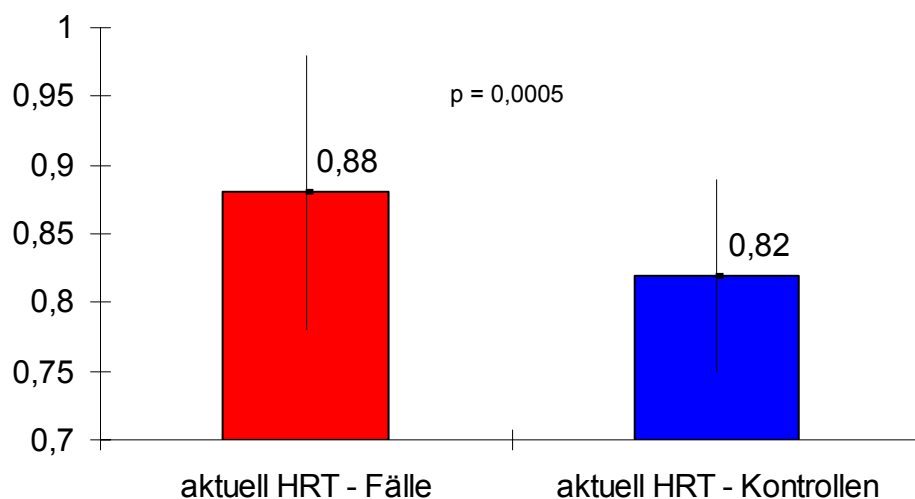


Abb. 43: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

Aktuelle Hormoneinnehmerinnen mit einer koronaren Herzerkrankung verzehrten weniger Gemüse und Obst als Kontrollen, dafür nahmen sie signifikant größere Mengen Fleisch- und Wurstwaren zu sich (Abb. 44).

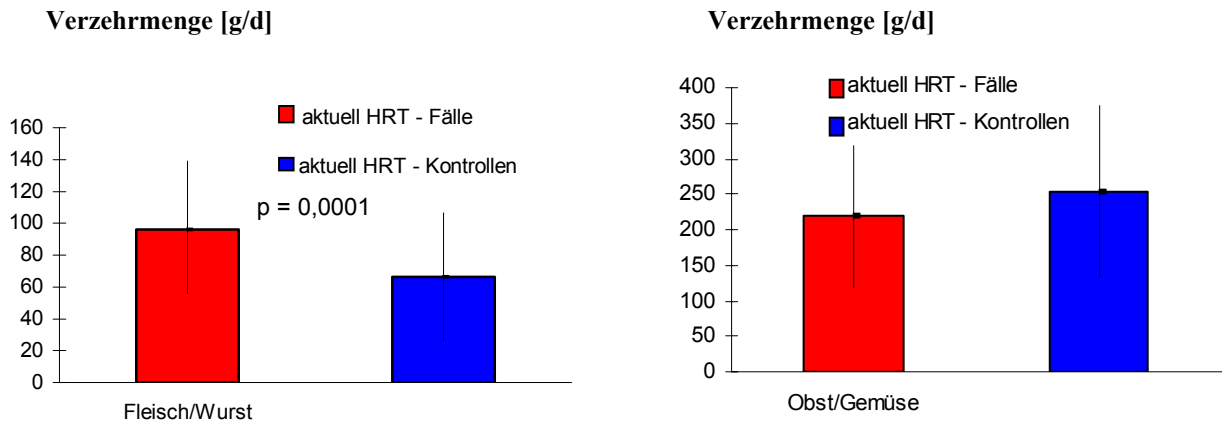


Abb. 44: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Fälle bzw. Kontrollen. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

Raucher machten etwa die Hälfte der Fälle, dagegen nur ein Viertel der Kontrollen aus. Fälle unter aktueller HRT rauchten signifikant mehr Zigaretten am Tag als entsprechende Kontrollen (Abb. 45 und 46).

**Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
aktuell HRT [%]**

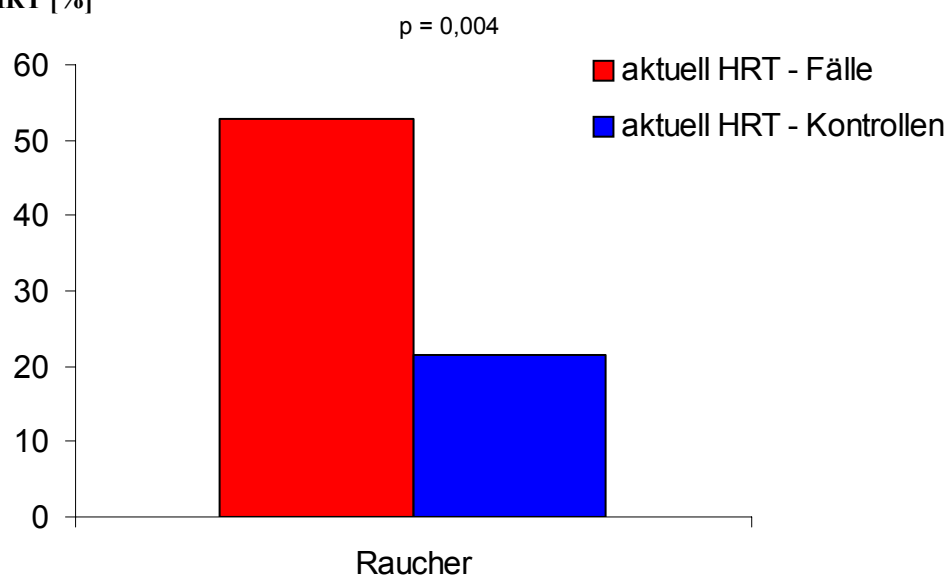


Abb. 45: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Fällen bzw. Kontrollen. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

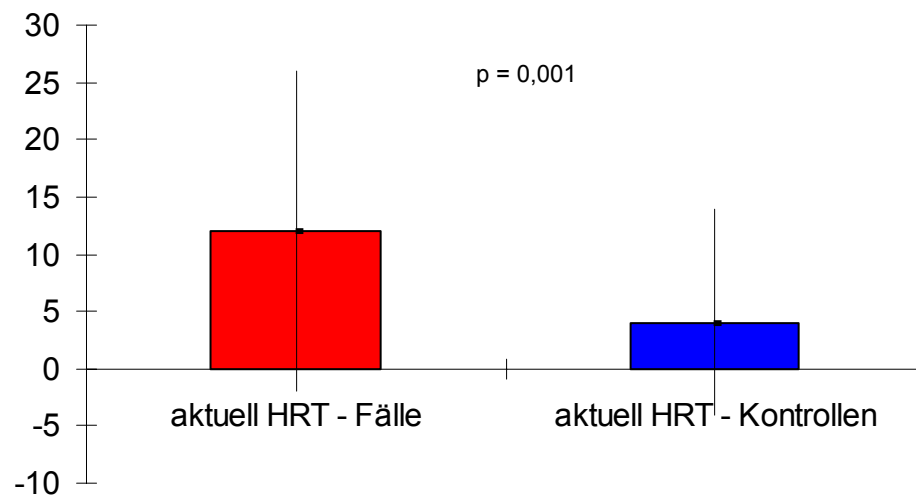
Anzahl Zigaretten pro Tag

Abb. 46: Anzahl der von postmenopausalen Fälle und Kontrollen gerauchten Zigaretten pro Tag. Auswertung aktueller Hormoneinnehmerinnen.

3.2.1.4 Niemals HRT – Fälle versus Kontrollen

Die Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben, teilten sich auf in 93 Kontrollen und 89 Fälle.

Parameter	Niemals HRT (Fälle)	Niemals HRT (Kontrollen)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	225,6 +/- 50,9	234,1 +/- 37	0,1
HDL [mg/dl]	52,3 +/- 17,3	67,8 +/- 18,2	< 0,0001
HDL < 50 mg/dl [%]	50,6	14	< 0,0001
LDL [mg/dl]	145,2 +/- 45,6	144,3 +/- 36	0,7
LDL > 130 mg/dl [%]	56,2	63,4	0,3
Triglyceride [mg/dl]	149 +/- 84,3	110,8 +/- 52,4	0,0002
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	39,3	20,4	0,02
Lp(a) [mg/dl]	33,8 +/- 41,1	18,9 +/- 26,6	0,0004
Lp(a) > 25 mg/dl	42,7	22,1	0,004
Dyslipidämie [%]	87,6	74,2	0,02

Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	136,8 +/- 16,1	141,8 +/- 15,3	0,02
Diastolischer RR [mm Hg]	81,7 +/- 8,2	87,2 +/- 9,2	< 0,0001
Hypertonus [%]	89,9	67,7	0,0003
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	71 +/- 13,8	69,2 +/- 12,7	0,45
WHR	0,9 +/- 0,1	0,82 +/- 0,05	< 0,0001
WHR \geq 0,85 [%]	76,4	28	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	26,7 +/- 4,7	26,3 +/- 4,5	0,56
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	39,3	41,9	0,72
C-Peptid	5,9 +/- 4,6	3 +/- 1,53	< 0,0001
Diabetes u. Insulinresistenz [%]	68,9	25,3	< 0,0001
Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	187 +/- 79,4	245,6 +/- 97,6	< 0,0001
Fleisch/Wurst [g/d]	98,5 +/- 40,2	78,6 +/- 43	< 0,0001
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	16,4 +/- 6,1	12,8 +/- 6,9	0,13
Raucher [%]	36	21,5	0,001

Tab. 7: Postmenopausale Fälle und Kontrollen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen, die niemals HRT eingenommen haben.

Unter den Lipidparametern zeigten sich signifikante Unterschiede. In Bezug auf das Risikoprofil für koronare Herzkrankheit spiegelte sich dies in günstigeren Werten für die Kontrollen, die niemals Hormone substituiert haben, wider. Die Fälle besaßen hingegen ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil. Ihre Triglyceridwerte, das Lipoprotein(a) und der Anteil Dyslipidämieerkrankungen lagen höher, das HDL-Cholesterin bot signifikant niedrigere Werte als bei den Kontrollen (Abb. 47 und 48).

Serumspiegel [mg/dl]

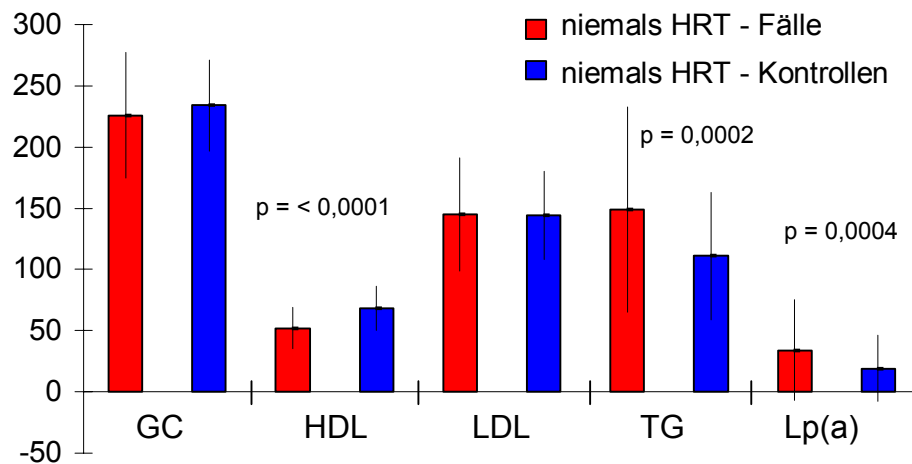


Abb. 47: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
aktuell HRT [%]

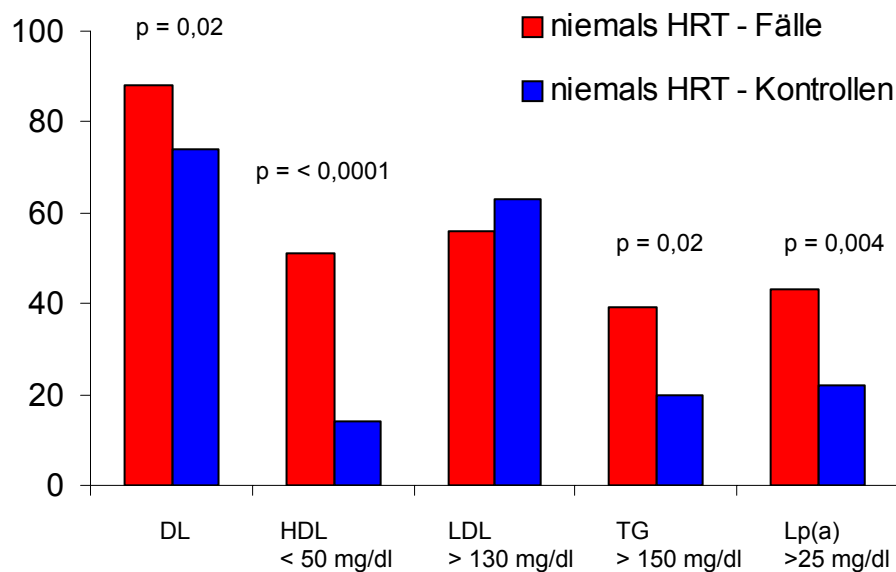


Abb. 48: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

Sowohl systolische als auch diastolische Blutdruckwerte waren bei den Fällen signifikant niedriger als bei den Kontrollen. Dagegen lag der Anteil Hypertonieerkrankungen bei den Fällen signifikant höher (Abb. 49 und 50).

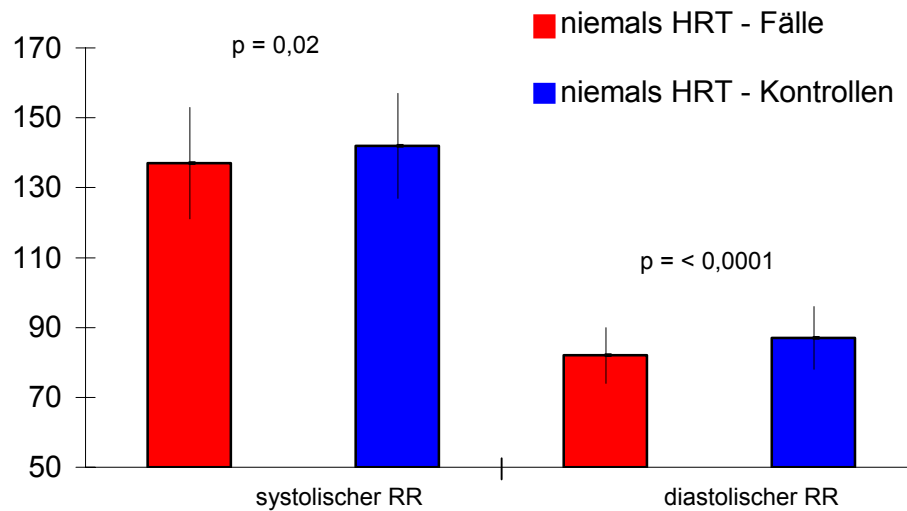
Blutdruck [mm Hg]

Abb. 49: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte von Fällen und Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

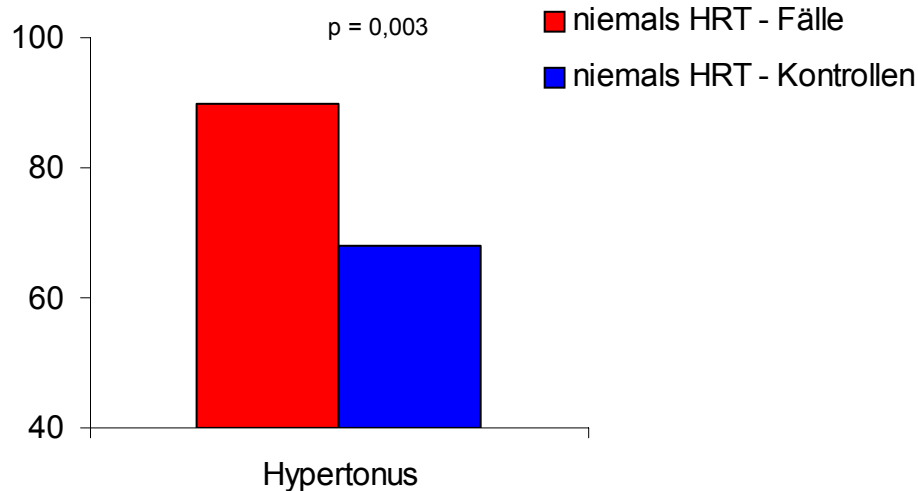
**Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
niemals HRT [%]**


Abb. 50: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen mit Hypertonie. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

Unter den anthropometrischen Messungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen WHR, C-Peptid-Wert und dem Anteil Diabeteserkrankungen und Insulinresistenz. Sie stellten sich für Fälle ungünstiger bezüglich des Risikoprofils für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit dar. Gewicht und BMI wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 51 und 52).

Postmenopausale Fälle / Kontrollen

niemals HRT [%]

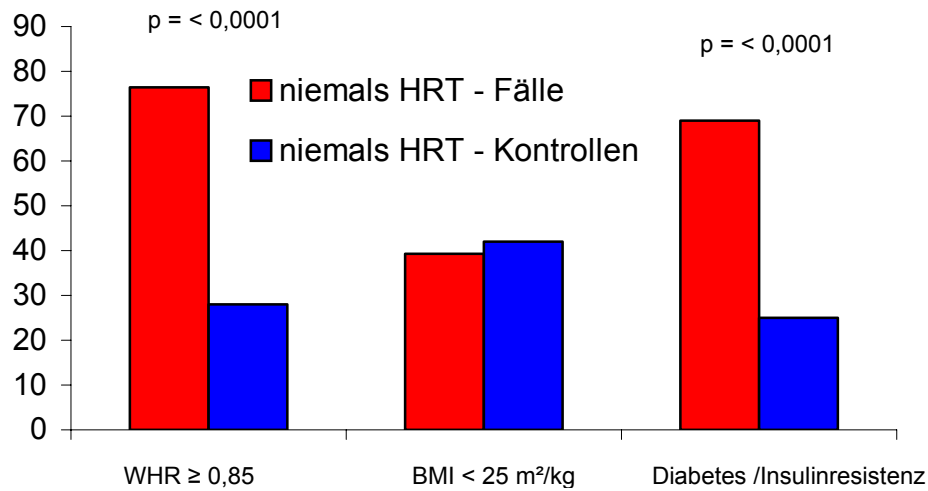


Abb. 51: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte postmenopausaler Fälle bzw. Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

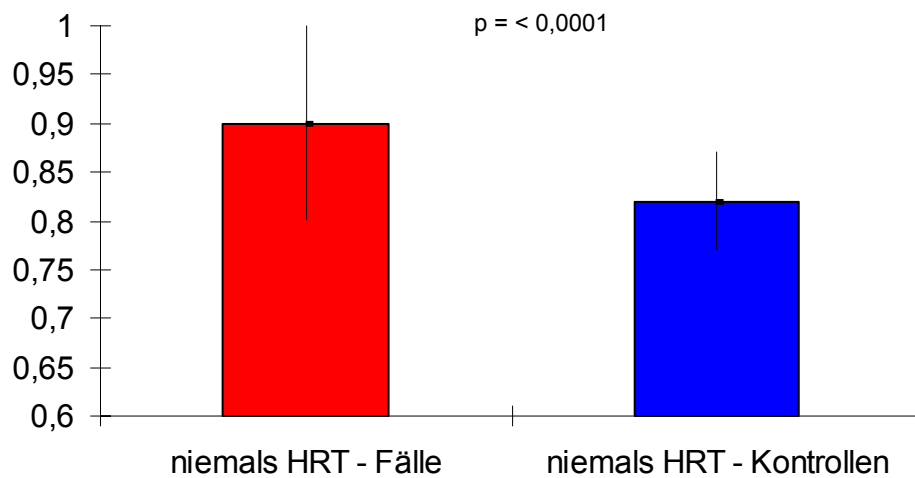
Waist-to-Hip-Ratio

Abb. 52: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

Die Fälle aßen signifikant weniger Obst und Gemüse als die Kontrollen. Dafür nahmen sie signifikant mehr Fleisch- und Wurstwaren zu sich (Abb. 53).

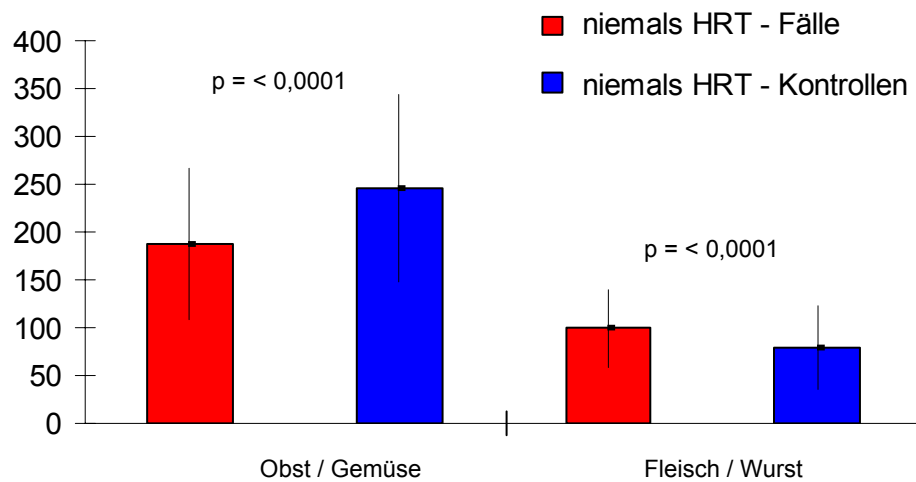
Verzehrmenge [g/d]

Abb. 53: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Fälle bzw. Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

Der Anteil Raucherinnen war bei den Fällen signifikant höher als bei den Kontrollen. Tendenziell rauchten sie eine größere Anzahl Zigaretten am Tag, dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (Abb. 54).

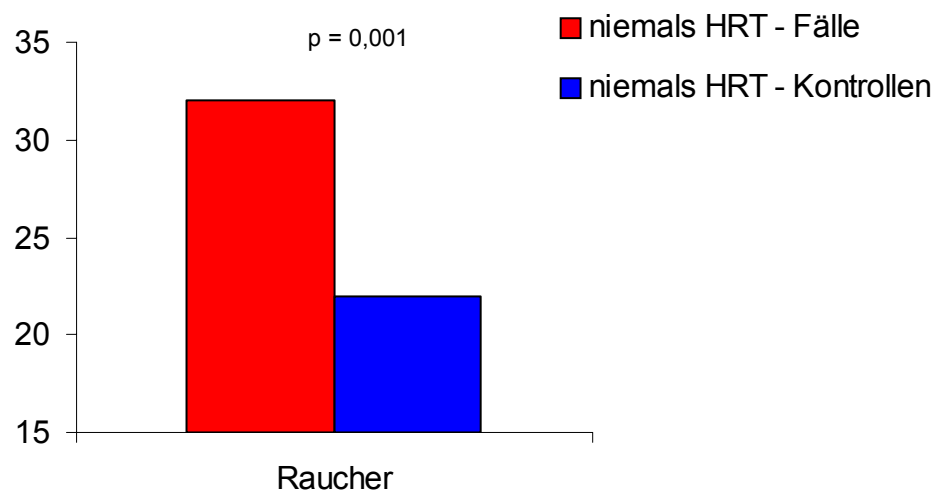
**Postmenopausale Fälle / Kontrollen,
niemals HRT [%]**

Abb. 54: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Fällen bzw. Kontrollen. Auswertung von Teilnehmerinnen, die niemals HRT eingenommen haben.

3.2.2 Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT

Diese Form der Auswertung wurde gewählt, um den möglichen Akuteffekt einer Hormonersatztherapie darzustellen. Verglichen wurden bei den beiden Gruppen die Parameter, die einen Einfluss auf die Entstehung einer CHD gehabt haben könnten. Die Frauen mit aktueller Hormoneinnahme (n = 108) wurden mit den übrigen postmenopausalen Teilnehmerinnen (n = 289) verglichen.

Parameter	Aktuell HRT	Niemals/aktuell keine HRT	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	223,7 +/- 42,9	230,2 +/- 51,7	0,3
HDL [mg/dl]	60,0 +/- 17,4	58,9 +/- 18,4	0,7
HDL < 50 mg/dl [%]	32,1	32,7	0,9
LDL [mg/dl]	138,1 +/- 40,8	143,9 +/- 43,2	0,2
LDL > 130 mg/dl [%]	52,8	60,0	0,2
Triglyceride [mg/dl]	125,8 +/- 64,6	133,6 +/- 81,4	0,4
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	26,0	27,3	0,8
Lp(a) [mg/dl]	20,8 +/- 22,8	27,7 +/- 34,6	0,4
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	28,6	35,0	0,3
Dyslipidämie [%]	72,4	77,6	0,3
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	133,2 +/- 14,7	139,7 +/- 16,2	0,0002
Diastolischer RR [mm Hg]	82,6 +/- 8,9	85,3 +/- 9,3	0,02
Hypertonus [%]	62,0	80,3	0,0002
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	67,1 +/- 12,6	70,3 +/- 12,9	0,001
WHR	0,84 +/- 0,1	0,86 +/- 0,1	0,002
WHR ≥ 0,85 [%]	34,6	50,4	0,005
BMI [kg/m ²]	24,8 +/- 4,2	25,5 +/- 4,4	< 0,0001
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	63,9	41,5	0,0003
C-Peptid	3,1 +/- 2,1	4,5 +/- 3,6	0,0001
Diabetes/Insulinresistenz [%]	25,0	41,6	0,003

Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	242,3 +/- 115,0	223,4 +/- 96,0	0,2
Fleisch/Wurst [g/dl]	76,3 +/- 43,3	87,9 +/- 43,8	0,009
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	6,4 +/- 10,9	4,5 +/- 8,5	0,2
Raucher [%]	34,3	28,7	0,3

Tab. 8: Postmenopausale Teilnehmerinnen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen, die aktuell Hormone substituiert haben und denen, die niemals HRT substituierten oder aktuell keine Hormone substituiert haben.

Bei Frauen mit aktueller Hormoneinnahme und Frauen, die niemals Hormone einnahmen bzw. aktuell keine Hormone substituiert haben, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Parameter des Lipidstatus. Es waren lediglich Tendenzen zu erkennen. Postmenopausale Frauen unter aktueller Hormonsubstitution besaßen bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils günstigere Werte als ihre Vergleichsgruppe (Abb. 55 und 56).

Serumspiegel [mg/dl]

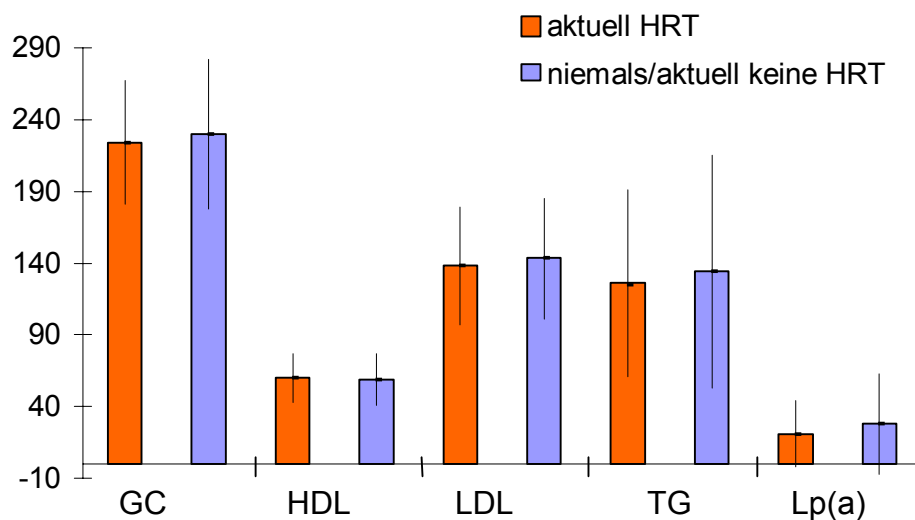


Abb. 55: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

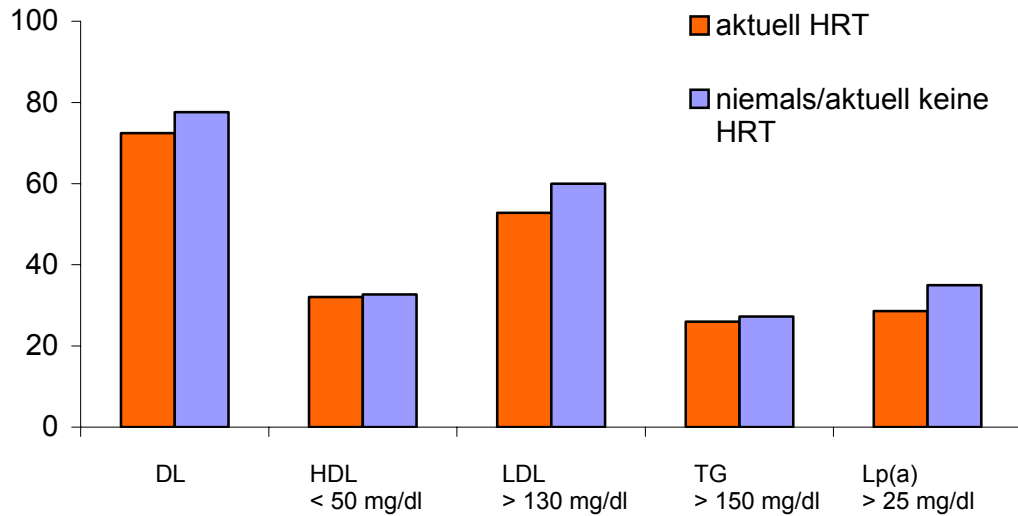
Postmenopausale Frauen,**aktuell HRT / niemals oder aktuell keine HRT [%]**

Abb. 56: Anteil postmenopausaler Teilnehmerinnen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Signifikante Unterschiede wiesen der systolische Blutdruck, das Auftreten einer Hypertonie und sämtliche anthropometrische Messungen auf. Dabei hatten aktuelle Hormoneinnehmerinnen auch hier günstigere Werte im Hinblick auf die Prävention einer koronaren Herzkrankheit (Abb. 57, 58, 59 und 60).

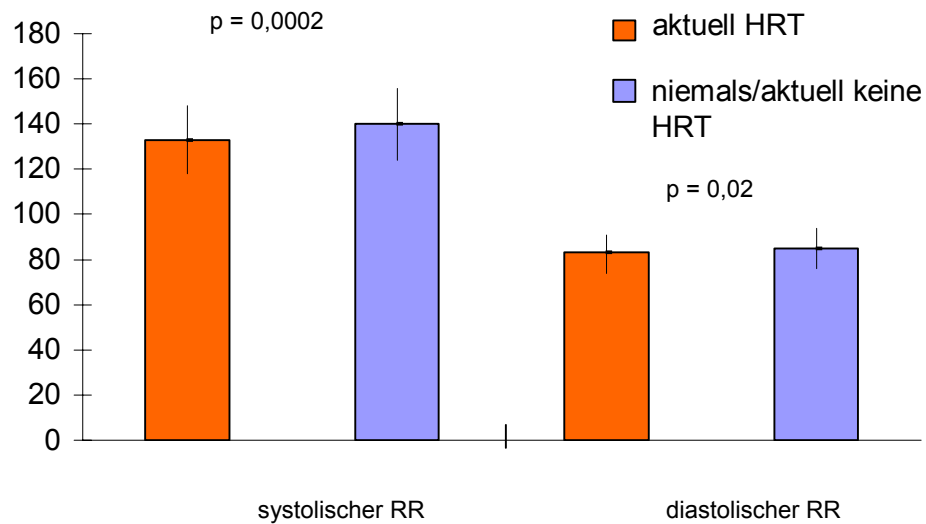
Blutdruckwerte [mm Hg]

Abb. 57: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte postmenopausaler Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

**Postmenopausale Frauen,
aktuell HRT / niemals oder aktuell keine HRT [%]**

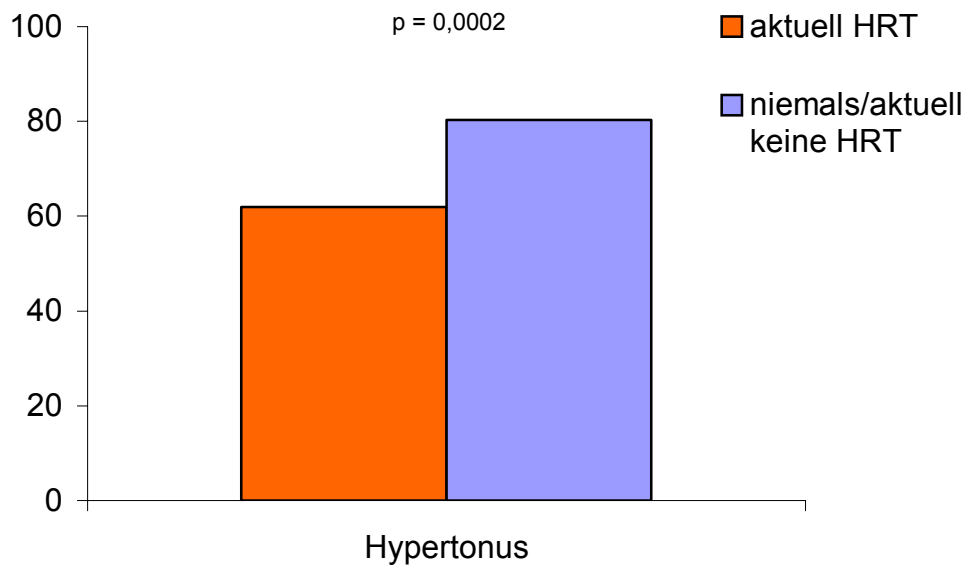


Abb. 58: Anteil postmenopausaler Frauen mit Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten

**Postmenopausale Teilnehmerinnen, aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

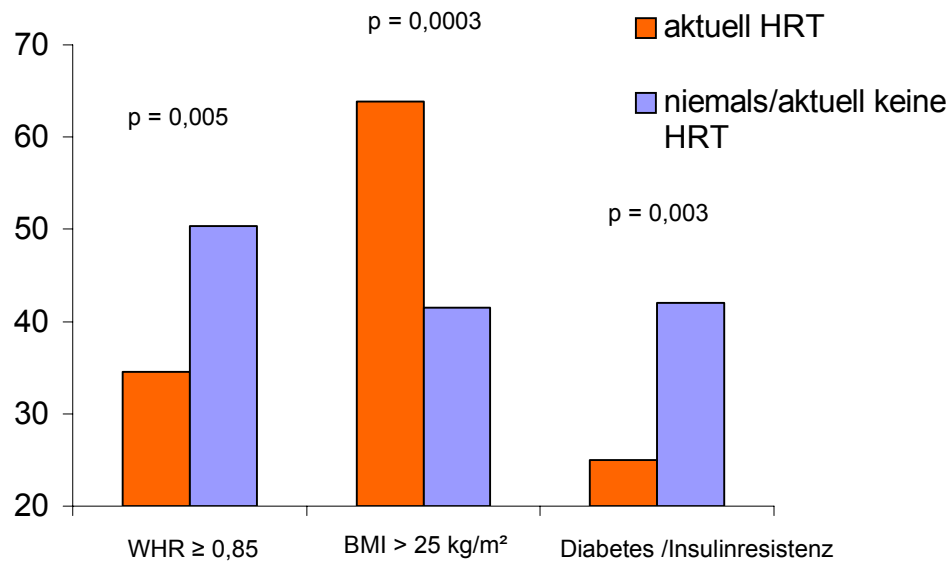


Abb. 59: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte der postmenopausalen Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Waist-to-Hip-Ratio

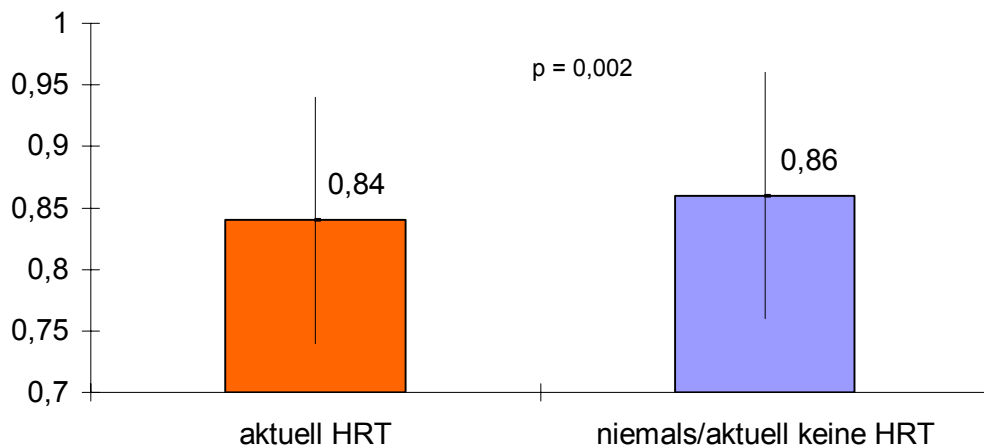


Abb. 60: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Das Ernährungsverhalten beider Gruppen unterschied sich signifikant hinsichtlich des Fleisch- und Wurstkonsums. Die Teilnehmerinnen unter aktueller Hormontherapie verzehrten weniger Fleisch- und Wurstwaren. Sie konsumierten im Vergleich mehr Gemüse und Obst, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (Abb. 61).

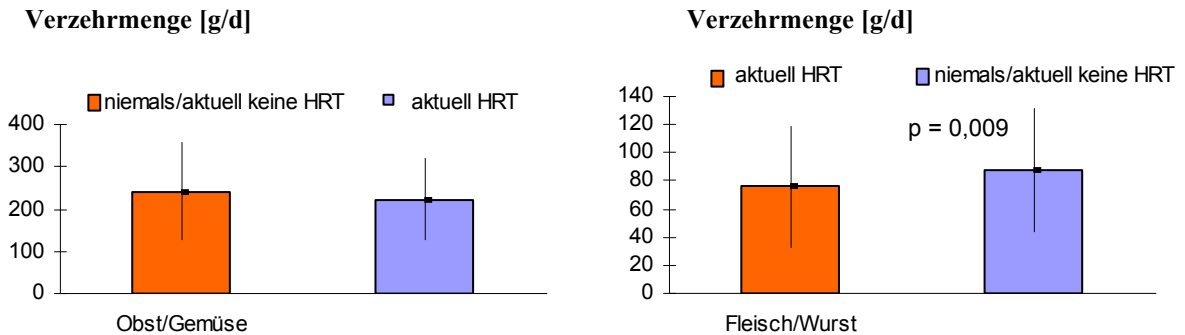


Abb. 61: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

In Bezug auf den Rauchstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war, dass unter den aktuellen Einnehmerinnen mehr Raucherinnen zu finden waren und auch die Stückzahl der Zigaretten pro Tag in dieser Gruppe höher lag (Abb. 62).

**Postmenopausale Frauen,
aktuell HRT / niemals oder aktuell keine HRT [%]**

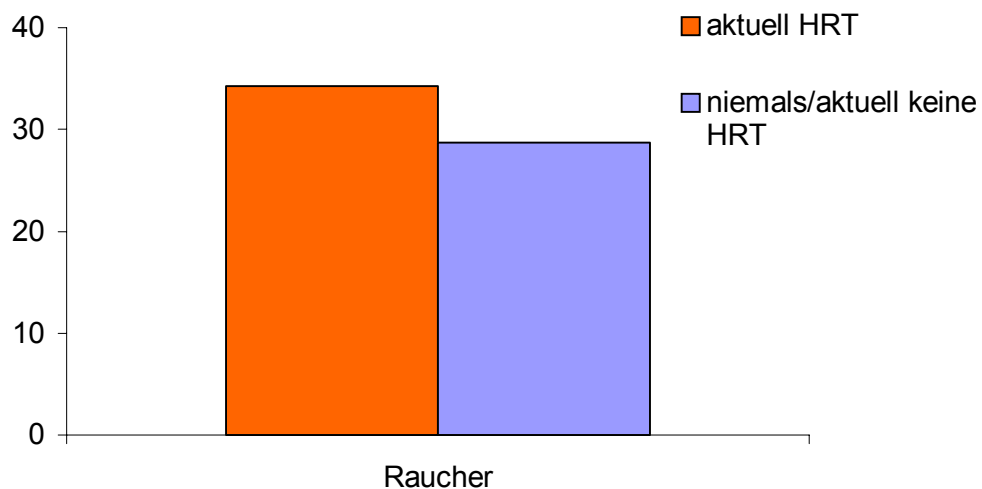


Abb. 62: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Teilnehmerinnen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Es folgt eine weitere Unterteilung der Gruppen in Kontrollen und Fälle. Diese werden getrennt voneinander ausgewertet.

3.2.2.1 Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT – Kontrollen

72 Kontrollen unter mit aktueller Hormonsubstitution und 147 Kontrollen, die niemals Hormone substituiert haben oder diese aktuell nicht einnahmen, wurden miteinander verglichen.

Parameter	Aktuell HRT (Kontrollen)	Niemals/aktuell keine HRT (Kontrollen)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	222,4 +/- 32,6	238,1 +/- 50,6	0,01
HDL [mg/dl]	65,2 +/- 18,0	65,6 +/- 17,7	0,93
HDL < 50 mg/dl [%]	22,9	16,9	0,3
LDL [mg/dl]	134,2 +/- 31,7	145,9 +/- 40,2	0,03
LDL > 130 mg/dl [%]	52,9	64,5	0,1
Triglyceride [mg/dl]	114,8 +/- 54,4	122,7 +/- 84,6	0,62
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	22,9	20,3	0,7
Lp(a) [mg/dl]	16,1 +/- 17,6	22,3 +/- 29,5	0,96
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	21,2	27,6	0,33
Dyslipidämie [%]	65,7	74,7	0,17
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	134,5 +/- 15,7	141,9 +/- 15,0	0,0008
Diastolischer RR [mm Hg]	84,5 +/- 8,1	88,3 +/- 8,7	0,003
Hypertonus [%]	54,2	69,4	0,03

Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	67,5 +/- 12,6	69,9 +/- 12,5	0,1
WHR	0,82 +/- 0,07	0,83 +/- 0,06	0,045
WHR \geq 0,85 [%]	20,8	32,0	0,09
BMI [kg/m ²]	24,8 +/- 4,1	26,5 +/- 4,3	0,003
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	62,5	39,5	0,005
C-Peptid	2,6 +/- 1,2	3,1 +/- 1,5	0,02
Diabetes/Insulinresistenz [%]	25	16,2	0,2
Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	254,2 +/- 120,8	245,7 +/- 101,6	0,84
Fleisch/Wurst [g/d]	66,3 +/- 40,4	76,0 +/- 41,5	0,09
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	3,6 +/- 7,6	3,5 +/- 7,6	0,83
Raucher [%]	25,0	23,8	0,85

Tab. 9: Postmenopausale Kontrollen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen, die aktuell Hormone substituiert und denen, die niemals Hormone eingenommen haben oder aktuell keine Hormone substituiert haben.

Bei den Kontrollen zeigten sich zwischen den aktuellen Einnehmerinnen und denen, die niemals oder aktuell keine Hormone substituierten, signifikante Unterschiede bei den Parametern des Lipidstatus. Das Gesamtcholesterin war bei aktueller Hormonsubstitution signifikant niedriger als unter anderem Hormoneinnahmeverhalten. Dies war hauptsächlich bedingt durch ein signifikant niedrigeres LDL-Cholesterin. Andere Lipidparameter trennten beide Gruppen nicht signifikant, sie boten unter aktueller Hormontherapie tendenziell aber günstigere Werte (Abb. 63 und 64).

Serumkonzentration [mg/dl]

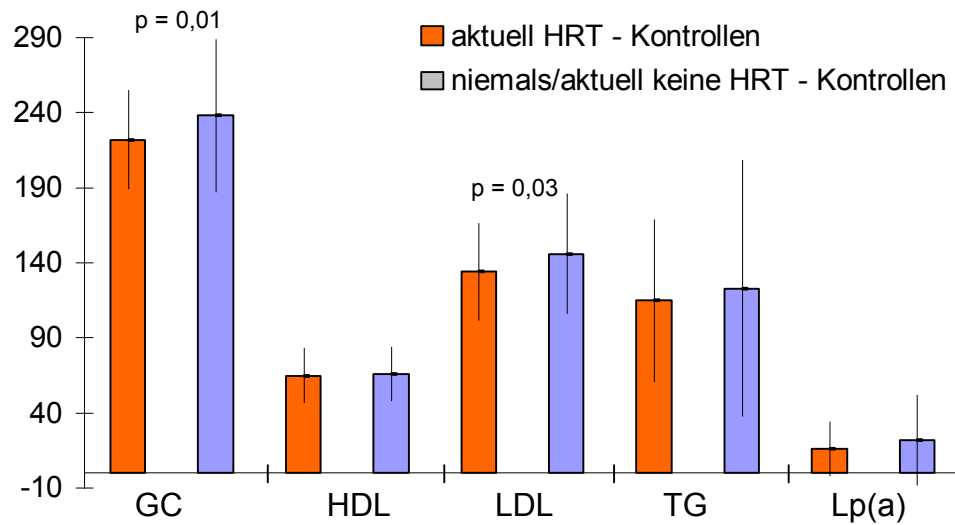


Abb. 63: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Postmenopausale Kontrollen aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]

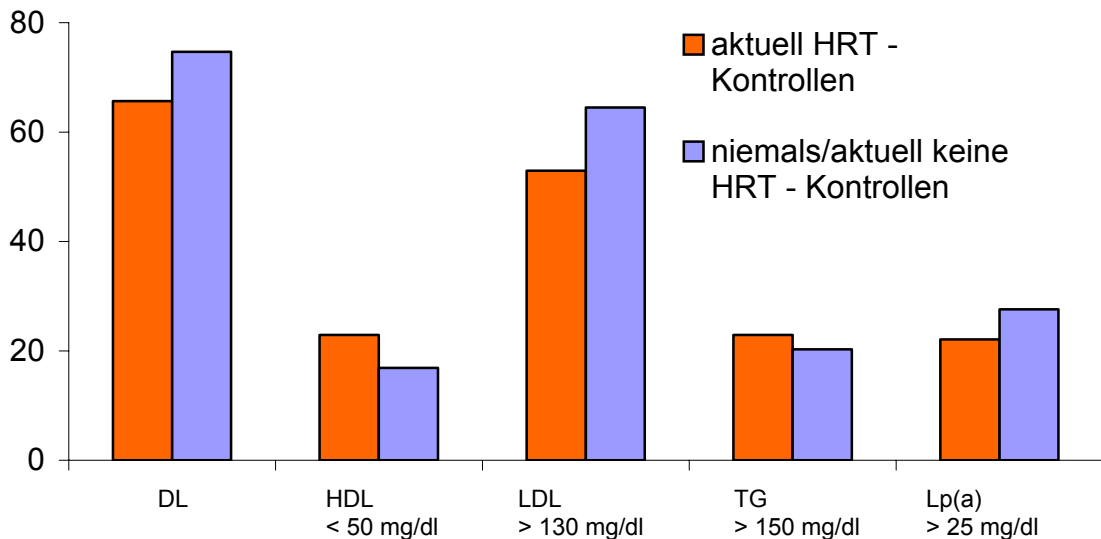


Abb. 64: Anteil postmenopausaler Kontrollen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Sowohl die absoluten Blutdruckwerte als auch die Häufigkeit der Diagnose Hypertonie unterschieden sich signifikant voneinander (Abb. 65 und 66).

Blutdruckwert [mm Hg]

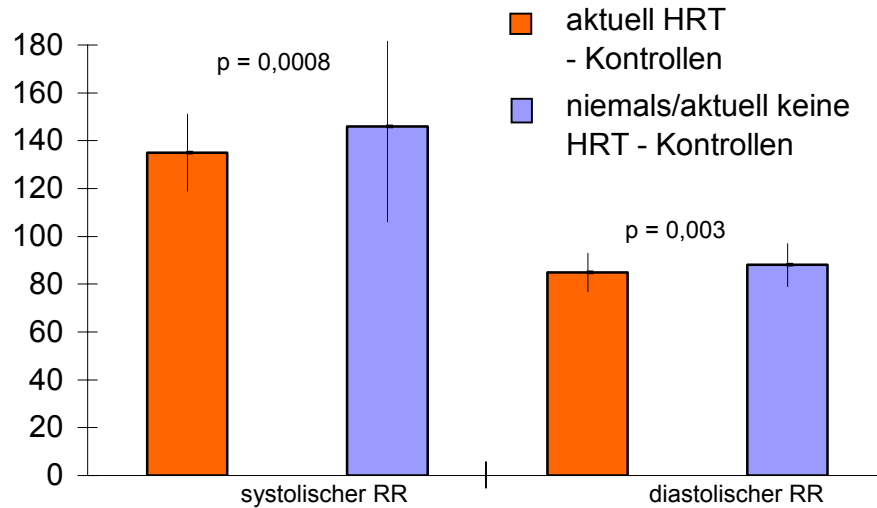


Abb. 65: Absoluter systolischer und diastolischer Blutdruckwerte postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnehmen.

Postmenopausale Kontrollen aktuell HRT / niemals bzw. aktuell keine HRT [%]

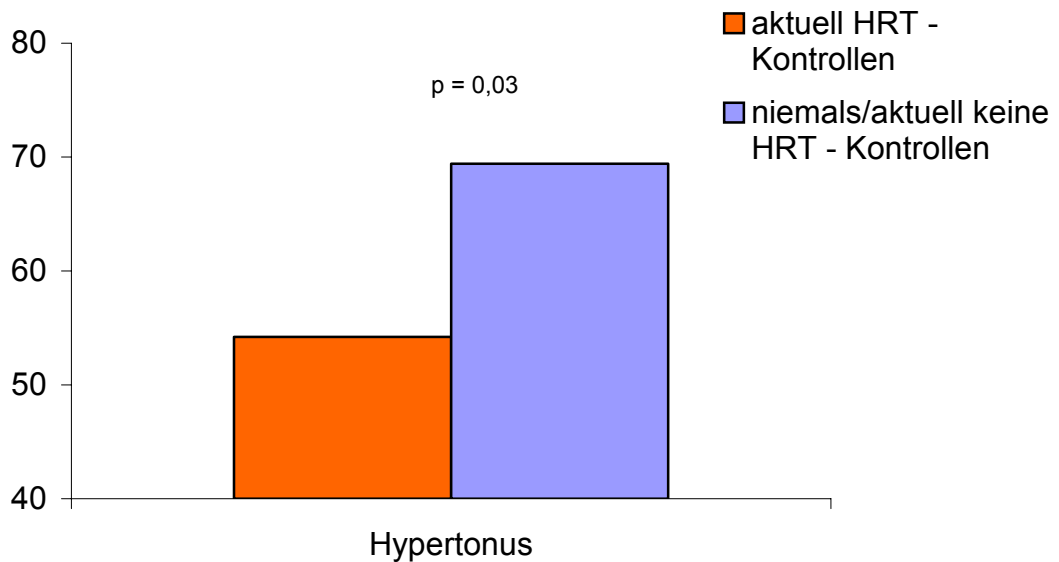


Abb. 66: Anteil postmenopausaler Kontrollen mit Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Im Rahmen der anthropometrischen Messungen lagen signifikante Unterschiede beim BMI und der WHR. Sämtliche anthropometrische Messdaten zeigten günstigere Werte bezüglich des koronaren Risikos unter aktueller Hormonsubstitution (Abb. 67 und 68).

**Postmenopausale Kontrollen aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

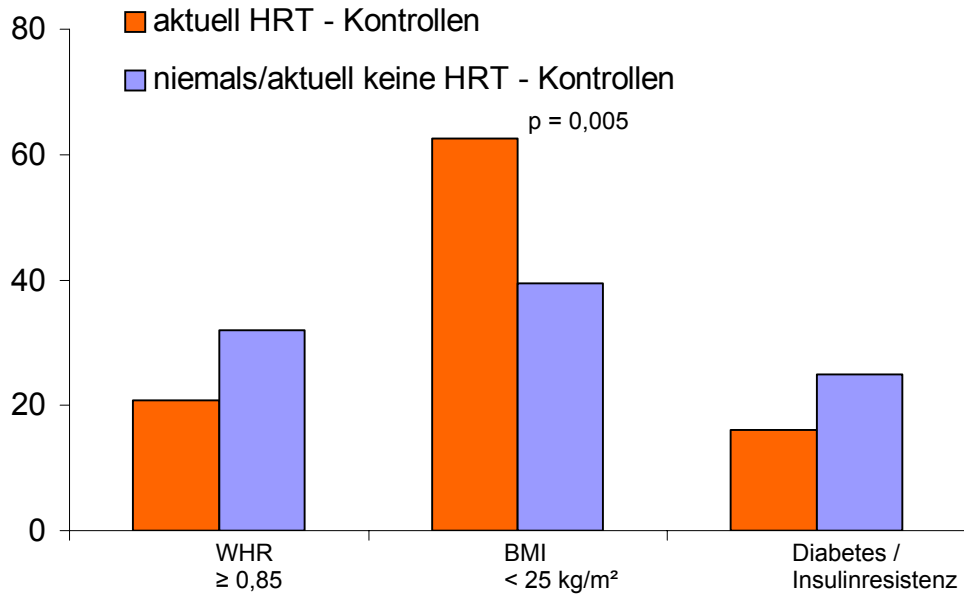


Abb. 67: Anteil postmenopausaler Kontrollen mit unterschiedlichen anthropometrischen Werten. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Waist-to-Hip-Ratio

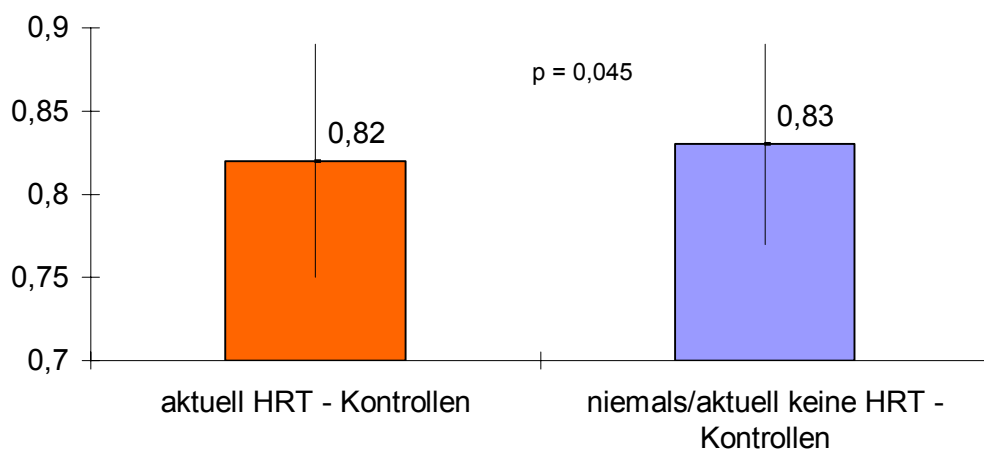


Abb. 68: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Ernährung und Rauchverhalten wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Abb. 69 und 70).

Verzehrmenge [g/d]

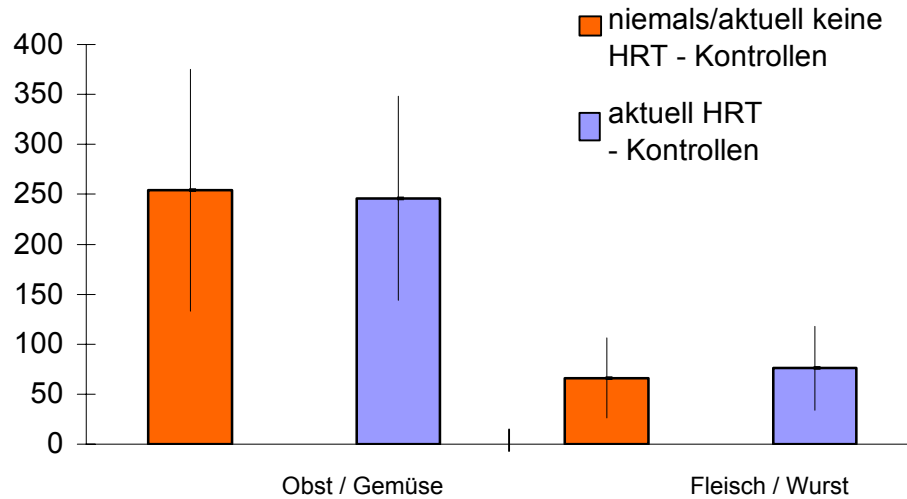


Abb. 69: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Postmenopausale Kontrollen aktuell HRT / niemals bzw. aktuell keine HRT [%]

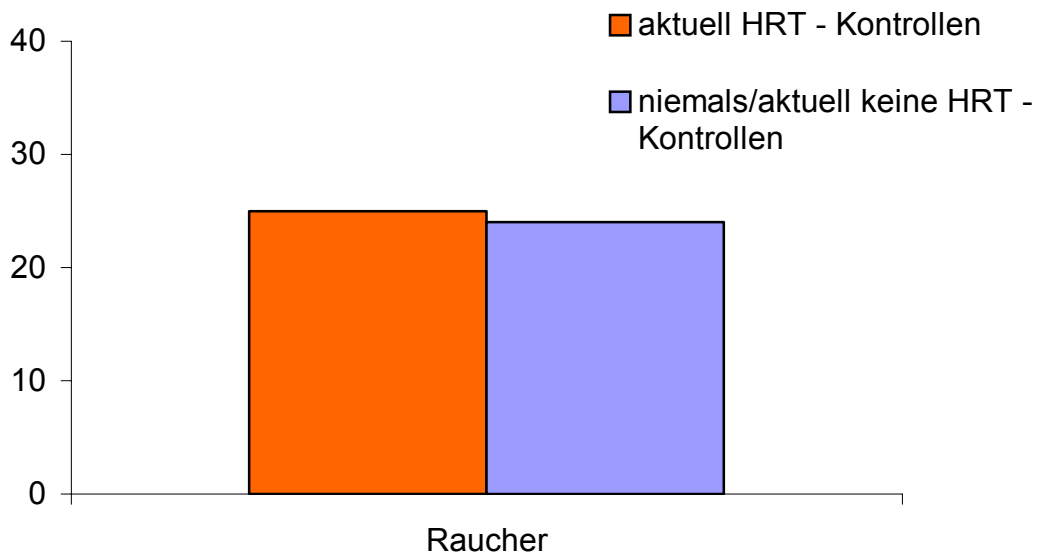


Abb. 70: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Kontrollen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

3.2.2.2 Aktuell HRT versus niemals/aktuell keine HRT - Fälle

36 Fälle mit aktueller Hormonsubstitution und 142 Fälle, die niemals Hormone substituiert haben oder diese aktuell nicht einnahmen, wurden miteinander verglichen.

Parameter	Aktuell HRT (Fälle)	Niemals/aktuell keine HRT (Fälle)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	226,3 +/- 59,0	222,0 +/- 51,6	0,65
HDL [mg/dl]	49,9 +/- 10,6	52,1 +/- 16,5	0,7
HDL < 50 mg/dl [%]	50,0	48,9	0,91
LDL [mg/dl]	145,6 +/- 54,0	141,9 +/- 46,0	0,7
LDL > 130 mg/dl [%]	52,8	55,4	0,78
Triglyceride [mg/dl]	148,3 +/- 78,0	144,8 +/- 76,5	0,93
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	32,4	34,5	0,81
Lp(a) [mg/dl]	30,5 +/- 28,9	33,1 +/- 38,4	0,9
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	43,8	42,4	0,9
Dyslipidämie [%]	85,7	80,6	0,48
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	130,7 +/- 12,4	137,5 +/- 17,0	0,02
Diastolischer RR [mm Hg]	78,9 +/- 9,5	82,1 +/- 8,8	0,07
Hypertonus [%]	77,8	91,6	0,02
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	66,2 +/- 12,8	70,7 +/- 13,3	0,04
WHR	0,88 +/- 0,1	0,88 +/- 0,09	0,53
WHR ≥ 0,85 [%]	62,9	69,5	0,45
BMI kg/m ²	24,6 +/- 4,4	26,6 +/- 4,5	0,01
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	66,7	43,7	0,047
C-Peptid	4,2 +/- 2,9	6,0 +/- 4,6	0,03
Diabetes/Insulinresistenz [%]	43,8	59,7	0,1

Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	218,6 +/- 99,8	200,3 +/- 84,2	0,84
Fleisch/Wurst [g/dl]	96,3 +/- 42,5	100,2 +/- 42,8	0,59
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	11,8 +/- 14,1	5,5 +/- 9,3	0,01
Raucher [%]	52,8	33,8	0,04

Tab. 10: Postmenopausale Fälle der CORA-Studie. Auswertung von Frauen, die aktuell Hormone substituierten und den Frauen, die niemals Hormone substituierten oder aktuell keine Hormone einnahmen.

Die Lipidparameter beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die Fälle unter aktueller Hormonersatztherapie besaßen tendenziell eher etwas ungünstigere Werte im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko (Abb. 71 und 72).

Serumkonzentration [mg/dl]

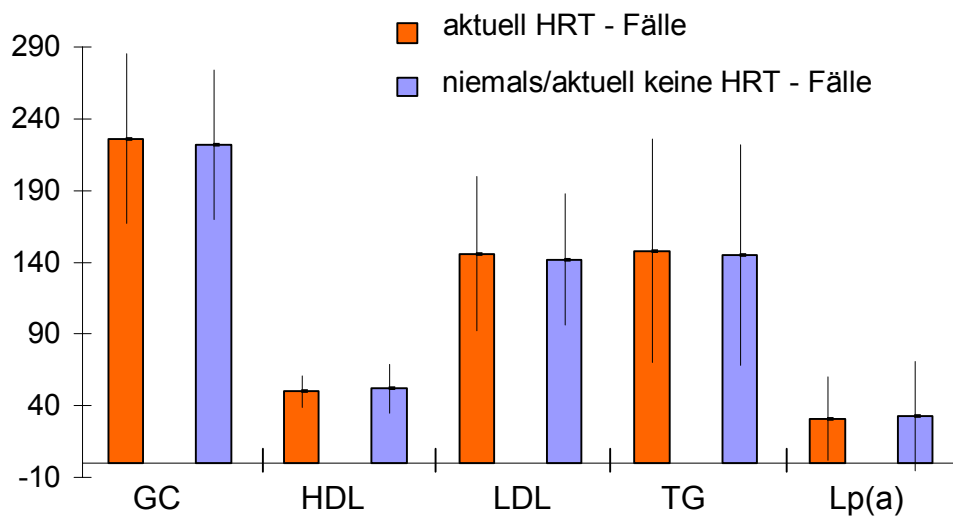


Abb. 71: Absolute Serumkonzentration unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

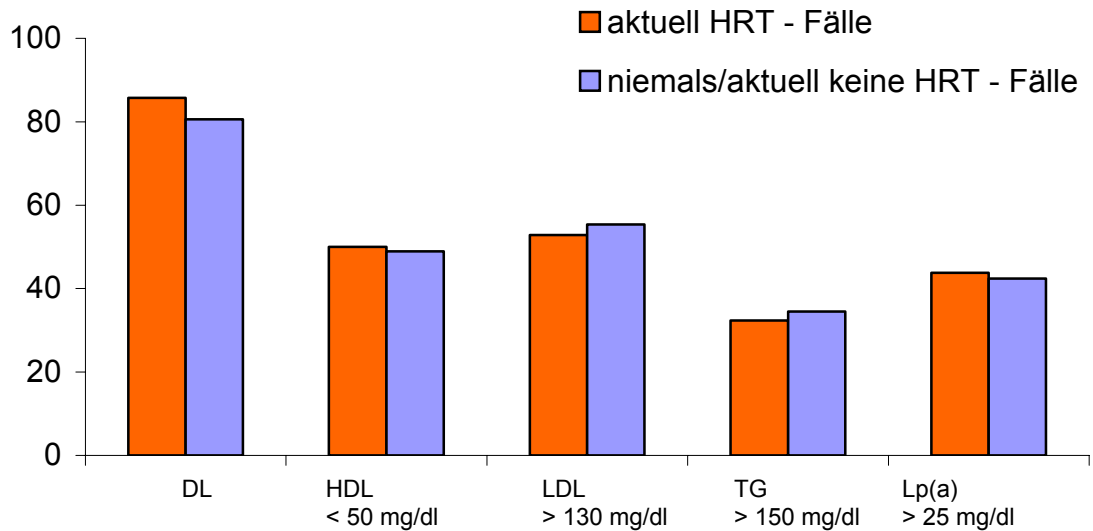


Abb. 72: Anteil postmenopausaler Fälle mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Sowohl der mittlere systolische Blutdruck als auch die Häufigkeit der Diagnose Hypertonie unterschieden sich signifikant voneinander. Bei den aktuellen Hormoneinnehmerinnen zeigten sich hierbei niedrigere Werte (Abb. 73 und 74).

Blutdruckwerte [mm Hg]

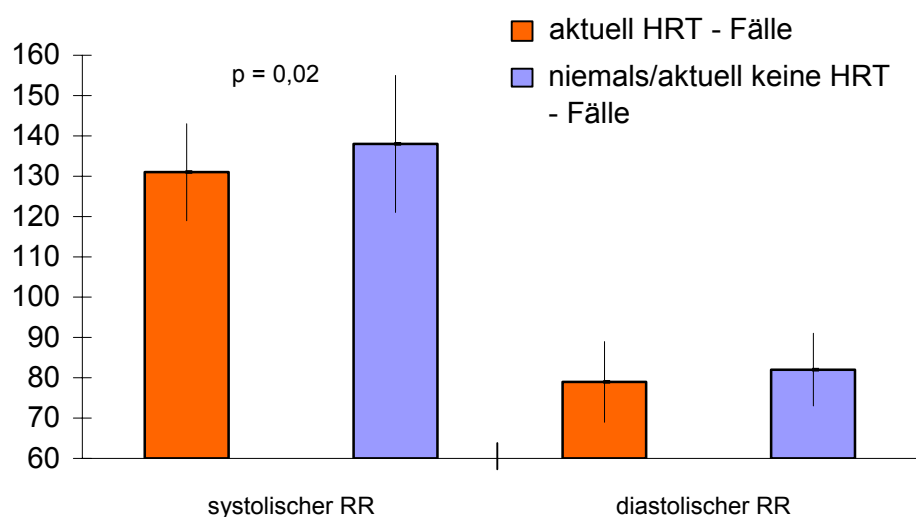


Abb. 73: Absoluter systolischer und diastolischer Blutdruckwerte postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

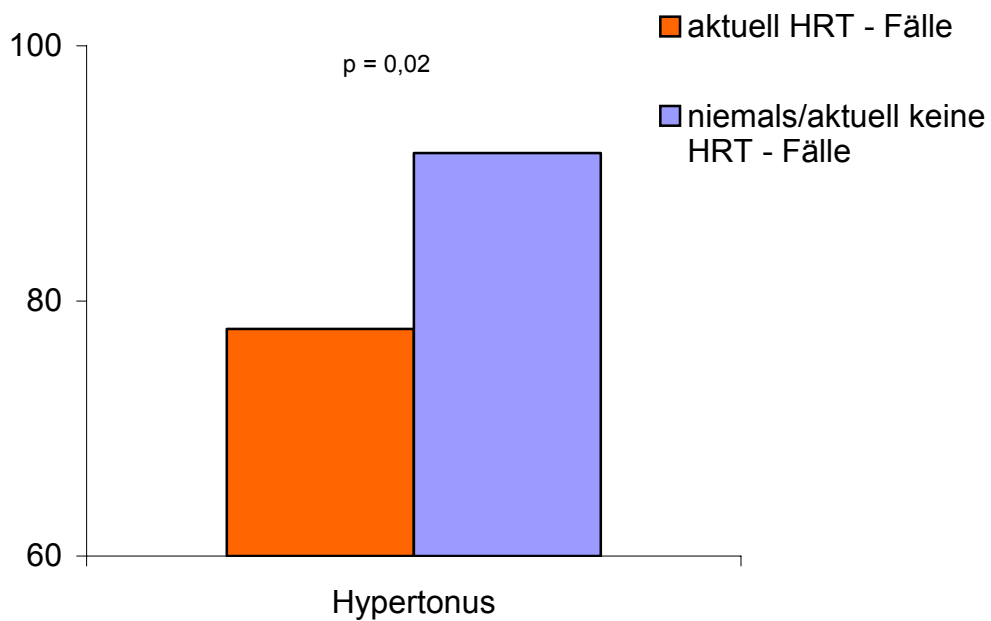


Abb. 74: Anteil postmenopausaler Fälle mit Hypertonie. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Bei den anthropometrischen Messungen trennten lediglich die WHR und die Diagnose Diabetes oder Insulinresistenz beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Alle anderen Werte erwiesen sich bezüglich des Risikos für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit bei den aktuellen Einnehmerinnen als günstiger (Abb. 75 und 76).

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

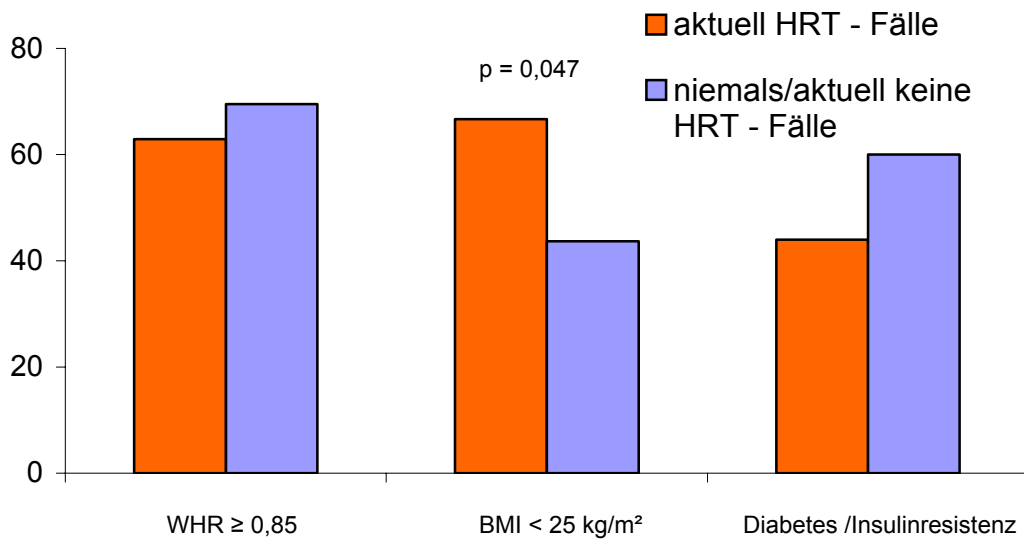


Abb. 75: Anteil postmenopausaler Fälle mit unterschiedlichen anthropometrischen Werten. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Waist-to-Hip-Ratio

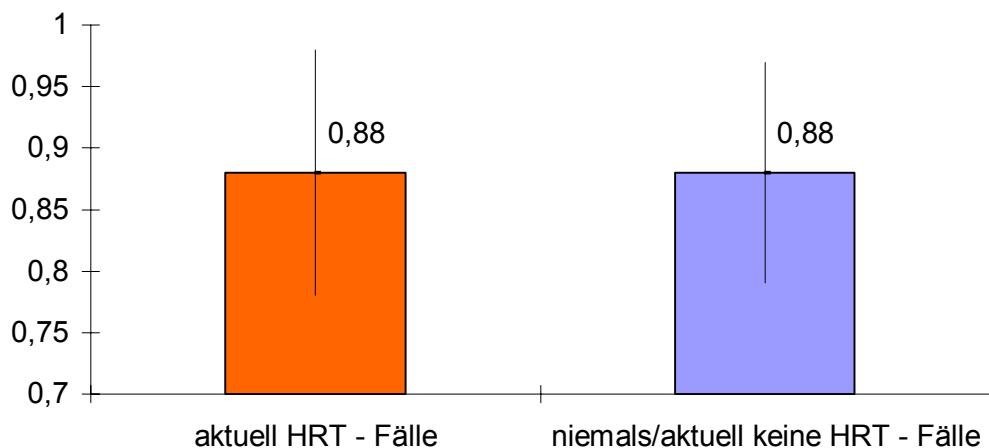


Abb. 76: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Hinsichtlich des Ernährungsverhaltens beider Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Frauen mit aktueller Hormonsubstitution nahmen tendenziell deutlich weniger Obst und Gemüse zu sich, aber auch etwas weniger Fleisch und Wurst (Abb. 77).

Verzehrmenge [g/d]

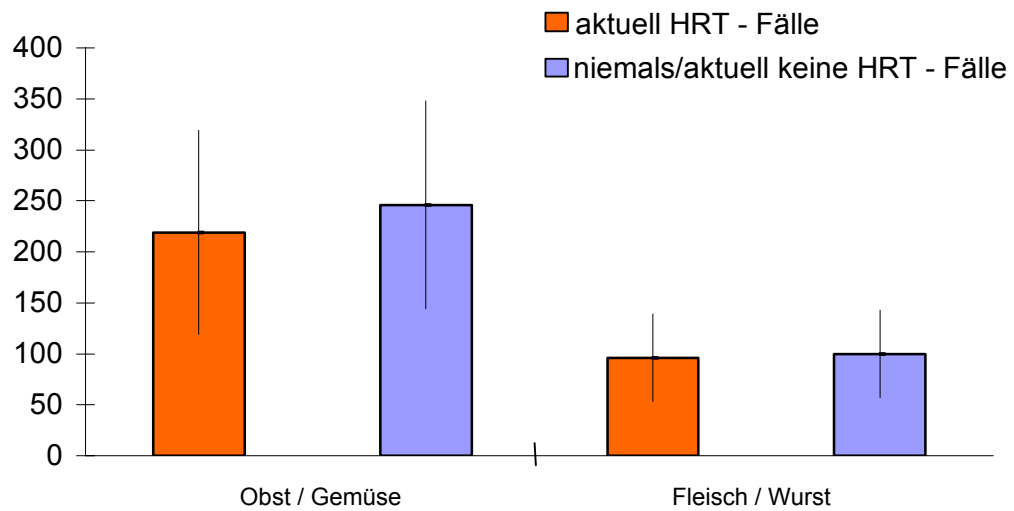


Abb. 77: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Fälle. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnahmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Unter den Teilnehmerinnen, die aktuell Hormone einnahmen, lag der Anteil Raucherinnen signifikant höher als bei anderem Hormoneinnahmeverhalten. Zusätzlich rauchten sie die doppelte Anzahl an Zigaretten. Auch dieser Unterschied trennte beide Gruppen signifikant voneinander (Abb. 78 und 79).

**Postmenopausale Fälle aktuell HRT /
niemals bzw. aktuell keine HRT [%]**

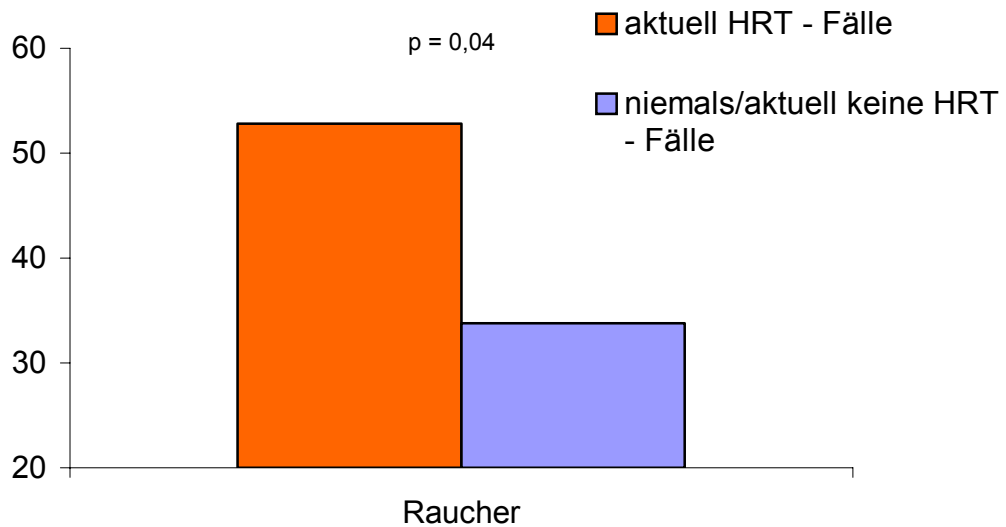


Abb. 78: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Fällen. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Anzahl der Zigaretten pro Tag

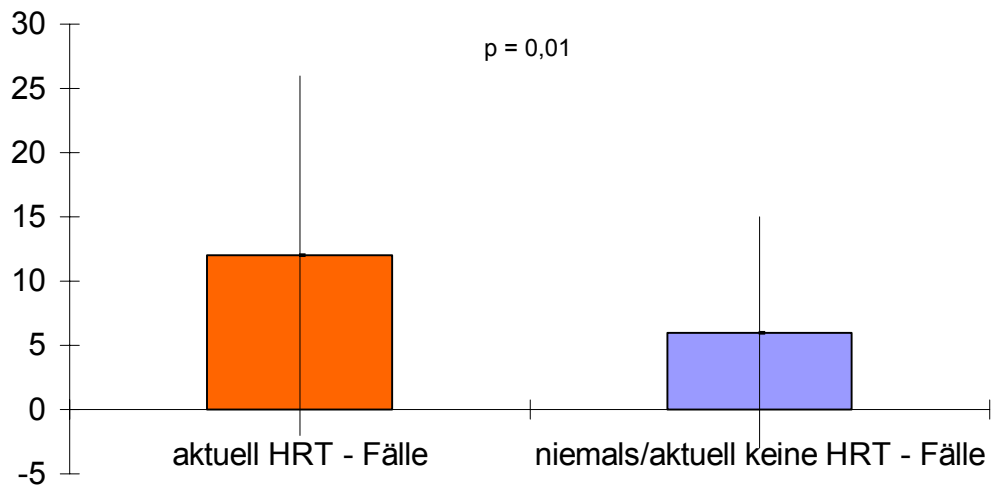


Abb. 79: Anzahl der von postmenopausalen Fällen gerauchten Zigaretten pro Tag. Auswertung unterteilt in aktuelle Hormoneinnehmerinnen und Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone substituierten.

Insgesamt hatte die Fallgruppe unabhängig vom Hormoneinnahmeverhalten ein erhöhtes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei sich die Ergebnisse der aktuellen Einnehmerinnen in einigen Kategorien wie Ernährung und Rauchverhalten sogar insgesamt noch etwas ungünstiger darstellten.

3.2.2.3 Niemals/aktuell keine HRT – Fälle versus Kontrollen

142 Fälle, die niemals Hormone eingenommen haben oder diese zur Zeit der Befragung nicht einnahmen und 147 entsprechende Kontrollen wurden miteinander verglichen.

Parameter	Niemals/aktuell keine HRT (Fälle)	Niemals/aktuell keine HRT (Kontrollen)	p-value
Lipidstatus			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	222,0 +/- 51,6	238,1 +/- 50,6	0,008
HDL [mg/dl]	52,1 +/- 16,5	65,6 +/- 17,7	< 0,0001
HDL < 50 mg/dl [%]	48,9	16,9	< 0,0001
LDL [mg/dl]	141,9 +/- 46,0	145,9 +/- 40,2	0,3
LDL > 130 mg/dl [%]	55,4	64,5	0,1
Triglyceride [mg/dl]	144,8 +/- 76,5	122,7 +/- 84,6	0,0007
Triglyceride > 150 mg/dl [%]	34,5	20,3	0,007
Lp(a) [mg/dl]	33,1 +/- 38,4	22,3 +/- 29,5	0,0007
Lp(a) > 25 mg/dl [%]	42,4	27,6	0,01
Dyslipidämie [%]	80,6	74,7	0,2
Blutdruck			
Systolischer RR [mm Hg]	137,5 +/- 17,0	141,9 +/- 15,0	0,008
Diastolischer RR [mm Hg]	82,1 +/- 8,8	88,3 +/- 8,7	< 0,0001
Hypertonus [%]	91,6	69,4	< 0,0001
Anthropometrische Messung			
Gewicht [kg]	70,7 +/- 13,3	69,9 +/- 12,5	0,7
WHR	0,88 +/- 0,09	0,83 +/- 0,06	< 0,0001
WHR ≥ 0,85 [%]	69,5	32,0	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	26,6 +/- 4,5	26,5 +/- 4,3	0,9
BMI < 0,25 kg/m ² [%]	43,7	39,5	0,4
C-Peptid	6,0 +/- 4,6	3,1 +/- 1,5	< 0,0001
Diabetes/Insulinresistenz [%]	60,0	25,0	< 0,0001

Ernährung			
Obst/Gemüse [g/d]	200,3 +/- 84,2	245,7 +/- 101,6	< 0,0001
Fleisch/Wurst [g/dl]	100,2 +/- 42,8	76,0 +/- 41,5	< 0,0001
Lebensstil			
Zigaretten [Stck./d]	5,5 +/- 9,3	3,5 +/- 7,6	0,047
Raucher [%]	33,8	23,8	0,06

Tab. 11: Postmenopausale Fälle und Kontrollen der CORA-Studie. Auswertung von Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben oder zur Zeit der Befragung keine Hormone einnahmen.

Zwischen Fällen und Kontrollen, die niemals Hormone eingenommen haben oder diese zur Zeit der Befragung nicht einnahmen, gab es in allen ausgewerteten Kategorien nur wenige Parameter, die keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Unter den Parametern des Lipidstatus trennten lediglich die Diagnose Dyslipidämie und die LDL-Werte Fälle und Kontrollen nicht signifikant. Die Fälle wiesen ungünstigere Werte bezüglich des kardiovaskulären Risikos auf als die Kontrollen. Eine Ausnahme bildete das Gesamtcholesterin, es war bei den Fällen signifikant niedriger als bei den Kontrollen (Abb. 80 und 81).

Serumspiegel [mg/dl]

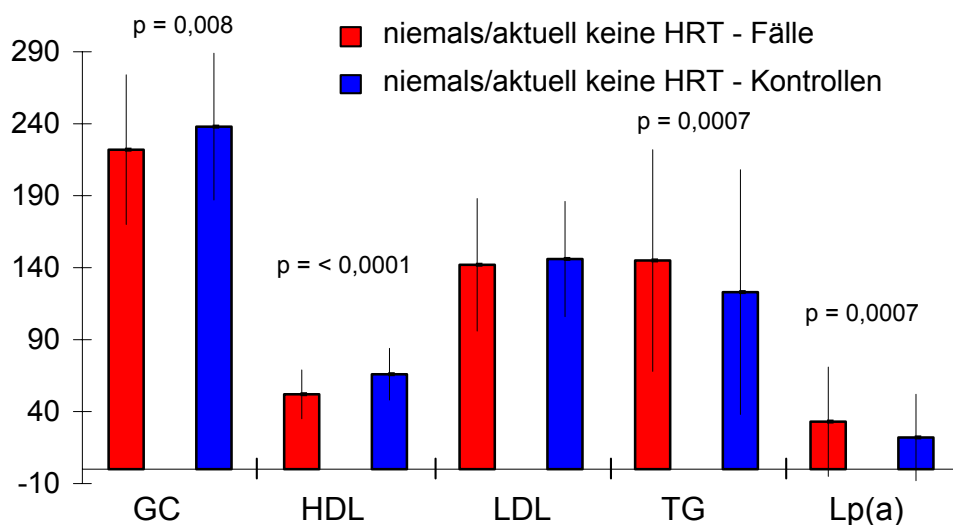


Abb. 80: Absolute Serumkonzentrationen unterschiedlicher Lipidparameter postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

**Postmenopausale Fälle und Kontrollen,
niemals / aktuell keine HRT [%]**

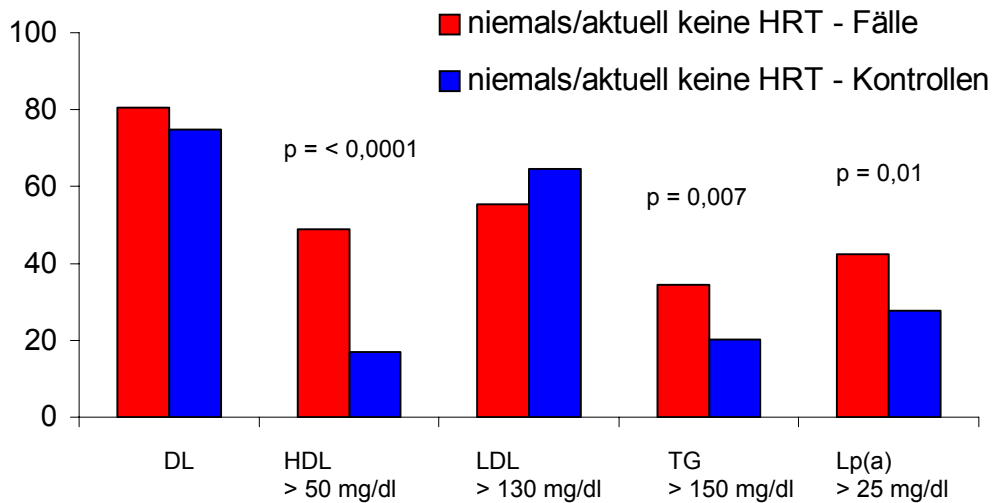


Abb. 81: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen mit Dyslipidämie und bestimmten Lipidserumspiegeln. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnehmen.

Sowohl systolische und diastolische Blutdruckwerte als auch die Diagnose Hypertonie trennten beide Gruppen signifikant voneinander. Die absoluten Werte waren bei den Kontrollen höher, während die Häufigkeit der Diagnose einer Hypertonie bei den Kontrollen niedriger lag als bei den Fällen (Abb. 82 und 83).

Blutdruckwerte [mm Hg]

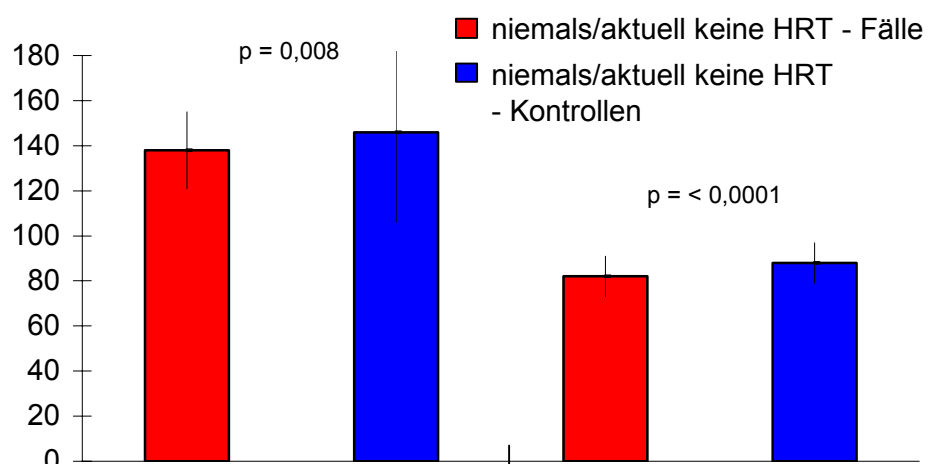


Abb. 82: Absolute systolische und diastolische Blutdruckwerte postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnehmen.

**Postmenopausale Fälle und Kontrollen,
niemals / aktuell keine HRT [%]**

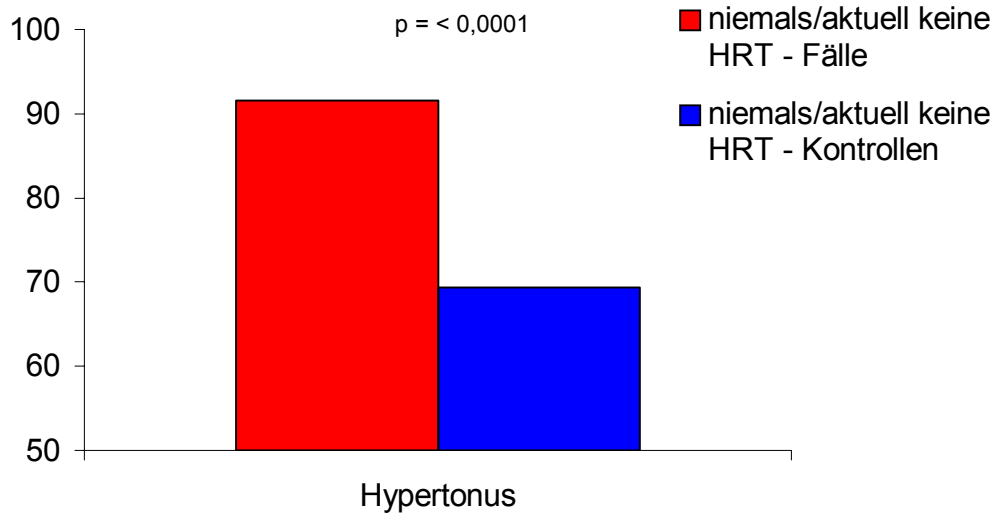


Abb. 83: Anteil postmenopausaler Fälle und Kontrollen mit Hypertonie. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

Das Gewicht und der BMI trennten Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander. Die WHR, das C-Peptid und der Anteil der Diagnose Diabetes und Insulinresistenz lagen bei den Fällen höher als bei den Kontrollen (Abb. 84 und 85).

**Postmenopausale Fälle und Kontrollen,
niemals / aktuell keine HRT [%]**

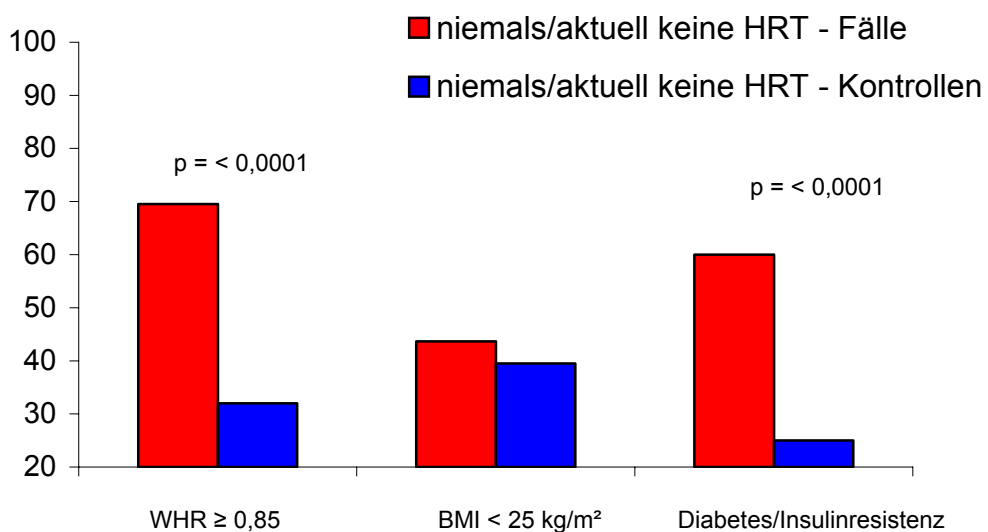


Abb. 84: Anteil unterschiedlicher anthropometrischer Werte postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

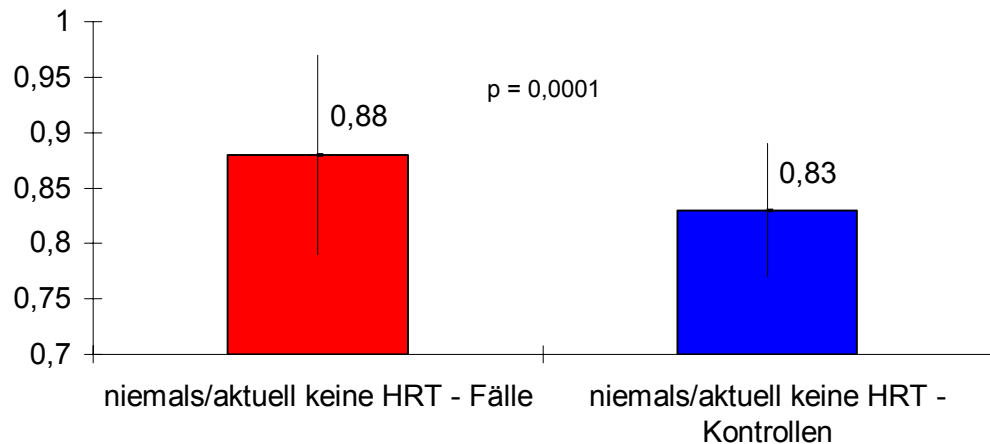
Waist-to-Hip-Ratio

Abb. 85: Absoluter Wert der durchschnittlichen WHR postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

Bei der Ernährung gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Untergruppen. Die Kontrollen verzehrten eine größere Menge Obst und Gemüse am Tag und weniger Fleisch und Wurst (Abb. 86).

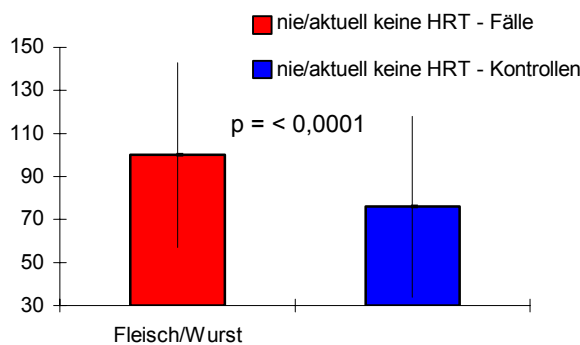
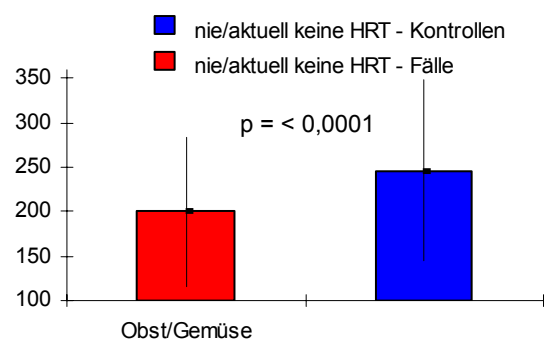
Verzehrmenge [g/d]**Verzehrmenge [g/d]**

Abb. 86: Verzehrmenge bestimmter Nahrungsmittel postmenopausaler Fälle und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

Das Rauchverhalten unterschied sich nur in der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten signifikant voneinander. Der Anteil Raucherinnen lag bei den Fällen tendenziell höher als bei den Kontrollen (Abb. 87 und 88).

**Postmenopausale Fälle bzw. Kontrollen,
niemals / aktuell keine HRT [%]**

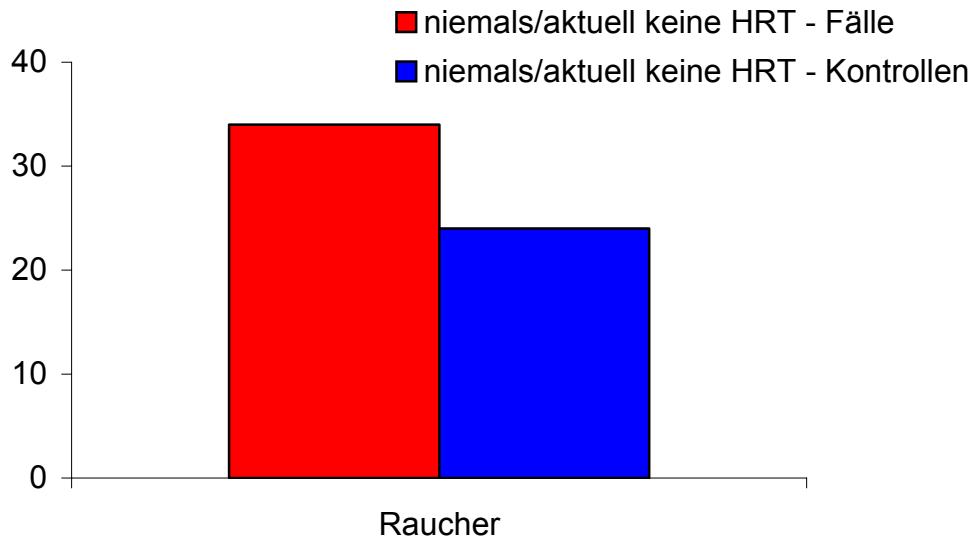


Abb. 87: Anteil Raucherinnen bei postmenopausalen Fällen und Kontrollen. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

Anzahl der Zigaretten pro Tag

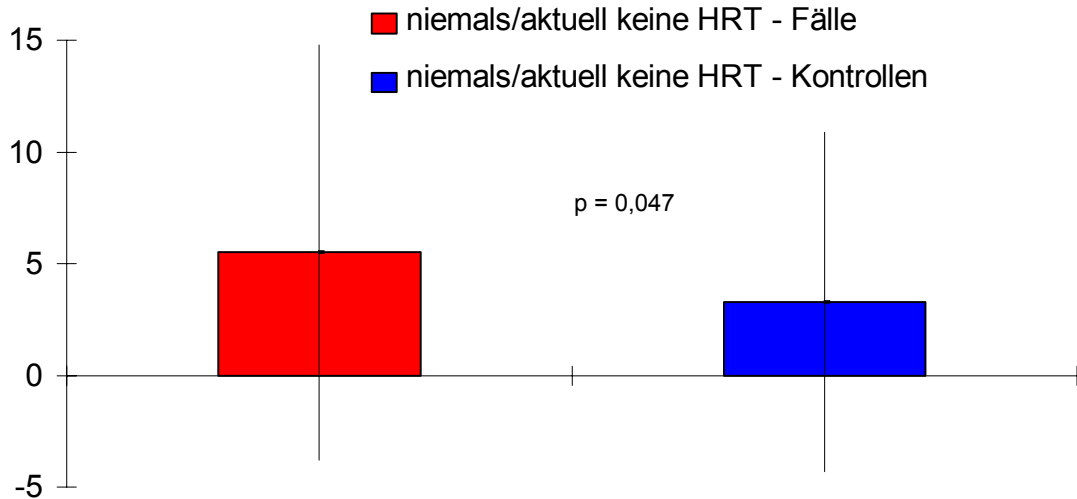


Abb. 88: Anzahl der von postmenopausalen Fällen und Kontrollen gerauchten Zigaretten pro Tag. Auswertung von Frauen, die sich entweder gegen eine Hormonersatztherapie entschieden haben oder aktuell keine Hormone einnahmen.

3.3 Multivariate Auswertung

Es folgte eine multivariate Berechnung des relativen Risikos (Odds Ratio) verschiedener Parameter. Diese Methode der Auswertung bildet die Realität besser ab als die univariaten Auswertungen, denn die Pathogenese der Arteriosklerose ist multifaktoriell.

Berücksichtigt wurden zunächst Parameter der univariaten Auswertungen sowie die aktuelle Hormoneinnahme. Das relative Risiko wurde für postmenopausale Frauen berechnet.

Parameter	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Rauchen	0,07	1,76	0,97 – 3,22
WHR \geq 0,85	< 0,0001	3,17	1,81 – 5,61
Fleisch/Wurst pro 100 g	0,02	2,33	1,14 – 4,78
Obst/Gemüse pro 100 g	0,007	0,66	0,48 – 0,88
Lipoprotein(a) > 25 mg/dl	0,01	2,08	1,16 – 3,78
HDL > 50 mg/dl	0,03	0,49	0,26 – 0,92
Diabetes/Insulinresistenz	0,005	2,36	1,31 – 4,3
Hypertonie	0,002	3,17	1,56 – 6,72
„aktuell HRT“	0,28	0,7	0,37 – 1,33

Tab. 12: Multivariatanalyse postmenopausaler Frauen

Eine WHR größer als 0,85, der Konsum von Fleisch und Wurst, sowie Obst und Gemüse, ein Lipoprotein(a) über 25 mg/dl, die Diagnosen Hypertonie und Diabetes bzw. Insulinresistenz sowie ein HDL größer als 50 mg/dl erreichten in der Multivariatanalyse Signifikanz. Parameter wie Rauchen und die aktuelle Hormonsubstitution verloren dagegen statistische Signifikanz.

Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellte das Rauchen somit keinen unabhängigen Risikofaktor dar. Nach der univariaten Auswertung rauchten unter den Fällen die aktuellen Hormoneinnehmerinnen deutlich häufiger als der Rest der Teilnehmerinnen. Dabei konsumierten sie eine größere Anzahl Zigaretten pro Tag als Fälle mit anderem Hormoneinnahmeverhalten. Deshalb wurde in einem weiteren Schritt das obige Multivariatmodell ergänzt.

Berechnet wurde zusätzlich das relative Risiko für postmenopausale Frauen unter aktueller Hormonersatztherapie, die zu den Raucherinnen zählten.

Parameter	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Rauchen	0,07	1,32	0,65 – 2,68
WHR > 0,85	< 0,0001	3,16	1,8 – 5,6
Fleisch/Wurst pro 100 g	0,03	2,25	1,11 – 4,61
Obst/Gemüse pro 100 g	0,005	0,64	0,47 – 0,87
Lipoprotein(a) > 25 mg/dl	0,02	2,03	1,12 – 3,7
HDL > 50 mg/dl	0,023	0,48	0,26 – 0,9
Diabetes/Insulinresistenz	0,005	2,37	1,30 – 4,32
Hypertonie	0,001	3,35	1,63 – 7,25
„aktuell HRT“	0,08	0,48	0,20 – 1,08
„aktuell HRT“ und Rauchen	0,14	2,78	0,74 – 10,84

Tab. 13: Multivariatanalyse postmenopausaler Frauen

Die Kombination aus Rauchen und aktueller Hormonsubstitution erreichte hiernach bei postmenopausalen Frauen keine Signifikanz.

In zwei weiteren Multivariatmodellen wurden die relativen Risiken für postmenopausale Fälle und Kontrollen getrennt betrachtet.

Parameter	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Rauchen	0,64	1,2	0,56 – 2,53
WHR > 0,85	0,11	0,52	0,23 – 1,13
Fleisch/Wurst pro 100 g	0,43	0,71	0,29 – 1,63
Obst/Gemüse pro 100 g	0,82	0,97	0,71 – 1,29
Lipoprotein(a) > 25 mg/dl	0,29	0,67	0,31 – 1,38
HDL > 50 mg/dl	0,047	0,42	0,18 – 0,99
Diabetes/Insulinresistenz	0,41	0,69	0,28 – 1,62
Hypertonie	0,18	0,64	0,33 – 1,23

Tab. 14: Multivariatanalyse postmenopausaler Kontrollen

Unter den postmenopausalen Kontrollen erreichte lediglich ein HDL größer als 50 mg/dl statistische Signifikanz. Postmenopausale Kontrollen unter aktueller Hormonsubstitution zeigten signifikant häufiger HDL-Werte über 50 mg/dl als Kontrollen, die aktuell keine Hormone substituieren oder niemals substituiert haben.

Parameter	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Rauchen	0,04	2,62	1,03 – 6,72
WHR > 0,85	0,6	1,32	0,48 – 3,64
Fleisch/Wurst pro 100 g	0,8	0,87	0,28 – 2,68
Obst/Gemüse pro 100 g	0,34	1,31	0,75 – 2,27
Lipoprotein(a) > 25 mg/dl	0,63	1,24	0,52 – 3,0
HDL > 50 mg/dl	0,78	1,14	0,45 – 2,89
Diabetes/Insulinresistenz	0,4	0,66	0,26 – 1,71
Hypertonie	0,03	0,26	0,08 – 0,86

Tab. 15: Multivariatanalyse postmenopausaler Fälle

Bei der Multivariatanalyse postmenopausaler Fälle erreichten die Diagnose der Hypertonie und das Rauchen statistische Signifikanz. Postmenopausale Fälle unter aktueller Hormonersatztherapie rauchten signifikant häufiger als die Fälle, die aktuell keine Hormone substituieren oder niemals substituiert haben. Bei ihnen wurde auch signifikant häufiger die Diagnose einer Hypertonie gestellt.

4 Diskussion

4.1 Grundlagen

Die CORA-Studie ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, die sich mit dem Thema „Koronare Risikofaktoren und Arteriosklerose bei Frauen“ unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie Lebensstil, anthropometrischen Messungen und klinischen Parametern beschäftigt.

Eine größere Anzahl gesunder postmenopausaler Frauen nahm irgendwann in ihrem Leben Hormonersatztherapie ein als postmenopausale Frauen mit neu aufgetretener koronarer Herzkrankheit (57,5% versus 50,0%). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Unter den aktuellen Einnehmerinnen stellte sich der Unterschied noch größer dar (32,9% versus 20,2%), wobei auch dieser Unterschied nicht signifikant war. Offensichtlich ist kein ungünstiger Einfluss einer HRT auf das kardiovaskuläre Risiko festzustellen. Es erhebt sich die Frage, ob nicht sogar günstige Einflüsse erkennbar sind.

Mit der Menopause steigt die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit an. Metaanalysen großer Beobachtungsstudien bestätigten, dass Hormonersatztherapie in Kombination mit sozioökonomischen Vorteilen einen kardioprotektiven Effekt zeigt (*Humphrey et al. 2002*). Dem Östrogenmangel sollte demzufolge nicht die alleinige Verantwortung für den ursprünglichen Risikoanstieg zugeschrieben werden. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass Östrogenmangel einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Risikofaktoren oder direkt auf die Atherogenese haben könnte. Sowohl der Zeitpunkt der Manifestation einer KHK wie auch ihre Ausprägung könnten vom jeweiligen Östrogenspiegel abhängen.

Diese Untersuchung konzentriert sich auf das Thema „Hormonersatztherapie und kardiovaskuläres Risiko der postmenopausalen Frau“. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Hormonersatztherapie und einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit bei postmenopausalen Frauen. Teilnehmerinnen unter Hormonersatztherapie wiesen ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Ein möglicher günstiger Effekt der HRT auf Risikofaktoren konnte bei Fällen mit einem ungünstigen Risikoprofil die Entstehung der koronaren Herzkrankheit jedoch nicht verhindern. Im folgenden Teil werden zunächst wichtige Ergebnisse bisher erschienener Studien kurz dargestellt.

Danach werden die Ergebnisse der univariaten Analysen zentraler Parameter diskutiert und die Ergebnisse in Bezug auf die Erkenntnisse einiger früher genannter Studien und bisherige Ergebnisse der CORA-Studie diskutiert. Des Weiteren werden ihre multivariaten Beziehungen erörtert.

Verschiedenste Studien sind weltweit bereits zu dieser Thematik ausgewertet worden. Fall-Kontroll-, Kohorten- und Querschnittsstudien zeigen fast alle unter Hormonersatztherapie ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um bis zu 50%. Bei diesen Studien gab es allerdings keine Randomisierung. Offen bleibt die Frage, ob eine HRT selbst oder begleitende Umstände, die eine Frau charakterisieren, die sich für eine HRT entschieden hat, für das niedrigere kardiovaskuläre Risiko, was zumindest bei niedrig dosierter HRT vielfach beobachtet wurde, verantwortlich ist. Antwort auf diese Frage nach einem möglichen Bias sollten randomisierte Studien geben.

4.1.1 Nurses Health Study

Die Nurses Health Study ist eine prospektive, nicht randomisierte Langzeitstudie, die bereits 1976 initiiert wurde. Auswertungen erfolgten in regelmäßigen Abständen. 121.700 Teilnehmerinnen füllten Fragebögen zu Lebensstil und Krankengeschichte aus. 90% von ihnen wurden ausgewertet (*Grodstein et al. 2000a*). Hormonsubstituiert wurden Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Alle zwei Jahre wurden die Fragebögen aktualisiert. Die Auswertung der ersten zehn Jahre von 1976 bis 1986 durch *Stampfer* und Mitarbeiter fand einen Zusammenhang zwischen aktueller Hormonsubstitution und einer verminderten Inzidenz von koronarer Herzkrankheit und Mortalität (*Stampfer et al. 1991*). Eine Auswertung durch *Hu* und Kollegen kam 2000 zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit verglichen 1980 bis 1982 mit 1992 bis 1994 um 31% gesunken war. Diese Risikoreduktion führten sie auf eine in diesem Zeitraum durch die Probandinnen erfolgte Verminderung des Rauchens, Verbesserung des Diätverhaltens und vermehrte Einnahme von Hormonersatztherapie zurück. Gleichzeitig registrierten sie einen Anstieg des Gewichtes der Teilnehmerinnen, der den Abfall der Inzidenz verlangsamt haben soll (*Hu et al. 2000a*). Insgesamt senkte eine Hormonersatztherapie in einer 20-Jahres-Auswertung von 1976 bis 1996 das Risiko für koronare Herzerkrankung im Sinne einer Primärprävention. Die Dosis war dabei nicht entscheidend, auch nicht die mögliche Kombination mit Progestin (*Grodstein et al. 2000a*). Bei einer weiteren Datenanalyse zur Sekundärprävention wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im ersten Jahr der Einnahme gefunden (*Pines 2001*).

4.1.2 Women's Health Initiative Study (WHI)

Bei dieser Studie handelt sich um eine groß angelegte prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie aus den USA. Es wurden die Auswirkungen von verschiedenen Einflüssen auf den Gesundheitszustand und das Erkrankungsrisiko postmenopausaler Frauen untersucht (*Birkhäuser* 2002). Von 1993 bis 1998 wurden in 40 verschiedenen klinischen Zentren in den USA 16.608 postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren in die Studie aufgenommen. Sie wurde 2002 nach 5,2 Jahren Laufzeit wegen eines erhöhten statistischen Wertes für die Entstehung von Brustkrebskrankungen vorzeitig abgebrochen. Gegenübergestellt wurden die Einnahme von 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen kombiniert mit 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat und die Einnahme eines Plazebopräparates. Hysterektomierte Frauen erhielten lediglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene oder ein Plazebopräparat. Einige Risikogruppen, unter anderem auch die Gruppe Frauen mit koronarer Herzkrankheit, wurden nach dem Abbruch ausgewertet. Hierbei ergaben sich keine positiven Östrogeneffekte (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators* 2002). In einer Subgruppenanalyse der WHI gab es keine Gruppe, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit aufwies (*Furberg et al.* 2002).

4.1.3 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) befasst sich als randomisierte, plazebokontrollierte, prospektive Doppelblindstudie mit der Frage nach einer Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen durch Hormonersatztherapie (*Mueck* 2002b). In der Zeit von Januar 1993 bis September 1994 wurden 2.763 Frauen im Alter von 44 bis 79 Jahren mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit in diese Studie aufgenommen. Sie dauerte 4,1 Jahre, es folgten weitere 2,7 Jahre unter entblindeten Studienverhältnissen (HERS II). Am Ende ergab sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer koronaren Herzkrankheit zwischen Plazebogruppe und den Hormoneinnehmerinnen (*Grady* 2002). Trotzdem wurde unter den Hormoneinnehmerinnen ein 11% niedrigeres LDL-Cholesterin und ein 10% höheres HDL-Cholesterin gemessen als bei den Teilnehmerinnen, die ein Plazebopräparat erhielten. Es gab außerdem einen signifikanten Unterschied bezüglich der Einnahmedauer und des Erkrankungsrisikos. Im ersten Jahr kam es zu einem häufigeren Auftreten von koronarer Herzkrankheit in der Hormongruppe.

Im Vergleich mit der Plazebogruppe traten dagegen deutlich weniger Ereignisse nach vier und fünf Jahren auf (*Hulley et al. 1998; Simon et al. 2001*). Die Beobachtung der Risikoerhöhung im ersten Jahr der Einnahme basiert allerdings auf lediglich neunzehn kardialen Ereignissen.

4.1.4 Andere Studien

Andere randomisierte, plazebokontrollierte, prospektive Studien sind die *Papworth HRT Atherosclerosis Estrogen Study (PHASE)*, *Estrogen for Prevention of Re-Infarct Trial (ESPRIT)*, *Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)* und die *Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study (WHISP)*. Unter anderem wird bei diesen Studien das Auftreten von Re-Infarkten unter einer Hormonersatztherapie erfasst (*Clarke et al. 2002; Mueck 2004a*). Hierbei zeigte sich weder eine signifikante Risikoerhöhung noch ein sekundärpräventiver Nutzen.

Im Rahmen unterschiedlicher Studien wurden koronarangiographische Untersuchungen durchgeführt. Zu ihnen zählen *Estrogen/Progestin Replacement and Atherosclerosis Trial (ERA)*, *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen/progestin Trial (WAVE)* und *Women's Estrogen/progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELLHART)*. Es gibt Untersuchungen, bei denen die Intima-Media-Dicke sonographisch bestimmt wurde. Zu ihnen gehören *Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT)*, *Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis (PHOREA)* und *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study using B Mode (HERS B Mode)*. Zusammengefasst wiesen diese Studien, bei denen indirekte Parameter der koronaren Herzkrankheit gemessen wurden, eine Primärprävention unter Östrogensubstitution nach. Eine Sekundärprävention konnte nicht nachgewiesen werden (*Mueck 2004a*).

4.1.5 Kritikpunkte bisher erschienener Studien

Beobachtungsstudien, die einen protektiven Effekt durch Einnahme von Hormonersatztherapie nachweisen, könnten durch Bias verfälscht sein. Auch die Interventionsstudien wie die WHI haben bisher keine eindeutigen Ergebnisse erbracht. Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen lag bei 63 Jahren. Dieses Alter ist häufig mit einer Reihe von Risikofaktoren vergesellschaftet. Es handelt sich bei den Teilnehmerinnen folglich um primär nicht gesunde Frauen. Fraglich ist, ob eine HRT bei einem durchschnittlichen Alter von 66,7 Jahren, wie es bei den Teilnehmerinnen der HERS der Fall war, überhaupt für eine Sekundärprävention geeignet ist.

Eine weitere Ursache für eine scheinbar ausbleibende präventive Wirkung könnte die Substitution mit einer Kombination aus konjugierten, equinen Östrogenen mit Medroxyprogesteronazetat (MPA) sein. Sie könnte für eine Prävention ungünstig wirken. Außerdem könnte die Dauer der entsprechenden Studien zu kurz gewesen sein (*Rozenberg et al. 2001; Mosca et al. 2001*).

Neben der HERS zeigte auch die Nurses Health Study im ersten Jahr der Hormonersatztherapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (*Grodstein et al. 2001; Grodstein et al. 2000b*). Diese Risikoerhöhung im ersten Jahr der Einnahme konnte durch andere Studien zur Sekundärprävention mit ähnlichem Studienaufbau, aber kleinerem Umfang nicht bestätigt werden (*Herrington et al. 2000*). Auch bei der Auswertung der postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie konnte das Auftreten eines koronaren Ereignisses nicht mit dem ersten Jahr einer neu begonnenen Hormonersatztherapie in Zusammenhang gebracht werden.

4.2 Lipidstatus

Lipidsenkung wirkt sich entscheidend auf das koronare Risiko aus. Eine 10%-ige Cholesterinsenkung bewirkt eine Risikoreduktion für schwere kardiale Ereignisse um 25% (*Windler 1996*). Die Wirkung von Östrogenen auf Lipide ist abhängig vom Typ des Östrogens, der Dosierung und der Verabreichungsform (*Enenkel 2000*). Außerdem zeigte der PEPI-Trial, dass positive Östrogeneffekte auf den Lipidstoffwechsel wie eine Anhebung des HDL-Cholesterins durch die Kombination mit einem Gestagen antagonisiert werden kann (*The Writing Group for PEPI Trial 1995*).

Weder der eingenommene Hormontyp noch die genaue Dosierung sind in die Auswertungen der CORA-Studie eingegangen. Entsprechende Daten wurden zwar abgefragt, da bei vielen Frauen die Hormoneinnahme aber schon lange zurücklag, war eine Angabe von Dosierung und Präparat häufig nicht mehr möglich oder sie sind im Verlauf gewechselt worden und konnten nicht mehr verlässlich angegeben werden.

4.2.1 Dyslipidämie

Für eine frühzeitige Arteriosklerose gilt Dyslipidämie als ein wesentlicher Risikofaktor (*Mosca et al. 1997; Windler 2001a*). Sie stellt unter postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie keinen unabhängigen Risikofaktor dar.

Die Diagnose einer Dyslipidämie ist bei den Fällen mit aktueller Hormonersatztherapie und bei Fällen, die niemals Hormone substituiert haben, signifikant häufiger gestellt worden als bei den entsprechenden Kontrollen. Andere Auswertungen zur Dyslipidämie ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine Hormonersatztherapie scheint also keinen entscheidenden direkten Effekt auf die Dyslipidämie zu haben. Vielmehr spielen Lebensstilfaktoren und unter Umständen genetische Ursachen eine entscheidende Rolle.

4.2.2 LDL-Cholesterin

Ein erhöhtes LDL-Cholesterin führt zu einem Risikoanstieg für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (*Wald et al. 1994; Gardner et al. 1996*). Bei Frauen mit familiär bedingt erhöhten LDL-Werten ohne einen einzigen zusätzlichen Risikofaktor tritt häufig frühzeitig eine koronare Herzkrankheit auf. Im umgekehrten Fall ist der Cholesterinwert in einigen Populationen sehr niedrig, die Prävalenz von anderen Risikofaktoren hingegen hoch, die Rate an koronaren Ereignissen aber verhältnismäßig niedrig (*Windler et al. 2001; Grundy 1997*). Diese Beobachtungen sprechen für ein deutlich erhöhtes KHK-Risiko im Zusammenhang mit einem erhöhten LDL-Cholesterin. Einige klinische Studien untersuchten den Effekt einer Statintherapie auf das Auftreten von koronarer Herzkrankheit. Das Ergebnis dieser Studien war ein Rückgang von koronarer Morbidität und Mortalität durch Senkung des LDL-Cholesterins mit Hilfe von Statinen (*Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Sacks et al. 1996*). Durch eine Hormonsubstitution erhöht sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren und die Serumkonzentration des LDL-Cholesterins nimmt um bis zu 20% ab (*The Writing Group for the PEPI Trial 1995; Walsh et al. 1991*). Postmenopausale Frauen der CORA-Studie unter aktueller Hormonersatztherapie haben verhältnismäßig niedrige LDL-Serumspiegel. Kontrollen mit aktueller Hormonsubstitution besitzen signifikant niedrigere LDL-Werte als die Kontrollen mit anderem Hormoneinnahmeverhalten. Dies spricht für einen Effekt der Hormone auf das LDL-Cholesterin, wahrscheinlich in Verbindung mit einem gesünderen Lebensstil. Auch die Rate an Dyslipidämieerkrankungen ist bei den Kontrollen niedriger. Dieses Ergebnis spricht gegen eine höhere Einnahme von Lipidsenkern durch Kontrollen. Eine Einnahme von Lipidsenkern würde nämlich zu einer Einordnung in die Gruppe der Erkrankung Dyslipidämie führen. Fälle unter aktueller Hormonersatztherapie haben sogar einen höheren LDL-Wert als ihre Vergleichsfälle. Dieser Unterschied zeigt aber keine Signifikanz. Zusätzlich ist der Anteil der Diagnose einer Dyslipidämie bei ihnen höher. Das könnte darauf hinweisen, dass sie häufiger lipidsenkende Medikamente eingenommen haben.

Die LDL-Werte wären folglich ohne eine entsprechende Therapie durchschnittlich sogar noch höher. Eine LDL-senkende Wirkung der Hormonersatztherapie scheint bei den Fällen nicht zu greifen. Andererseits könnte der Ausgangswert des LDL-Cholesterins von Fällen so hoch gewesen sein, dass eine entsprechende Senkung durch Hormone eine Erkrankung nicht verhindern konnte. Gegen diese These sprechen allerdings die LDL-Werte der Fälle, die keine Hormone einnahmen, da sie genau diesen unbeeinflussten Ausgangswert wiedergeben. Ursächlich könnten auch ein ungesünderer Lebensstil und/oder genetisch ungünstigere Voraussetzungen sein.

4.2.3 HDL-Cholesterin

Niedriges HDL-Cholesterin ist nicht nur ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheit, sondern auch ein unabhängiger Vorhersagewert für die Mortalität bei KHK (*Binder et al. 2001; Bittner et al. 2000*). Medikamente, die das HDL-Cholesterin erhöhen, können die Entstehung einer KHK verlangsamen oder verhindern, weil der therapeutische Effekt und damit das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit über die Höhe des HDL-Cholesterins bestimmt wird (*Windler et al. 2004*). Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Hormonersatztherapie das HDL-Cholesterin um bis zu 30% anhebt (*The Writing Group for the PEPI Trial 1995; Walsh et al. 1991*). Dieser positive Östrogeneffekt kann allerdings durch Gestagene wie MPA wieder aufgehoben werden (*The Writing Group for the PEPI Trial 1995*). Eine Erhöhung der HDL-Konzentration um 1 mg/dl senkt die Infarktfrequenz bei Frauen um 3% (*Windler 1996*). In der CORA-Studie stellt das HDL-Cholesterin bei postmenopausalen Frauen einen unabhängigen Risikofaktor dar. Es zeigten sich keine höheren HDL-Werte unter aktueller Hormonersatztherapie als bei anderem Hormoneinnahmeverhalten. Es scheint keinen Akuteffekt einer HRT auf den HDL-Serumspiegel zu geben, da auch der Vergleich von Kontrollen mit aktueller Hormoneinnahme und Kontrollen, die niemals Hormone substituierten oder diese aktuell nicht einnahmen, keine signifikanten Unterschiede der HDL-Werte aufzeigte. Im Vergleich von Fällen und Kontrollen zeigten sich jedoch signifikant höhere HDL-Werte bei den Kontrollen. Diese Ergebnisse lassen zwei unterschiedliche Arten der Interpretation zu. Im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien, pflegen die Kontrollen, unabhängig von ihrem Hormoneinnahmeverhalten, entweder einen gesünderen Lebensstil oder besitzen günstigere genetische Voraussetzungen (*Richard et al. 2005*), die zu einem vergleichsweise hohen HDL-Cholesterin führen. Andererseits könnte das stärkere Rauchen von Frauen unter HRT, insbesondere der Fälle, einen fehlenden HDL-Anstieg in dieser Gruppe bewirken, da Rauchen das HDL-Cholesterin senkt.

In einem der Multivariatmodelle wird der Einfluss einer aktuellen Hormonersatztherapie auf verschiedene Parameter bestimmt. Bei den Kontrollen stellte sich eine Assoziation zwischen aktueller Hormonersatztherapie und erhöhtem Anteil HDL-Werten größer als 50 mg/dl heraus. Diese Assoziation innerhalb der Kontrollgruppe unterstützt die Annahme einer positiven Wirkung von HRT auf das HDL-Cholesterin, kann aber auch auf der Berücksichtigung mehrerer Parameter im Multivariatmodell beruhen.

4.2.4 Lipoprotein(a)

In etlichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Lipoprotein(a) und erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankheiten nachgewiesen (*Scanu* 1992; *Carlson et al.* 1989; *Shewmon et al.* 1994). Methodische und statistische Einschränkungen dieser Studien vermindern allerdings die Generalisierbarkeit (*Stein und Rosenson* 1997). Das Lipoprotein(a) spielt als Risikofaktor besonders in Zusammenhang mit erhöhtem LDL-Cholesterin eine Rolle (*Hokanson und Austin* 1996; *Gotto* 1994). Lipoprotein(a)-Spiegel modulieren das Risiko für eine KHK bei Patienten mit Hypercholesterinämie (*Rosenson* 1996). Sie können weder durch Diät, noch durch körperliche Aktivität oder die meisten lipidsenkenden Medikamente beeinflusst werden. HRT ist neben Nicotinsäure das einzige Medikament, das das Lipoprotein(a) nach aktueller Datenlage messbar senken kann (*Scanu* 1992; *Stein und Rosenson* 1997; *Shewmon et al.* 1994; *Stevenson et al.* 1993). Gerade Frauen mit einem erhöhten Lipoprotein(a) scheinen von einer HRT zu profitieren (*Ushioda et al.* 2006). Das hat sich in HERS gezeigt und ist auch mit den Ergebnissen der WHI kompatibel (*Manson et al.* 2003; *Shlipak et al.* 2000). Da Fälle mit aktueller HRT einen durchschnittlichen Lipoprotein(a)-Wert von 30,5 mg/dl besitzen und Fälle mit anderem Hormoneinnahmeverhalten nur unwesentlich darüber liegen, ist diese beschriebene günstige Wirkung bei hohem Ausgangswerten für die CORA-Studie eher unwahrscheinlich.

Unter den postmenopausalen Frauen erwies sich das Lipoprotein(a) als unabhängiger Risikofaktor. Er ist bei den Fällen stets höher als bei den Kontrollen. Dies deckt sich mit einigen großen, prospektiven Studien, die eine Lipoprotein(a)-Erhöhung als einen aussagekräftigen Vorhersagewert für das frühzeitige Auftreten einer KHK identifiziert haben (*Bostom et al.* 1994; *Wald et al.* 1994). Signifikante Unterschiede der Lipoprotein(a)-Werte ergaben sich nur beim Vergleich von Fällen und Kontrollen mit gleichem Hormoneinnahmeverhalten.

Beim Vergleich verschiedener Einnahmeverhalten innerhalb der Kontroll- oder innerhalb der Fallgruppe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Fälle besitzen einen durchschnittlichen Lipoprotein(a)-Wert oberhalb der Grenze von 25 mg/dl, die Kontrollen liegen mit ihrem durchschnittlichen Wert darunter. Tendenziell sind die Werte bei aktuellen Einnahmerinnen etwas niedriger als bei den Vergleichsgruppen. Das bedeutet, dass Kontrollen unabhängig von ihrem Hormoneinnahmeverhalten am ehesten günstigere genetische Voraussetzungen haben. Eine direkte Wirkung der Hormonersatztherapie ist dagegen nicht nachweisbar.

4.3 Blutdruck

Erhöhte Blutdruckwerte stellen einen wesentlichen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit dar (*O'Donnell und Kannel 1998; Vasan et al. 2001; Hoogen van den et al. 2000; He und Whelton 1999; Mueck und Seeger 2004*). Eine signifikante Korrelation zwischen Alter, Menopausenstatus und Blutdruckveränderungen wurde bisher nicht gefunden. Blutdruckwerte unter Östrogensubstitution mit oder ohne Gestagen wiesen in einem Beobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren keine signifikanten Änderungen auf (*Enenkel 2000; Mills et al. 2003*). In einigen anderen Studien wurden der systolische und der diastolische Blutdruckwert unter Hormonsubstitution gesenkt (*Dören et al. 2003; Karjalainen et al. 2004*). Zumindest wurde der altersentsprechende Blutdruckanstieg vermindert, wobei gerade Frauen mit Hypertonie von der Blutdrucksenkung profitierten (*Butkevich et al. 2000; Scuteri et al. 2001*). Eine Senkung des diastolischen Blutdruckes um 1 mm Hg geht mit einer Risikoreduktion von zwei bis drei Prozent einher (*Keil 2000*). Eine androgene oder glukokortikoide Partialwirkung des Gestagens könnte sowohl die Modifikation des Lipidprofils, als auch die Senkung des Blutdrucks gegenteilig beeinflussen. Im PEPI-Trial zeigte sich tendenziell sogar eher ein Anstieg der Blutdruckwerte, welcher aber nicht signifikant war. Dies wurde auf die vasokonstriktorische Komponente des MPA zurückgeführt.

Nach Durchsicht unterschiedlicher Studien gaben *Mueck und Seeger* bekannt, dass keine Blutdruckerhöhung unter Hormonersatztherapie zu erwarten wäre, in Einzelfällen aber möglich sei. Patientinnen mit bekanntem Risikoprofil wird die transdermale Applikationsform empfohlen, da eine Antagonisierung günstiger Östrogeneffekte auf Gefäße durch Gestagene möglich ist. Eine Risikoerhöhung bei bereits bestehender Arteriosklerose sei nicht auszuschließen. Deshalb sollte eine strenge Indikationsstellung erfolgen (*Mueck und Seeger 2003*).

Zusätzlich wirkt sich eine transdermale Verabreichung ganz besonders günstig auf die Blutdrucksenkung bei hypertensiven Frauen aus (*Mueck 2004b*). Die Diagnose Hypertonie wurde bei entsprechender Medikation angenommen und ist deshalb aussagekräftiger als die absolut gemessenen Blutdruckwerte. Diese könnten unter dem Einfluss von Antihypertensiva gesenkt worden sein. Die Diagnose einer Hypertonie stellt bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie einen eigenständigen Risikofaktor dar. Unter aktueller Hormoneinnahme wurde signifikant seltener die Diagnose Hypertonie gestellt als bei Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben oder diese zur Zeit der Befragung nicht einnahmen. Auch die weitere Unterteilung in Fälle und Kontrollen spielt hierbei keine Rolle. Hormonersatztherapie scheint somit einen blutdrucksenkenden Effekt zu haben. Es ist wahrscheinlich, dass auch genetische Faktoren oder gesünderer Lebensstil den Blutdruck mitbestimmen.

4.4 Anthropometrische Messungen

4.4.1 Waist-to-Hip-Ratio

Besonders Frauen mit einer zentralen Adipositas haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit. Die zentrale Adipositas wird begünstigt durch das Absinken der Östrogenspiegel in der Menopause (*Genazzani und Gambacciani 2006*). Dabei spielen unterschiedliche Mechanismen eine Rolle (*Mayes und Watson 2004*). Die zentrale Adipositas drückt sich in einer erhöhten WHR aus (*Hauner et al. 1988*), die häufig mit einem ungünstigen Risikoprofil assoziiert ist. Dies äußert sich in erhöhten LDL-Cholesterinwerten und Triglyceriden sowie in erniedrigtem HDL-Cholesterin und erniedrigtem Anteil Hypertonie und Insulinresistenz (*Wood et al. 1998*). Die WHR erwies sich als valider Marker für Hypertonie, Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus und somit für das metabolische Syndrom (*Ohlson et al. 1985; Folsom et al. 1990; Kaye et al. 1991; McKeigue et al. 1991; Seidell et al. 1991; Han et al. 1998*). Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass die WHR bzw. die zentrale Adipositas positiv mit koronarangiographischen Befunden und der Progression der Arteriosklerose assoziiert ist und in enger Beziehung zu Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht (*Lakka et al. 2001*). Anders als der BMI ist die WHR in einigen Studien positiv und kontinuierlich mit der Gesamtmortalität assoziiert (*Folsom et al. 1993*).

Ergebnissen der Iowa Women's Health Study zufolge geht jeder Anstieg der WHR um 0,15 bei Frauen im mittleren und höheren Alter mit einem 60% höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher. Die WHR liegt in der CORA-Studie bei Fällen jeder Altersstufe oberhalb des Grenzwertes von 0,85, bei den entsprechenden Kontrollen darunter. Ein Anstieg mit dem Alter konnte in mehreren Studien gezeigt werden (*Hodge et al. 1996; Marti et al. 1991; Molarius et al. 1999*). Es ist denkbar, dass unabhängig von genetischen Determinanten und altersbedingtem Anstieg der WHR noch andere Faktoren das Fettverteilungsmuster beeinflussen (*Rose 1998*). Diskutiert wird, inwieweit die Veränderung der Waist-to-Hip-Ratio bei Frauen durch die Menopause und die nachlassende Östrogenproduktion mitbestimmt wird (*Björntorp 1993; Lindberg et al. 1990*). Verschiedene klinische und epidemiologische Studien konnten zeigen, dass eine Hormonersatztherapie die menopausale Umverteilung des Fettes hin zum androgenen Typ nicht fördert, sondern in Abhängigkeit von BMI und Körperform reduzieren bzw. aufhalten kann (*Göretzlehner und Zimmermann 2002*). Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellte die WHR einen unabhängigen Risikofaktor dar. Der durchschnittliche Wert lag bei den aktuellen Hormoneinnehmerinnen unterhalb von 0,85. Bei den Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben oder diese zur Zeit der Befragung nicht einnahmen, war sie größer als 0,85. Dabei haben Fälle unabhängig von ihrem Hormoneinnahmeverhalten eine WHR, die deutlich über der Grenze von 0,85 lag. Im Gegensatz hierzu ist sie bei den Kontrollen häufig niedriger. Diese Ergebnisse zeigen, dass Frauen, die Hormonersatz einnehmen, eher niedrigere WHR aufweisen. Da Fälle unter aktueller Hormonersatztherapie zu höheren Werten neigen, stellt sich die Frage, inwieweit Lebensstilfaktoren bei der Entwicklung einer erhöhten WHR eine Rolle spielen. Ernährung spielt für die Entwicklung sicherlich eine große Rolle. Fälle unter aktueller Hormonersatztherapie haben diesbezüglich einen ungesünderen Lebensstil als entsprechende Kontrollen. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei Fällen der ungesündere Lebensstil zur Entwicklung einer erhöhten WHR auch unter aktueller Hormonersatztherapie führen könnte. In der Multivariatanalyse zeigte sich weder innerhalb der Fallgruppe noch innerhalb der Kontrollgruppe eine Assoziation zwischen aktueller HRT und einer erhöhten WHR.

4.4.2 Diabetes bzw. Insulinresistenz

Nach der Menopause kommt es bei Frauen zu einem gehäuften Auftreten von Diabeteserkrankungen (Göretzlehner 2003). Dieser Anstieg ist auf ein androides Fettverteilungsmuster und auf eine verminderte Insulinsekretion aufgrund des Östrogenmangels zurückzuführen. Diabetes mellitus steigert das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (Hu et al. 2001; Abraham 2004). Bei Patientinnen mit Diabetes finden sich gehäuft koronare Risikofaktoren, zu denen Lipidstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Nephropathie, Insulinresistenz und Hyperkoaguabilität zählen (Eckardstein 2002; Windler 2005). Das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit ist dabei zwei- bis sechsfach erhöht (Gaede et al. 2003). Dies zeigt sich bereits im Frühstadium der Diabeteserkrankung. In der Regel tritt schon einige Jahre vor der Manifestation eines Diabetes eine Insulinresistenz auf, die eine Makroangiopathie zu begünstigen scheint (Gerstein und Yusuf 1996). Sowohl in Auswertungen der WHI, als auch der HERS war das Risiko der koronaren Herzkrankheit unter HRT bei Frauen mit oder ohne Diabeteserkrankung gleich hoch (Barrett-Connor 2003; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002; Herrington et al. 2000). Die Insulinresistenz, als zentraler Parameter des metabolischen Syndroms, kann offenbar durch eine Hormonersatztherapie günstig beeinflusst werden (Godsland 1996). Dafür sprechen auch die niedrigeren Insulinplasmaspiegel, die bei den Frauen mit HRT in der WHI beobachtet wurden (Manson et al. 2003). In einigen Studien, unter anderem in der WHI, sind niedrigere Blutzuckerwerte unter HRT gemessen worden als in der Vergleichsgruppe ohne HRT (Andersson 1997; Margolis et al. 2004; Kernohan et al. 2007). In HERS nahm sogar die Zahl der Neuerkrankungen mit Diabetes um 35% ab (Kanaya et al. 2003). Das könnte ein direkter Effekt der HRT sein. Newton und Mitarbeiter stellten in einer Beobachtungsstudie eine nahezu 50%-ige Risikoreduktion für koronare Herzkrankheit bei Frauen mit Diabetes und gleichzeitiger Hormonersatztherapie fest (Newton et al. 2003). Zwei weitere Beobachtungsstudien dokumentierten ein niedrigeres Risiko für Myokardinfarkt bei Einnahme von Östrogen und Progesteron durch Frauen mit Diabetes mellitus (Ferrara et al. 2003; Kaplan et al. 1998). Dies wäre am ehesten mit positiven Effekten auf andere Parameter wie HDL, Hypertonie und Lp(a) zu erklären, da sich das diabetes-assoziierte Risiko nicht ändert. Eine 2006 erschienene Studie bestätigte den positiven Effekt von HRT auf Faktoren wie Lp(a), konnte jedoch keine Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch HRT nachweisen (Thunell 2006).

Bei einer anderen Studie wurde sogar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK unter Hormonersatztherapie bei Diabetikerinnen gefunden (*Lokkegaard et al. 2003*).

Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellte die Diagnose Diabetes bzw. Insulinresistenz einen unabhängigen Risikofaktor dar. Bei Frauen unter aktueller Hormonersatztherapie wurde seltener Diabetes bzw. Insulinresistenz diagnostiziert als bei Frauen, die sich gegen eine HRT entschieden haben. Unter den aktuellen Hormoneinnehmerinnen befindet sich ein Drittel Diabetikerinnen oder Frauen mit Insulinresistenz. Bei den Frauen, die niemals Hormone substituiert haben, ist es die Hälfte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich unter Hormonersatztherapie weniger häufig Diabetes und Insulinresistenz entwickeln. Inwieweit hierbei genetische Ursachen oder Lebensstilfaktoren eine Rolle spielen, lässt sich nicht genau abgrenzen. Im Multivariatmodell lässt sich weder innerhalb der Fall- noch innerhalb der Kontrollgruppe eine Assoziation zwischen aktueller HRT und Diabetes und/oder Insulinresistenz nachweisen.

4.5 Ernährung

4.5.1 Obst- und Gemüsekonsum

Eine tägliche Aufnahme von Rohkost bzw. Salat zeigte eine 26%-ige Verminderung der Sterblichkeit an ischämischen Herzerkrankungen (*Key et al. 1996*). Ein höherer Konsum an Früchten, Gemüse und Hülsenfrüchten war auch in anderen Studien mit einem deutlich niedrigeren Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (*Rimm et al. 1996; Hu et al. 2000 b; Law et al. 1998; Ness et al. 1997; Gaziano et al. 1995; Bazzano et al. 2001; Gramenzi et al. 1990; Weikert et al. 2005*). Es werden verschiedene Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Übergewicht günstig beeinflusst (*Williams et al. 1999; Ford und Mokdad 2001; Jenkins et al. 1997; Appel et al. 1997; Svetkey et al. 1999*). Der günstige Einfluss einer pflanzenreichen Kost lässt sich einerseits durch die damit verbundene verminderte Aufnahme an tierischen Nahrungsmitteln erklären. Andererseits haben die durch verschiedene Inhaltsstoffe von Obst und Gemüse und deren direkte und indirekte durch klassische Risikofaktoren vermittelte Effekte auf die koronare Herzkrankheit eine positive Wirkung. Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellt der Obst- und Gemüsekonsum einen unabhängigen Risikofaktor dar. Frauen mit aktueller Hormoneinnahme verzehren tendenziell mehr Obst und Gemüse. Hormonersatztherapie

scheint nach der univariaten Auswertung bei vielen Frauen verbunden zu sein mit einem erhöhten Obst- und Gemüsekonsum. Innerhalb der Kontrollgruppe und innerhalb der Fallgruppe gibt es laut Multivariatmodell keine Assoziation zwischen aktueller HRT und erhöhtem Verzehr von Obst und Gemüse.

4.5.2 Fleisch- und Wurstkonsum

Der Konsum von tierischen Nahrungsmitteln wie Fleisch und Wurstwaren ist mit einem höheren koronaren Risiko verknüpft (*Menotti et al. 1999; Hu et al. 1999*). Es kommt zu einem Anstieg des Plasmacholesterins, der das Risiko für koronare Herzkrankheit steigert (*Jones et al. 1996; Shekelle und Stamler 1989; Weggemans et al., 2001*). Zusammenfassend kann man sagen, dass Fettaufnahme in Form von Fleisch- und Wurstwaren in größeren Mengen positiv mit der Höhe des Cholesterinspiegels, dem Ausmaß an Arteriosklerose und folglich auch der Inzidenz für koronare Herzkrankheit korreliert ist (*Tunstall-Pedeo et al. 1994; Haenszel und Kurihara 1968; Keys et al. 1986; Ascherio et al. 1996; Ginsberg et al. 1998; Zyriax und Windler 2000; Hooper et al. 2001; Schaefer 2002*). Die Reduktion von Nahrungsfett scheint in der Prävention und Therapie der koronaren Herzkrankheit eine entscheidende Rolle zu spielen (*Brousseau et al. 2000; Zyriax et al. 2005*). Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellte der Fleisch- und Wurstkonsum einen unabhängigen Risikofaktor dar. Frauen unter aktueller Hormonersatztherapie aßen weniger Fleisch und Wurst. Kontrollen mit aktueller Hormoneinnahme verzehrten die geringste Menge Fleisch und Wurst am Tag. Sowohl innerhalb der Fall- als auch innerhalb der Kontrollgruppe ließ sich die Tendenz erkennen, dass unter Hormonersatztherapie weniger Fleisch- und Wurstwaren konsumiert wurden. Diese Ergebnisse lassen auf ein gesünderes Ernährungsverhalten der Hormoneinnehmerinnen, besonders der Kontrollen unter aktueller Hormonsubstitution, schließen. Die Entstehung einer KHK bei Fällen unter aktueller HRT scheint unter anderem assoziiert zu sein mit einem erhöhten Fleisch- und Wurstkonsum. Innerhalb der Kontrollgruppe und innerhalb der Fallgruppe zeigte sich im Multivariatmodell allerdings keine Assoziation zwischen aktueller HRT und erhöhtem Verzehr von Fleisch- und Wurstwaren.

4.6 Rauchverhalten

Rauchen ist verantwortlich für 50% aller vermeidbaren Todesursachen. Bei der Hälfte davon handelt es sich um Arteriosklerose im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (*Bartechi et al. 1994; MacKenzie et al. 1994*). Das kardiovaskuläre Risiko liegt für Raucher um das Zwei- bis Fünffache über dem der Nichtraucher (*Parish et al. 1995*). Rauchen kann abhängig von Dauer und Intensität die Wirkung oral verabreichter Östrogene schmälern oder ganz aufheben (*Mueck und Seeger 2005*). Nach zwei bis fünf Jahren Nikotinverzicht liegt das Risiko wieder bei dem der Nichtraucher (*Rosenberg et al. 1990*). Aus diesem Grund wurden Frauen, die vor weniger als zwei Jahren aufgehört haben zu rauchen, in der CORA-Studie zu den Rauchern gezählt. Für die Beurteilung der gesundheitlichen Belastung durch das Nikotin spielt auch die Anzahl der am Tag gerauchten Zigaretten eine Rolle. Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen der CORA-Studie stellt das Rauchen keinen unabhängigen Risikofaktor dar. Unter den Fällen rauchen die aktuellen Hormoneinnehmerinnen signifikant häufiger und eine größere Anzahl an Zigaretten pro Tag als Fälle mit anderem Hormoneinnahmeverhalten. Sie rauchen auch mehr als die entsprechenden Kontrollen. Das macht sich besonders deutlich unter den aktuellen Einnehmerinnen bemerkbar. Bei den Fällen erreichte das Rauchen im Multivariatmodell Signifikanz. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass Frauen unter aktueller Hormonersatztherapie vor allem dann zu Fällen werden, wenn sie viel rauchen. In einem der Multivariatmodelle wurde genau dies getestet. Es kam zu keiner signifikanten Erhöhung des relativen Risikos für die Entstehung einer KHK bei postmenopausalen Teilnehmerinnen, die aktuell Hormone substituierten und gleichzeitig rauchten.

4.7 Methodische Probleme

Zahlreiche Faktoren spielen bei der Entstehung einer Arteriosklerose eine kausale Rolle. Neben Lebensstil, Umweltfaktoren und erworbenen Stoffwechselstörungen spielt die genetische Disposition eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Folgeerkrankungen der Arteriosklerose (*Ruschitzka 2000*). Genetische Ursachen können im Rahmen dieser Studie nicht aufgeklärt werden. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen.

Positive Korrelationen in Fall-Kontroll-Studien wie der CORA-Studie erlauben keine Ableitung einer Ursachen-Wirkungs-Beziehung.

Umgekehrt darf eine fehlende signifikante Assoziation eines einzelnen involvierten Faktors nicht ohne weiteres als fehlender Zusammenhang interpretiert werden, da die Vergleiche im Wesentlichen über die Mittelwerte durchgeführt werden. Ein Risikofaktor sollte in der untersuchten Population eine ausreichend hohe, aber nicht zu hohe Prävalenz haben, um Differenzen zwischen Fällen und Kontrollen messen zu können. Bei Multivariatanalysen muss bedacht werden, dass einer von zwei abhängigen Variablen nicht signifikant wird, dabei aber ebenso wichtig sein kann. Genauer messbare Variablen bleiben mit höherer Wahrscheinlichkeit in der Analyse ohne dabei notgedrungen eine stärkere Wirkung auszuüben. Berücksichtigt werden muss auch, dass sich viele Angaben der CORA-Studie auf das Jahr vor der Befragung beschränken. Für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit als chronische Erkrankung interessieren auch zehn bis zwanzig Jahre zurückliegende Verhaltensmuster, da diese bereits einen Einfluss auf die Entwicklung einer Arteriosklerose gehabt haben könnten.

Frauen der Kontrollgruppe könnten möglicherweise von einem gesünderen Lebensstil in jüngeren und mittleren Jahren profitieren, sodass die Progression der Arteriosklerose bei ihnen zeitverzögert einsetzt. In der Healthy Women's Study fand man heraus, dass Frauen, die sich für eine postmenopausale Hormonersatztherapie entschieden haben, prämenopausal besser ausgebildet waren, höhere Werte des HDL-Cholesterins, niedrigeres Körpergewicht sowie günstigere Blutdruckwerte besaßen und körperlich aktiver waren (American Heart Association 1997).

In der CORA-Studie kann von einer vollständigen Erfassung aller in Frage kommenden Fälle ausgegangen werden, da die Rekrutierung kontinuierlich, täglich über den Zeitraum von 2,5 Jahren durchgeführt wurde. Die Diagnose „koronare Herzkrankheit“ wurde bei allen eingeschlossenen Patientinnen durch einen positiven koronarangiographischen Befund gesichert. Aufgrund der hohen Mortalität der koronaren Herzkrankheit muss davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Frauen die Klinik nicht lebend erreichte. Die Überlebenden stellen eine gewisse selektive Auswahl dar. Hinzu kommt, dass die Studienteilnehmerinnen in einer Großstadt rekrutiert wurden und somit die Ergebnisse nicht ohne weiteres repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind.

Die Kontrollpersonen der CORA-Studie wurden aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert. Die Beteiligungsrate der Kontrollen lag bei 67% und damit ausreichend hoch. Die meisten Ausfälle wurden durch akute oder chronische Krankheiten, Umzüge oder Tod verursacht.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe die Grundgesamtheit im Wesentlichen repräsentieren.

Kontrollen mit schweren chronischen Erkrankungen, bereits bestehender koronarer Herzkrankheit oder dringendem Verdacht auf koronare Herzkrankheit wurden ausgeschlossen. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen weit verbreitet sind, ist es möglich, dass einige Kontrollen mittelfristig von der Erkrankung betroffen waren. Ein definitiver Ausschluss der Erkrankung konnte bei den Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe nicht gewährleistet werden. Die Durchführung einer Koronarangiographie hätte nur fortgeschrittene Koronarsklerose ausschließen können. Andere Techniken wie das ultraschnelle Dünnschicht-CT sind derart sensitiv, dass im fortgeschrittenen Alter kaum jemand vollkommen unauffällige Koronararterien hat. Deshalb ist die Manifestation ein klinisch relevantes Unterscheidungsmerkmal von Fällen und Kontrollen. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung und damit im gleichen Alter wie die zugehörigen Fälle war die Erkrankung bei den Kontrollpersonen klinisch nicht manifest.

Bei Fall-Kontroll-Studien gibt es grundsätzliche Möglichkeiten der Verfälschung von Ergebnissen. Prevention Bias angewandt auf die CORA-Studie könnte bedeuten, dass Frauen unter Hormonsubstitution möglicherweise besser medizinisch betreut und überwacht waren. Neben ihr kann auch eine Compliance Bias auftreten. Die Prevalence-Incidence Bias beschreibt die Möglichkeit, dass bei Auftreten eines frühen Effektes mit Todesfolge die entsprechenden Teilnehmerinnen aus der Auswertung herausfallen würde (Mosca et al. 2001; Grodstein et al. 2003; Rosano et al. 2001). In einer Studie setzte sich Barrett-Connor mit der Möglichkeit einer Prevention Bias auseinander. Dabei fand sie heraus, dass auch Frauen aus gleichen sozioökonomischen Gruppen ein unterschiedliches Gesundheitsbewusstsein haben. Frauen, die Hormone substituierten, hatten mindestens einmal im Jahr Kontakt mit einem Arzt. Frauen, die keine Hormone einnahmen, sind am wenigsten bei Screening-Untersuchungen erschienen und zeigten die geringste Bereitschaft, ihre Lebensgewohnheiten zugunsten eines gesünderen Lebensstils zu ändern. Barrett-Connor schloss daraus, dass es eine Prevention Bias gibt, die einige der Unterschiede der Ergebnisse von Beobachtungsstudien erklären könnte (Barrett-Connor 1991). Aktuelle Metaanalysen von Beobachtungsstudien sprechen für einen erheblichen Einfluss eines gesunden Lebensstils, der mit einem höheren sozioökonomischen Status verbunden ist (Humphrey et al. 2002).

Mögliche Nebenwirkungen der Gestagene, zum Beispiel eine Senkung des HDL-Cholesterins und Vasokonstriktion (*Gohlke-Bärwolf et al. 2002; Kuhl 2003*) oder andere, direkte Wirkungen auf Gefäßwände (*Kuhl und Stevenson 2006*), können in dieser Studie nicht nachvollzogen werden. Die Nebenwirkungen der Gestagene sind abhängig von der Art des Präparates (*The Writing Group for the PEPI Trial 1995*). Sie beeinflussen nicht die Senkung des LDL-Cholesterins. Einige Studien beschäftigen sich mit der Kombination von Östrogen mit Progesteron. Laut ihren Auswertungen wird ein kardioprotektiver Effekt nicht oder in Abhängigkeit vom Präparat nur geringfügig geschmälert (*Grodstein et al. 1996; Windler 1996; Haenggi 2000*).

Die Angaben zum Hormoneinnahmeverhalten beinhalten nur Präparatangaben zu den letzten vier Wochen vor der Befragung, da Auskünfte den Frauen andernfalls vermutlich häufig nicht möglich gewesen wären und Präparate im Verlauf häufig gewechselt wurden. Bei der Dauer der Hormonsubstitution werden Einnahmezeiträume addiert, das heißt eine Hormoneinnahme von mehr als drei Jahren muss nicht unbedingt zusammenhängend stattgefunden haben. In der WHI wurde beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KHK bei aktuellen Hormoneinnehmerinnen unabhängig von der Einnahmedauer niedriger war als bei Frauen ohne Hormonersatztherapie (relatives Risiko 0,61). Dies wurde sowohl bei der Dosis von 0,625 mg als auch bei einer Dosis von 0,3 mg konjugierten oralen Östrogenen täglich registriert (*Grodstein et al. 2000a*). Während große Erfahrungen mit konjugierten Estrogenen bestehen, hat Estradiol den Vorzug des natürlichen Äquivalents, ohne dass beide auf der Grundlage von Studien hinsichtlich Wirkungen und Nebenwirkungen unterschieden werden könnten. Allerdings scheint sich ein Vorteil möglichst niedriger Estrogendosierungen herauszukristallisieren. Eine Beobachtungsstudie an fast 20.000 Diabetikerinnen, also einer Hochrisikopopulation, erbrachte eine deutlich unterdurchschnittliche Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter niedrig dosierter HRT (entsprechend z.B. 0,3 mg konjugiertes Östrogen). Frauen unter mittlerer Dosierung zeigten diesen Vorteil gegenüber nicht substituierten Diabetikerinnen nicht, während Frauen unter sehr hohen Dosen wie 1,25 mg konjugiertes Östrogen sogar ein erhöhtes Risiko aufwiesen (*Ferrera et al. 2003*). Die reale Frau erhält keine standardisierte, sondern eine individuelle Behandlung. Dies wird in den meisten großen klinischen Studien nicht berücksichtigt. Auch die CORA-Studie erfasst keine Dosierungen der HRT.

Wegen fehlender Leberpassage ist die Senkung des Quotienten HDL/LDL bei transdermaler Applikation der Hormone geringer ausgeprägt als bei anderer Applikationsform (*Wildmeister et al. 1999; Lobo 1991*). Transdermale Östrogensubstitution zeigt keine signifikante Endothelwirkung (*Vehkavaara et al. 2000*). Bei den Auswertungen der CORA-Studie wird nicht zwischen den einzelnen Applikationsformen unterschieden, da solch eine Unterteilung zu kleine Gruppen ergeben würde. Die Ergebnisse hätten keine Aussagekraft.

Das Eintrittsalter in die Menopause wirkt mitbestimmend auf die Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit. Je früher dieser Zeitpunkt liegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung (*Gohlke-Bärwolf 2000*). Das Alter bei der letzten Regelblutung ergab bei unterschiedlichem Hormoneinnahmeverhalten keinen signifikanten Unterschied. Ebenso scheint der Zeitpunkt des Einnahmebeginns entscheidend. Ein Beginn der Einnahme mit Eintritt der Menopause verhindert das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, wohingegen ein Beginn der Einnahme auch Jahre nach Eintreten der Menopause das Risiko zu erhöhen scheint (*Arias 2006*). Das Alter bei Einnahmebeginn wurde in der CORA-Studie nicht abgefragt, somit lässt sich der Einfluss des Beginns der Hormoneinnahme in Korrelation zum Zeitpunkt des Eintritts der Menopause hier nicht nachvollziehen.

Zwischen Hormonersatztherapie und niedrigeren Blutdruckwerten scheint ein Zusammenhang zu bestehen. Im Multivariatmodell der Fälle stellte sich eine Assoziation zwischen aktueller Hormonersatztherapie und Hypertonie heraus. Dieser Widerspruch könnte das Resultat von einer kleinen Fallzahl von postmenopausalen Fällen und Kontrollen mit unterschiedlichem Hormoneinnahmeverhalten sein.

4.8 Ausblick

Frauen, die in der CORA-Studie unter Hormonersatztherapie einen Infarkt erlitten haben, hatten ein entsprechendes kardiovaskuläres Risikoprofil. Durch eine Kombination von Risikofaktoren steigt das koronare Risiko sprunghaft an (*Cremer et al. 1997*).

In der Multivariatanalyse erreichte eine aktuelle Hormonersatztherapie als Risikofaktor keine Signifikanz. Das relative Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit erhöht sich unter aktueller Hormonersatztherapie nicht.

Die Frauen mit aktueller Hormoneinnahme haben danach gegenüber denen, die aktuell keine Hormone substituieren, kein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK. Entscheidend für das kardiovaskuläre Risiko scheinen Faktoren des Lebensstils wie Ernährung zu sein, denkbar sind auch genetische Ursachen. Ein protektiver Effekt einer Hormoneinnahme ist durch diese Studie nicht sicher ausgeschlossen. Es kam immerhin weniger häufig zum Auftreten einer Hypertonie, Insulinresistenz und Diabetes unter aktueller Hormonsubstitution. Passend dazu zeigten sich weniger HRT-Einnehmerinnen in der Fallgruppe, was sich allerdings als nicht signifikant erwies. Weiterführend müssten geeignete Interventionsstudien im relevanten Alter der Peri- und frühen Postmenopause durchgeführt werden, da genau dieser Zeitraum in den meisten Studien nicht gezielt erfasst wird (Windler 2004b).

Es gibt unter den erkrankten Frauen eine hohe Prävalenz von modifizierbaren Risikofaktoren wie eine erhöhte WHR, den Konsum von Fleisch und Wurst bzw. Obst und Gemüse, erhöhtes Lipoprotein(a), Hypertonie und Diabetes bzw. Insulinresistenz. Von einer Behandlung dieser Risikofaktoren würden diese Patientinnen profitieren. Auf diese Art würden sowohl die Morbidität als auch die Mortalität gesenkt werden können. Hormone sollten nicht zur alleinigen Prävention koronarer Herzkrankheit eingesetzt werden, da nach Auswertungen dieser Studie eine Hormonersatztherapie die Entstehung einer KHK nicht mittelbar verhindert. Es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormonersatztherapie und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden werden. Es muss also nicht aufgrund eines erhöhten Risikos für koronare Herzkrankheit oder aus Angst vor der Entwicklung einer solchen von einer Hormonersatztherapie abgeraten werden.

5 Zusammenfassung

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die führende Todesursache in Deutschland. Insgesamt sterben hieran mehr Frauen als Männer. Bei ihnen kommt es nach der Menopause zu einem deutlichen Anstieg der Erkrankung. Die Mortalität und Krankenhaussterblichkeit nach einem Herzinfarkt liegt insbesondere bei Frauen, häufig aufgrund fehlender oder missgedeuteter Symptome, hoch. Bei steigenden Gesundheitskosten muss daher ein besonderes Augenmerk auf die Prävention der koronaren Herzkrankheit, speziell der postmenopausalen Frau, gelegt werden. In diesem Zusammenhang ist jedoch der Stellenwert einer postmenopausalen Hormonersatztherapie gerade in letzter Zeit umstritten.

Die CORA-Studie ist eine Fall-Kontroll-Studie, die den Einfluss v. a. von Ernährung und Lebensstil auf die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen untersucht. Als postmenopausal werden Teilnehmerinnen angesehen, die während der letzten zwölf Monate keine Regelblutung mehr hatten oder ovariectomiert worden waren. Es handelt sich dabei um 400 Teilnehmerinnen, die sich in 221 Kontrollen und 179 Fälle aufteilen.

54,2% aller postmenopausalen Teilnehmerinnen erhielten Hormonersatztherapie, sodass ein Vergleich zwischen Hormonsubstituierten und nicht substituierten möglich war. Insgesamt nahmen mehr Kontrollen, d.h. koronargesunde Frauen, HRT. Dieser Unterschied stellte sich allerdings als nicht signifikant heraus. Teilnehmerinnen unter aktueller Hormonersatztherapie wiesen insgesamt ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Der überwiegende Teil der Frauen bevorzugte die Einnahme der Hormone in Form von Tabletten.

In der univariaten Analyse hatten Frauen mit aktueller HRT einen niedrigeren systolischen Blutdruck, wogen weniger, BMI und WHR waren kleiner, der Fleisch- und Wurstkonsum geringer und es traten weniger Diabeteserkrankungen auf als in den Vergleichsgruppen.

In der Multivariatanalyse zeigte eine aktuelle HRT keinen signifikanten Anstieg des relativen Risikos für das Auftreten einer KHK. Ein eindeutig günstigeres Gesundheitsverhalten im Sinne eines Healthy user effects hat sich für Frauen unter HRT nicht bestätigt. Zumindest rauchen Frauen unter aktueller HRT häufiger und mehr als Fälle und Kontrollen ohne HRT. In wieweit aber dennoch eine gesündere Lebensweise oder genetische Voraussetzungen für die Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne HRT verantwortlich sind, muss in weiteren Studien geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham WT (2004) Preventing cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 116 Suppl.5A:39S-46S.
2. American Heart Association (AHA) Science Advisory (2001) Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Circulation* 104:499-503.
3. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Björntorp P (1997) Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82:638-43.
4. Appel JL, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N for the DASH collaboration research group (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336:1117-24.
5. Arias RD (2006) Cardiovascular health and the menopause: the gynecologist as the patients' interface. *Climacteric* 9 Suppl.1:6-12.
6. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC (1996) Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: Cohort follow up study in the Unites States. *BMJ* 313:84-90.
7. Barrett-Conner E (1991) Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 115:455-6.
8. Barrett-Connor E (2003) Diabetes and Heart Disease. *Diabetes Care* 26(10):2947-8.
9. Barrett-Connor E, Grady D (1998) Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public health* 19:55-72.
10. Bartecki CE, MacKenzie TD, Schrier RW (1994) The human costs of tobacco use (first of two parts). *N Engl J Med* 330:907-12.

11. Barton M (2000) Oestrogensubstitutionstherapie und Arteriosklerose - Pathophysiologie und therapeutische Implikationen. *J Menopause* 7(1):12-5.
12. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myer L, Whelton PK (2001) Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 161:2573-8.
13. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Jeffe DB, Kohrt WM (2001) Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 134:754-60.
14. Birkhäuser M (2002) Women's Health Initiative und Hormontherapie: Was gilt? *J Menopause* 9(3):9-10.
15. Bittner V, Simon JA, Fong J, Blumenthal RS, Newby K, Stefanick ML (2000) Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease. *Am Heart J* 139:288-96.
16. Björntorp P (1993) Visceral obesity: a "civilisation syndrome". *Obes Res* 1:206-22.
17. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP (1994) A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90:1688-95.
18. Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical Methods in Cancer Research II*. IACR Lyon: 297-8.
19. Brousseau ME, Schaefer EJ (2000) Diet and Coronary Heart Disease: Clinical Trials. *Current Atherosclerosis Reports* 2:487-93.
20. Butkevich A, Abraham C, Philips RA (2000) Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. *Am J Hypertens* 13(9):1039-41.

21. Cano A, Baal WM van (2001) The mechanism of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 40(1):17-38.
22. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A (1989) Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotin acid. *J Intern Med* 226:271-6.
23. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Witworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu, Clark T (1999) World Hypertension Organisation - International Society of Hypertension Guidelines subcommittee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 21:1009-60.
24. Chew S, Ng SC (2002) Hormone replacement therapy (HRT) and ischaemic heart disease: getting to the heart of the matter. *Singapore Med J* 43(1):041-044.
25. Cho L, Mukherjee D (2005) Hormone replacement therapy and secondary cardiovascular prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiology* 104(3):143-7.
26. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Sharples L, Slack M, Schofield PM (2000) Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *Eur Heart J* 21 Suppl.:212.
27. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schoefiel PM (2002) A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *BJOG* 109(9):1056-62.
28. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, Seidel D (1997) 10-year follow-up results from the Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129: 221-30.
29. Eckardstein A von, Schulte H, Assmann G (2001) Risikofaktoren der KHK und Möglichkeiten ihrer Reduzierung. In: Brachmann J, Medau HJ (Hrsg.): Die koronare Herzkrankheit der Frau. Steinkopff, Darmstadt, 67-92.

30. Enenkel W (2000) Einfluss der Hormonsubstitution auf das kardiovaskuläre System. *J Menopause* 7(1):7-14.
31. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobsen AS, Selby JV (2003) Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995 – 1998. *Circulation* 107:43-8.
32. Finking G, Gohar MH, Lenz C, Hanke H (2000) Die Wirkung von Östrogen im kardiovaskulären System. *Z Kardiol* 89:442-53.
33. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ (1993) Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 269(4):483-7.
34. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG (1990) Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 21:701-6.
35. Ford ES, Mokdad AH (2001) Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 32:33-9.
36. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley S (2002) Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Lessons learned. *Circulation* 105(8):917-22.
37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383-93.
38. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM (1996) Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 276:875-81.

39. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE (1995) A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 5:255-60.
40. Genazzani AR, Gambacciani M (2006) Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 22(3):145-50.
41. Gerstein HC, Yusuf S (1996) Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 347:949-50.
42. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, Pearson T, Roheim P, Ramakrishnan R, Reed R, Stewart K, Stewart P, Phillips K, Anderson N (1998) Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects. The delta study protocol 1, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:441-9.
43. Godsland IF (1996) The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl.* 738: 1-60.
44. Gohlke-Bärwolf C (1996) Blutfette, KHK und Frauen - die Effekte der Hormonsubstitution. *Forschung und Praxis* 215:3-4.
45. Gohlke-Bärwolf C (2000) Coronary artery disease - is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 95,Suppl.1:I/77-I/83.
46. Gohlke-Bärwolf C, Regitz-Zagrosek V, Mueck AO, Strasser RH (2002) Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der koronaren Herzerkrankung bei Frauen. *Z Kardiol* 91:430-5.
47. Göretzlehner G (2003) Hormonersatztherapie und Diabetes mellitus. *J Menopause* 10(4):15-8.
48. Göretzlehner G, Zimmermann T (2002) Veränderungen des Gewichts in den verschiedenen Phasen des Klimakteriums und unter dem Einfluss der Hormonersatztherapie. *J Menopause* 9(1):41-6.

49. Gotto AM (1994) Postmenopausal hormone replacement therapy, plasma lipoprotein(a), and risk for coronary heart disease. *J Lab Clin Med* 123(6):800-3.
50. Grady D (2003) Postmenopausal hormones - therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 348(19):1835-7.
51. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group (2002) Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288(1):49-57.
52. Grady D, Hulley SB (2000) Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence? *Ann Intern Med* 133:999-1001.
53. Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C (1990) Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *BMJ* 300:771-3.
54. Grodstein F (1996) Invited commentary: can selection bias explain the cardiovascular benefit of estrogen replacement therapy? *Am J Epidemiol* 143:979-82.
55. Grodstein F (2002) Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 90(1A):26F-29F.
56. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE (2003) Understanding the divergent data on postmenopausal therapy. *N Engl J Med* 348(7):645-50.
57. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ (2000a) A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133(12):933-41.
58. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2000b) Postmenopausal hormones and recurrence of coronary events. *Circulation* 100 Suppl.:18.

59. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2001) Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 135(1):1-8.
60. Grodstein F, Stampfer MJ (1998) Estrogen for women varying risk of coronary disease. *Maturitas* 30:19-26.
61. Grundy SM (1997) Cholesterol and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 157:1177-84.
62. Haenggi W (2000) Klinische kardiovaskuläre Effekte der Hormonsubstitutionstherapie. *J Menopause* 7(1):7-11.
63. Haenszel W, Kurihara M (1968) Studies on japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among japanese in the United States. *J Natl. Cancer Institut* 40:43-68.
64. Han TS, Feskens EJ, Lean ME, Seidell JC (1998) Association of body composition with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15(2):129-35.
65. Hauner H, Ditschuneit HH, Pal SB, Moncayo R, Pfeiffer EF (1988) Fat distribution, endocrine and metabolic profile in obese women with and without hirsutism. *Metabolism* 37(3):281-6.
66. He J, Whelton PK (1999) Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 17 Suppl.2:S7-S13.
67. Hemminki E, McPherson K (1997) Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 317:149-53.
68. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK (1991) Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 151:75-8.
69. Herrington DM (2003) Hormone replacement therapy and heart disease. Replacing dogma with data. *Circulation* 107:2-4.

70. Herrington DM , Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GL, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D (2000) Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343(8):522-9.
71. Hodge AM, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KGMM, Zimmet PZ (1996) Incidence, increasing prevalence, and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:137-46.
72. Hokason JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risc* 3:213-9.
73. Hoogen PC van den, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 342:1-8.
74. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S (2001) Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 322:757-63.
75. Hu FB, Grodstein F (2002) Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 90(1A):26F-9F.
76. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (2000a) Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 343:530-7.
77. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC (2000b) Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 72:912-21.

78. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett W (1999) Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 70:1001-8.
79. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE (2001) The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 161:1717-23.
80. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280(7):605-18.
81. Humphrey LL, Chan BKS, Harold CS (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137:272-84.
82. Humphrey LL, Chan BKS, Harold CS (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137:272-84.
83. Jenkins DJA, Popovich DG, Kendall CWC, Vidgen E, Tariuq N, TPP Ransom, Wolever TMS, Vuksan V, Mehling CC, Boctor DL, Bolognesi C, Huang J, Patten R (1997) Effect of a diet high in vegetables, fruits, and nuts on serum lipids. *Metabolism* 46:530-7.
84. Jones PJH, Pappu AS, Hatcher L, Li ZC, Illingworth DR, Connor WE (1996) Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1222-8.
85. Kafonek SD (1994) Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. *Drugs* 47,Suppl. 2:16-24.

86. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E (2003) Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138(1):1-9.
87. Kaplan RC, Heckbert SR, Weiss NS, Wahl PW, Smith NL, Newton KM, Psaty BM (1998) Postmenopausal estrogens and risk of myocardia infarction in diabetic women. *Diabetes Care* 21:1117-21.
88. Karjalainen AH, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Heikkinen JE, Backstrom AC, Savolainen MJ, Kesaniemi YA (2004) Effects of estrogen replacement therapy on natriuretic peptides and blood pressure. *Maturitas* 47(3):201-8.
89. Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB (1991) Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 44(3):329-34.
90. Keil U (2000) Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol* 95 Suppl.1:I52-I58.
91. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, Connell JM, Petrie JR (2007) Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 66(1):27-34.
92. Key TJA, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML (1996) Dietary habits and mortality in 11000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. *Brit Med J* 313:775-9.
93. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH (1986) The diet and 15-year death rate in the Seven Countries study. *Am J Epidemiol* 124:903-15.

94. Kim CJ, Jang HC, Cho DH, Min YK (1994) Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 14:275-81.
95. Kuhl H (2003) Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der Hormonsubstitution. *J Menopause* 10(3):6-12 (Ausgabe für Österreich).
96. Kuhl H, Stevenson J (2006) The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits - an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 22(6):303-17.
97. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Solonen JT (2001) Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 154(2):497-504.
98. Law MR, Morris JK (1998) By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 52:549-56.
99. Leidenberger FA (1997) Nutzen-Risiko-Analyse einer Hormonsubstitution. *Gynäkologie* 30:314-25.
100. Lindberg UB, Crona N, Silberstolpe G, Björntorp P, Rebuffe-Scrive M (1990) Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res* 22:345-51.
101. Lobo RA (1991) Clinical review: effects of hormonal replacements on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 73(11):362-4.
102. Lobo RA (1995) Benefit and risk of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 173(3):982-90.
103. Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, Jovanovic Z, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Ottesen B (2003) Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *Brit Med J* 326:426-30.

104. MacKenzie TD, Bartechi CE, Schrier RW (1994) The human costs of tobacco use (second of two parts). *New Engl J Med* 330:975-80.
105. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349(6):523-34.
106. Manson JE, Martin KA (2001) Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 345:34-40.
107. Margolis KL, Bonds DE, RodaboughRJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV, for the Women's Health Initiative Investigators (2004) Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47:1175-87.
108. Marti B, Tomilehto J, Salomaa V, Kartovaara L, Korhonen HJ, Pietinen P (1991) Body fat distribution in the Finnish population: environmental determinants and predictive power for cardiovascular risk factor levels. *J Epidemiol Commun Health* 45:131-7.
109. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P (1996) Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 143:971-8.
110. Mayes JS, Watson GH (2004) Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 5(4):197-216.
111. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG (1991) Relationship of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337(8738):382-6.

112. Medau HJ (2002) Die Koronare Herzerkrankung der Frau - eine Einführung. In: Brachmann J, Medau HJ (Hrsg.) Die koronare Herzkrankheit der Frau. Steinkopff, Darmstadt, 1-6.
113. Mendelsohn E, Karas RH (1999) The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340(23):1801-11.
114. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A (1999) Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 15:507-15.
115. Mills PJ, Farag NH, Matthews S, Nelesen RA, Berry CC, Dimsdale JE (2003) Hormone replacement therapy does not affect 24-h ambulatory blood pressure in healthy non-smoking postmenopausal women. *Blood Press Monit* 8(2):57-61.
116. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa P (1999) Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:116-25.
117. Mosca L (2000) The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 160(15):2263-72.
118. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Paternak RC, Pinn VW, Schenck-Gustaffson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL, American Heart Association (2004) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 109:672-93.
119. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith SC, Taubert KA, Wenger NK (2001) Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Circulation* 104:499.

120. Mosca L, Manson J, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E (1997) Cardiovascular disease in women. *Circulation* 96:2468-82.
121. Mosca L, Scott M, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC, Winston M, Zinberg S (1999) Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 99(18):2480-4.
122. Mueck AO (2002) Hormonsubstitution zur Prävention des Herzinfarktes? *J Menopause* 9(2):7-18.
123. Mueck AO (2004a) HRT und kardiovaskuläres Risiko. *Frauenarzt* 3:231-5.
124. Mueck AO (2004b) Blutdruckkontrolle unter HRT - eine neue Option mit Drospirenon. *Frauenarzt* 11(5)Suppl.:2-7.
125. Mueck AO, Seeger H (2003) Hormontherapie und Hypertonie. *J Menopause* 10(4):19-27.
126. Mueck AO, Seeger H (2004) Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 49(3):189-203.
127. Mueck AO, Seeger H (2005) Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 3(1):45-54.
128. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M for the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators (1993) Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328(15):1069-75.
129. Ness AR, Powels JW (1997) Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 26:1-13.
130. Newton KM, LaCroix AZ, Heckbert SR, Abraham L, McCulloch D, Barlow W (2003) Estrogen therapy and the risk of cardiovascular events among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26(10):2810-6.

131. O'Donnell CJ, Kannel WB (1998) Cardiovascular risks of hypertension: lesson from observational studies. *J Hypertens* 16 Suppl. 6:S3-S7.
132. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913, *Diabetes* 34(10):1055-8.
133. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, Clarke R, Appleby P, Lyon V, Cederholm-Williams S, Marshall J, Sleight P for the International Studies for Infarct Survival (ISIS) Collaborators (1995) Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. *BMJ* 311:471-7.
134. Pines A (2001) The Nurses' Health Study: unresolved issues after 20-years follow-up. *Maturitas* 38:231-3.
135. Posthuma WFM, Westendorp RGJ, Vandenbroucke JP (1994) Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *Br Med J* 308:1268-9.
136. Rabe T, Geithövel F, Bock K, Deckner C, Mueck AO (2004) Hormonersatztherapie - Nutzen und Risiko. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1(2):77-81.
137. Richard E, Muhlen D von, Barrett-Connor E, Alcaraz J, Davis R, McCarthy JJ (2005) Modifications of the effects of estrogen therapy on HDL cholesterol levels by polymorphism of HDL-C receptor, SR-BI: the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis* 180(2):255-62.
138. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC (1996) Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 275:447-51.

139. Rosano GM, Simon T, Mercurio G, Sans S Schenck-Gustaffson K, Stevenson JC, Swahn E, Jaillon P (2001) Hormone replacement therapy: where we stand in Europe. *Eur Heart J* 22(6):439-41.
140. Rose KM (1998) Genetic and behavioral determinants of waist-to-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res* 6: 383-92.
141. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S (1990) Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 322:213-17.
142. Rosenson RS (1996) Beyond low-density lipoprotein cholesterol: a perspective on low high-density lipoprotein disorders and Lp(a) lipoprotein excess. *Arch Intern Med* 156:1278-84.
143. Rozenberg S, Felleman C, Ham H (2001) Opinion survey towards hormone replacement therapy in the prevention of coronary heart disease. *Maturitas* 38:273-7.
144. Ruschitzka F, Noll G, Lüscher TF (2000) Atherosklerose. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg.): *Die Innere Medizin*, Schattauer, Stuttgart New York, 409-18.
145. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (1996) The effects of pravastatin in coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335(14):1001-9.
146. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-9.
147. Scanu AM (1992) Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267(24):3326-9.
148. Schaefer EJ (2002) Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 75:191-212.

149. Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL (2001) Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 135(4):229-38.
150. Seidell JC, Cigolini M, Després JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A (1991) Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men: the European fat distribution study. *Atherosclerosis* 86(2-3):251-60.
151. Shekelle RB, Stamler J (1989) Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 1:1177-9.
152. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, Heiniluoma KM, Hogue MM, Morrison A, Doyle EM, Ukena T, Weale V, Baker S (1994) Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 14:1586-93.
153. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB (2000) Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 283:1845-52.
154. Simon JA, Hsia J, Caukey JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley S for the HERS Research Group (2001) Postmenopausal hormone therapy and the risk for Stroke. The Heart and estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 102:2228-32.
155. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1991) Postmenopausal Estrogen Therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 325:756-62.
156. Stein JH, Rosenson RS (1997) Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 157(11):1170-6.
157. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF (1993) Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 93:83-90.

158. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J, Kennedy BM (1999) Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis on the Dietary Approaches to Stop Hypertension (Dash) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 159:285-93.
159. The International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease (1998) Coronary heart disease: reducing the risk. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 8:205-71.
160. The Writing Group for the PEPI Trial (1995) Effects of estrogen or estrogen/progestin regime on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273:199-208.
161. Thunell L, Andersson B, Glassell M, Mattsson LA. The effect of continuous combined HRT on glucose homeostasis and plasma lipids (2006) A placebo-controlled study in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Maturitas* 53(4):430-8.
162. Tunstall-Pedro H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organisation MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90(1):583-612.
163. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D (2006) Serum Lipoprotein(a) Dynamics before/after Menopause and Long-term Effects of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein(a) Levels in Middle-aged and Older Japanese Women. *Horm Metab Res.* 38(9):581-6.
164. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D (2001) Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345(18):1291-7.
165. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Järvinen H (2000) Differential Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Endothelial Function in Postmenopausal Women. *Circulation* 102:2687-93.

166. Wald NJ, Law M, Watt HC, Wu T, Bailey A, Johnson AM, Craig WY, Ledua TB, Haddow JE (1994) Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 343:75-9.
167. Walsh BW, Schiff IM, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM (1991) Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 325(17):1196-1204.
168. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB (2001) Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 73(5):885-91.
169. Weikert C, Hoffmann K, Dierkes J, Zyriax BC, Klipstein-Grobusch K, Schulze MB, Jung R, Windler E, Boeing H (2005) A homocysteine metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations. *J Nutri.* 135(8):1981-8.
170. Wenger NK (1996) The high risk of CHD for women: understanding why prevention is crucial. *Medscape Womens Health* 1(11):6.
171. Werner RM, Pearson TA (1998) LDL-Cholesterol: a risk factor for coronary artery disease - from epidemiology to clinical trials. *Can J Cardiol* 14 Suppl B:3B-10B.
172. Wiesner G, Grimm J, Bittner E (1999) Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 61,Sonderheft 2:72-8.
173. Wildmeister W, Malter A, Krone W, Rudolf K, Schindler AE, Windler E (1999) Konsensusgespräch "Interdisziplinäre Betreuung von Patienten in der 2. Lebenshälfte zur Primärprevention kardiovaskulärer Erkrankungen". *Frauenarzt* 40:484-8.
174. Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrbe CD, Hales CN, Day (1999) Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *NEJ Clin Epidemiol* 52:329-35.

175. Windler E (1996) Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch Hormonsubstitution in der Postmenopause. Zentralbl Gynakol 118(4):184-93.
176. Windler E (1998) Messung der Serumlipoproteine. Internist 38:876.
177. Windler E (1999) Lipidtherapie in der Prävention und Behandlung koronarer Herzkrankheit, 2. Aufl., Clausen & Bosse, Leck, 74.
178. Windler E (2002) Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Prävention - Chance oder Risiko? J Menopause 9(1):7-15.
179. Windler E (2004a) Die Verantwortung des Frauenarztes in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Frauenarzt 45(10):944-9.
180. Windler E (2004b) Cardiovascular risks under hormone replacement therapy. Internist (Berl.) 45(7):826-34.
181. Windler E (2005) What is the consequence of an abnormal lipid profile in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome? Atherosclerosis Suppl 6(3):11-4.
182. Windler E, Beil FU, Greten H (2001) Lipidtherapie in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. Dtsch Ärzteblatt 98:A691-A696, B581-B586.
183. Windler E, Zyriax BC (2001) Life style changes for prevention of coronary heart disease. Herz 26(8):513-22.
184. Wolfram G (1996) Diätetik bei Stoffwechselkrankheiten. Akt Ernähr Med 21:277-83.
185. Wood D, Backer G de, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyoala K (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Summary of recommendations of the second joint task force of european and other societies on coronary prevention. J Hypertens 16(10):1407-14.

186. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-33.
187. Zyriax BC, Boeing H, Windler E (2005) Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women – The CORA Study: a population-based case-control study. *EJCN* 59(10):1201-7.
188. Zyriax BC, Windler E (2000) Dietary fat in the prevention of cardiovascular disease. *Europ J Lipid Sci Technol* 102:355-65.

7 Danksagung

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Eberhard Windler, für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit. Geduldig hat er mich jederzeit mit Rat und Tat unterstützt.

Außerdem danke ich Frau Dr. Birgit Zyriax, die durch ihre Vorarbeit meine weiteren Auswertung möglich gemacht hat.

Den Mitarbeitern des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrügge unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Boeing möchte ich an dieser Stelle ebenfalls herzlich für die Hilfe und kritische Hinterfragung im Rahmen der statistischen Auswertungen danken. Gesondert zu nennen sind an dieser Stelle Frau Ellen Kohlsdorf und Herr Wolfgang Bernigau.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit in allen Situationen unterstützt haben.

Danke Jan Häger, der durch seine stetige Motivation und Unterstützung zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen hat.

Allen Teilnehmerinnen der CORA-Studie danke ich für ihre Bereitschaft, an den umfangreichen Untersuchungen und Interviews teilzunehmen, ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Britta Eidenmüller
Geburtsdatum	18.04.1977
Geburtsort	Hamburg

Schullaufbahn

1983 bis 1987	Grundschule, „Schule Kamminer Straße“
1987 bis 1996	Carl-von-Ossietzky-Gymnasium
1996	Abitur

Universitäre Ausbildung

Okt. 1996 bis Dez. 2003	Medizinstudium an der Universität Hamburg
12.03.1999	Ärztliche Vorprüfung
23.03.2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.09.2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
28.10.2002 bis 16.02.2003	1. PJ-Tertial auf der chirurgischen Abteilung des AK Eilbek
17.02. bis 08.06.2003	2. PJ-Tertial auf der I. Abteilung für Innere Medizin des AK Barmbek
09.06. bis 28.09.2003	3. PJ-Tertial auf der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Ev. Amalie-Sieveking-Krankenhauses
16.12.2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Abschluss des Medizinstudiums mit der Note „gut“

Beruflicher Werdegang

01.01.2004 bis 31.08.2004	Ärztin im Praktikum beim LBK Hamburg (Klinikum Nord, Betriebsteil Heidberg, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe)
Seit dem 01.02.2005	Assistenzärztin in der Medizinisch-Geriatriischen Klinik des Albertinen-Krankenhauses, Hamburg

9 Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Hamburg, 03.04.2007

.....
(Britta Eidenmüller)