

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Deskriptive und komparative Analyse der reproduktiven  
Daten der Frauen innerhalb der beiden deutschen EPIC-  
Kohorten Potsdam und Heidelberg**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Alexandra Wallau  
aus Bad Kreuznach

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. N. Willich  
2. PD Dr. H. Boeing  
3. Prof. Dr. U. Maschewsky-Schneider

Datum der Promotion: 9. September 2003

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>7</b>
2.1	BEEINFLUSSUNG DES ERKRANKUNGSRSIKOS VON FRAUEN DURCH REPRODUKTIVE FAKTOREN .....	8
2.1.1	<i>Menstruationsfaktoren .....</i>	8
2.1.2	<i>Generative Faktoren .....</i>	9
2.1.3	<i>Exogene Hormone .....</i>	10
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>13</b>
3.1	EPIC-DEUTSCHLAND.....	14
3.1.1	<i>Rekrutierung.....</i>	14
3.1.2	<i>Selektionsfaktoren.....</i>	15
3.1.3	<i>Erhebung der reproduktiven Faktoren.....</i>	16
3.1.4	<i>Sonstige Variablen.....</i>	22
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>23</b>
4.1	ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA DER BEIDEN KOHORTEN.....	23
4.2	MENSTRUATIONSFAKTOREN.....	29
4.2.1	<i>Kohorten insgesamt .....</i>	29
4.2.2	<i>Alterskategorieabhängige Darstellungen.....</i>	32
4.2.3	<i>Ausbildungsabhängige Darstellung .....</i>	35
4.3	GENERATIVE FAKTOREN.....	37
4.3.1	<i>Kohorten insgesamt .....</i>	37
4.3.2	<i>Alterskategorieabhängige Darstellungen.....</i>	39
4.3.3	<i>Ausbildungsabhängige Darstellungen .....</i>	44
4.3.4	<i>Kalenderjahrabhängige Darstellung .....</i>	49
4.4	HORMONEINNAHME.....	52
4.4.1	<i>Kohorten insgesamt .....</i>	52
4.4.2	<i>Alterskategorieabhängige Darstellungen der Daten zur Pilleneinnahme .....</i>	54
4.4.3	<i>Ausbildungsabhängige Darstellungen der Daten zur Pilleneinnahme.....</i>	58
4.4.4	<i>Einnahmedauer der Hormonersatzpräparate.....</i>	61
4.4.5	<i>Alterskategorieabhängige Darstellungen der Daten zur Hormoneinnahme .....</i>	64
4.4.6	<i>Ausbildungsabhängige Darstellungen der Daten zur Hormoneinnahme .....</i>	67

<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>70</b>
5.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	71
5.1.1	<i>Menstruationsfaktoren</i> .....	71
5.1.2	<i>Generative Faktoren</i> .....	73
5.1.3	<i>Hormoneinnahme</i> .....	76
<b>6</b>	<b>SCHLUßFOLGERUNG.....</b>	<b>81</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>82</b>
	<b>ANHANG.....</b>	<b>92</b>

# 1 Einleitung

Die Reproduktions- und Menstruationsgeschichte sowie die Einnahme von Sexualhormonen (orale Kontrazeptiva ebenso wie Hormonersatzpräparate) von Frauen stehen in engem Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko für Krebs und verschiedene andere chronische Erkrankungen.

Unter den malignen Erkrankungen wird in der Literatur vor allem der Einfluß der oben genannten Faktoren auf die Entstehung von Mamma-, Ovarial- und Uteruskarzinomen, sowie seit einigen Jahren auch auf kolorektale Karzinome diskutiert. Unter den übrigen chronischen Erkrankungen wird hauptsächlich der Einfluß auf die Entstehung von kardiovaskulären Krankheiten und Schlaganfällen untersucht. Ein weiterer Zusammenhang besteht möglicherweise mit der Ätiologie des Morbus Alzheimer.

Nach Ablauf vieler langjähriger Studien können eine frühe Menarche, eine späte Menopause, ein höheres Alter bei der ersten Geburt (>30) und Kinderlosigkeit heute als etablierte Risikofaktoren für Mammakarzinome gelten. Aber auch der mögliche risikoerhöhende Einfluß von weiteren Geburten in höherem Alter, einer großen Anzahl von Kindern, der Einnahme von Hormonersatzpräparaten, und möglicherweise auch von oralen Kontrazeptiva auf die Entstehung von Mammakarzinomen wird vielfach diskutiert. Hingegen werden orale Kontrazeptiva bei Entartungen des Uterus und der Ovarien als protektiver Faktor gewertet.

Hinsichtlich der Hormonersatztherapie (HRT) ist die Datenlage vielschichtig und zum Teil sehr kontrovers. Die Reduzierung des Erkrankungsrisikos für Osteoporose durch HRT gilt in weiten Teilen als gesichert. Der vermutete protektive Einfluß der HRT auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen scheint sich nach jüngsten Studienergebnissen nicht zu bestätigen. Dagegen gilt im Hinblick auf die Entstehung von Kolonkarzinomen und M.Alzheimer ein protektiver Einfluß der HRT weiterhin als möglich.

Andererseits kann es, abhängig von der Art der HRT, möglicherweise zu einer Erhöhung des Risikos für Uteruskarzinome und Brustkrebs kommen.

Die Kenntnis der reproduktiven Vergangenheit, der Menstruationsgeschichte und der Hormoneinnahme einer Frau ist daher für die Abschätzung der Effekte weiterer Einflußfaktoren auf die Entstehung der oben genannten Krebsarten und anderen chronischen Erkrankungen unerlässlich.

Seit 1992 wird im Rahmen des Programms „Europa gegen den Krebs“ eine europaweite prospektive Kohortenstudie durchgeführt, die „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“, kurz EPIC.

Die Studie wurde von einer Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC), dem Krebsforschungszentrum der Weltgesundheitsorganisation (WHO), initiiert. Die beiden deutschen Teilbeiträge werden in Potsdam und Heidelberg durchgeführt, mit ca. 27.500 bzw. 25.500 Personen. Ziel ist die Erkennung von Zusammenhängen zwischen Ernährung und Krebserkrankungen und anderen chronischen Krankheiten.

Voraussetzung für die Erfüllung dieses Zieles ist die Kenntnis und Berücksichtigung anderer, sowohl etablierter als auch vermuteter Risikofaktoren auf die Entstehung dieser Krankheiten und damit unter anderem die Berücksichtigung der Reproduktionsgeschichte.

Ziel dieser Arbeit ist es, vor dem Hintergrund der zu erwartenden Unterschiede zwischen den beiden deutschen Kohorten die reproduktiven Daten aus Potsdam und Heidelberg zu beschreiben, die Unterschiede darzustellen und auf ihre Alters- und Ausbildungsabhängigkeit hin zu untersuchen. Im Einzelnen sollen die Faktoren Alter bei Menarche, Alter bei Eintritt in die Menopause, Anzahl an Kindern, Alter bei Geburt, Dauer des Stillens, Einnahme oraler Kontrazeptiva und Einnahme von Hormonersatzpräparaten in beiden Kohorten beschrieben und in Abhängigkeit vom Geburtsjahr der Frauen, vom Kalenderjahr und vom Ausbildungsniveau untersucht werden. Anschließend sollen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen dargestellt werden und auf mögliche, daraus resultierende Probleme für spätere Analysen zum Zusammenhang von Ernährungsfaktoren und Krebserkrankungen eingegangen werden.

In die vorliegende Untersuchung einbezogen sind 16.630 Frauen im Alter von 35 bis 70 Jahren innerhalb der Potsdamer Kohorte und 13.615 Frauen im Alter von 35 bis 65 Jahren innerhalb der Heidelberger Kohorte. Die zur Verfügung stehenden Variablen umfassen Daten zur Menstruationsgeschichte (Menarche, Menopause, Zykluslänge), Daten zur Anzahl und zum Alter bei vollendeten und nicht vollendeten Schwangerschaften, Daten zur Stillpraxis und Informationen zum Alter bei Beginn und Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie von Hormonersatzpräparaten. Zusätzlich liegen Daten zum Ausbildungsniveau, zur Erwerbstätigkeit, zum Body Mass Index (Körpergewicht/Größe in Metern zum Quadrat) sowie zur Lebens- und Gesundheitszufriedenheit vor.

Die Auswertung der Daten wurde anhand der Methoden der deskriptiven Statistik und der Durchführung von Signifikanztests und Korrelationsanalysen durchgeführt.

## 2 Literaturübersicht

Die *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, kurz EPIC, wurde initiiert, um die Zusammenhänge zwischen Ernährung und chronischen Erkrankungen zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf Krebserkrankungen liegt Boeing et al. (1999). Unter den Krebserkrankungen stehen diejenigen im Vordergrund, die in Europa bzw. in Deutschland durch ihre hohe Prävalenz und Inzidenz von besonderem Interesse sind.

Die häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen in Deutschland sind in absteigender Reihenfolge Mammakarzinome, kolorektale und Bronchialkarzinome.

Ernährungsbedingte Risikofaktoren für die genannten Erkrankungen zu untersuchen, ist nur unter Berücksichtigung bereits bekannter oder auch vermuteter anderer Risikofaktoren möglich Hunter et al. (1997). Unter diesen stehen bei Frauen die reproduktiven Faktoren an erster Stelle. Das Spektrum der Krankheiten, für die einzelne oder mehrere reproduktive Faktoren als Risikofaktoren gelten oder als solche diskutiert werden, umfaßt neben degenerativen Krankheitsbildern wie Osteoporose und M. Alzheimer vor allen Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen – die beiden häufigsten Todesursachen bei Frauen in den Industrieländern Cummings und Melton (2002, Miller und Rosenfield (1996, Morabia und Costanza (2000, Osei-Hyiaman et al. (1998, Tavani et al. (1997).

Diese Tatsache alleine macht die Relevanz der reproduktiven Faktoren bereits deutlich. In erster Linie unterstreicht aber das Ausmaß der Risikobeeinflussung die entscheidende Rolle, die die reproduktiven Faktoren für die Gesundheit von Frauen spielen. Im Einzelnen sind dabei folgende Faktoren von Bedeutung:

1. Menstruationsfaktoren:
  - Alter bei Menarche
  - Dauer bis zu einem regelmäßigen Zyklus
  - Alter bei Eintritt in die Menopause
  - Abstand zwischen Menarche und erster Geburt
2. Generative Faktoren:
  - Anzahl von Kindern
  - Alter bei Geburt der Kinder
  - Dauer des Stillens
3. Exogene Hormone
  - Alter bei Beginn der Pilleneinnahme
  - Dauer der Pilleneinnahme
  - Alter bei Beginn der HRT-Einnahme
  - Dauer der HRT-Einnahme

Im Folgenden wird eine Übersicht über die Literatur zu der Bedeutung der einzelnen Faktoren gegeben, die zeigt, daß die Untersuchung und Berücksichtigung der reproduktiven Faktoren Voraussetzung zur Erfüllung der Ziele der EPIC-Studie ist.

## **2.1 Beeinflussung des Erkrankungsrisikos von Frauen durch reproduktive Faktoren**

### *2.1.1 Menstruationsfaktoren*

Die lebenslange Östrogen-Exposition spielt bei der Entstehung von Mammakarzinomen und anderen chronischen Krankheiten wie Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Da Menarche und Menopause den Anfangs- bzw. Endpunkt der endogenen Östrogenproduktion markieren, ist ihre Berücksichtigung bei Studien zu diesen Erkrankungen unabdingbar Harlow und Ephross (1995). In der Literatur ist überzeugend belegt, daß das Risiko für Brustkrebs mit steigendem Alter bei Menarche sinkt Kelsey et al. (1993, Kvale (1992, Morabia und Costanza (2000). Entsprechendes gilt für einen frühen Eintritt in die Menopause, womit ein niedriges Alter bei Menarche und ein hohes Alter bei Menopause als etablierte Risikofaktoren für Mammakarzinome gelten Clavel-Chapelon (2002, Kelsey (1993, Morabia et al. (1996). In den letzten Jahren wird neben einer frühen Menarche und einer späten ersten Geburt (s.u.) zunehmend auch der Abstand zwischen diesen beiden Ereignissen als unabhängiger Risikofaktor für Brustkrebs beschrieben.

Einige Autoren haben sich auch mit dem zeitlichen Abstand zwischen Menarche und Beginn eines regelmäßigen Zyklus, mit der Länge des Zyklus und mit Zyklusstörungen (Amenorrhö-Episoden) beschäftigt Butler et al. (2000, Rockhill et al. (1998, Titus-Ernstoff et al. (1998). Die entsprechenden Daten sind allerdings sehr heterogen, weswegen diese Faktoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als etablierte Risikofaktoren gelten können. Am ehesten lassen die Daten die Vermutung zu, daß ein verzögerter Beginn eines regelmäßigen Zyklus einen protektiven Einfluß auf die Entstehen von Brustkrebs haben könnte Butler et al. (2000).

Während ein früher Eintritt in die Menopause das Risiko für ein Mammakarzinom senkt, wird auf der anderen Seite in der Literatur häufig ein Ansteigen des Risikos für Frauen, an Osteoporose oder kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken, mit Eintritt in die Menopause beschrieben Guthrie et al. (2000, Lock und Kaufert (2001, Sowers und La Pietra (1995). Auf Grund dieser Tatsache gehen die meisten Autoren von einem protektiven Einfluß der endogenen Östrogene auf die Entstehung dieser Krankheiten aus.



### 2.1.2 Generative Faktoren

Im Gegensatz zu den Menstruationsfaktoren, die vorwiegend biologisch determiniert sind, überwiegen bei den generativen Faktoren die sozialen und kulturellen Einflüsse. Aus diesem Grund sind bei dem vorliegenden Vergleich zwischen Potsdam und Heidelberg besonders in diesem Bereich deutliche Unterschiede zu erwarten.

Die Tatsache, ob Frauen Kinder bekommen oder nicht, wird seit langem als eine der entscheidenden Einflußgrößen auf ihr Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, angesehen. So fanden beispielsweise Ewertz et al. in einer Metaanalyse von acht skandinavischen Studien Ewertz et al. (1990) ein um 30% erhöhtes Risiko bei Frauen, die keine Kinder hatten (Nullipara), verglichen mit Frauen, die Kindern bekommen hatten, vor.

Daneben spielen aber auch die Anzahl an Geburten und das jeweilige Alter bei Geburt eine ähnlich entscheidende Rolle. Mehrfach ist in der Literatur beschrieben, daß mit zunehmender Anzahl an Geburten auch das Brustkrebsrisiko sinkt Hinkula et al. (2001, Layde et al. (1989). Im Bezug auf das Alter bei Geburt wird von den meisten Autoren betont, daß hierbei vor allem das Alter bei der ersten Geburt Ewertz et al. (1990, Lambe et al. (1996, Layde et al. (1989) von entscheidender Bedeutung ist, während andere Albrektsen et al. (1994) eine deutlichere Risikobeeinflussung durch das Alter bei der letzten Geburt fanden. So beschrieben Ewertz et al. bei Frauen mit einem Alter von 35 Jahren bei der ersten Geburt ein um 40 % höheres Brustkrebsrisiko als bei Frauen, die ihr erstes Kind vor dem 20. Lebensjahr bekommen haben, während Albrektsen et al. eine stärkere Assoziation zwischen dem Alter bei der letzten Geburt und dem Brustkrebsrisiko als mit dem Alter bei der ersten Geburt feststellten.

Wohlfahrt et al. Wohlfahrt und Melbye (2001) schließlich beobachteten eine Risikoreduktion mit jeder Geburt vor dem 30. Lebensjahr (bei nur einem Kind vor dem 25. Lebensjahr) und schlossen daraus, daß nicht das Alter bei einer bestimmten Geburt, sondern vielmehr frühe reproduktive Jahre insgesamt die entscheidende Rolle spielen.

Die Bedeutung der beiden Faktoren „Alter bei Geburt“ und „Anzahl an Geburten“ gegeneinander abzuwägen ist aufgrund der unterschiedlichen Zahlen kaum möglich und auch von fraglicher Relevanz, auch wenn Hinkula et al. Hinkula et al. (2001) bei Frauen mit mehr als fünf Kindern, aber mit einem Alter bei der ersten Geburt von über 30 Jahren immer noch ein niedrigeres Risiko beobachtet als beim Populationsdurchschnitt, was für ein Überwiegen der Bedeutung der Anzahl an Geburten sprechen würde.

Eng im Zusammenhang mit den Geburten der Frauen steht ihre jeweilige Stillpraxis. Ob und wenn ja, wie sehr, die Stillpraxis das Brustkrebsrisiko von Frauen beeinflusst, ist allerdings bis heute nicht überzeugend belegt. Neben Studien, die entweder keinen oder keinen statistisch signifikanten protektiven Effekt durch Stillen zeigen konnten Negri et al. (1996, Newcomb et al. (1994), fanden z.B. Bernier et al. in einer Metaanalyse von 23 Fall-Kontroll-Studien eine geringe aber signifikante Risikominderung bei Frauen, die jemals gestillt haben, verglichen mit Frauen, die niemals gestillt haben Bernier et al. (2000, Tryggvadottir et al. (2001).

### 2.1.3 Exogene Hormone

#### Orale Kontrazeptiva

Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos für chronische Krankheiten wird im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva seit langem eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos diskutiert. 1996 wurde von der *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* eine Reanalyse der individuellen Daten aus 54 epidemiologische Studien, was laut Angaben der Autoren etwa 90% der verfügbaren epidemiologischen Information entsprach, veröffentlicht Cancer (1996). Die beiden wesentlichen Ergebnisse dieser Analyse waren erstens eine Risikoerhöhung während der Pilleneinnahme (Relatives Risiko: 1,24) bis 10 Jahre nach Absetzen der Pille, und zweitens keine signifikante Risikoerhöhung 10 oder mehr Jahre nach Beendigung der Pilleneinnahme. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva gehört demnach auch zu den zu berücksichtigenden Faktoren bei Studien, deren Ziele die Beeinflussung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken, umfassen.

#### Hormonersatztherapie

Die Hormonersatztherapie (HRT) wird in den letzten Jahren zunehmend kontrovers diskutiert. Die Krankheiten, für die ein risikomindernder Einfluß der HRT für möglich oder wahrscheinlich gehalten wird, umfassen Osteoporose, Kolonkarzinome, kardiovaskuläre Erkrankungen und den M. Alzheimer. Als risikosteigernd gilt die HRT dagegen im Bezug auf Mammakarzinome. Der wohl unstrittigste Effekt der HRT ist eine Verringerung des mit Beginn der Menopause einsetzenden Verlustes an Knochensubstanz Speroff et al. (1996, von Werder (1997). Laut Burkman et al. Burkman et al. (2001) sind wenigstens 75% dieses Verlustes auf einen Östrogenmangel zurückzuführen. Der größte Nutzen in diesem Zusammenhang konnte im Hinblick auf die Verhinderung von Hüftfrakturen gezeigt werden.

Auch wenn der genaue Mechanismus bisher unbekannt ist, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß die Einnahme von HRT das Risiko für kolorektale Karzinome, welches die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen ist, senkt (Grodstein et al. (1999)). Die Ergebnisse sind in diesem Bereich allerdings nicht konsistent. In einem Übersichtsartikel beschrieben Carolyn et al. Crandall (1999) 35 Studien zu diesem Thema, von denen 23 auf einen protektiven Effekt der HRT deuteten, weitere 11 dagegen keinen Effekt zeigen konnten, und eine einen risikosteigernden Effekt fand. Gleichzeitig weisen die Autoren auf methodische Limitationen dieser Studien hin und empfehlen weitere prospektive Untersuchungen, um den protektiven Einfluß der HRT zu bestätigen. Burkman et al. (2001) kommen zu dem Schluß, daß die Minderung des Risikos, an kolorektalen Karzinomen zu erkranken, einen weiteren wichtigen Nutzen der HRT darstellt.

In den letzten Jahren gelang es in mehreren Studien, einen protektiven Effekt der HRT auf die Entstehung des M. Alzheimer zu zeigen (Baldereschi et al. (1998), Ettinger (1998), Miller et al. (2001), Polo-Kantola und Erkkola (2001)), doch auch auf diesem Gebiet gibt es teilweise sich widersprechende Ergebnisse. Burkman et al. (2001) sahen es als erwiesen an, daß die Inzidenz der M. Alzheimer unter HRT niedriger ist, als ohne diese Therapie, während die Studien von Mulnard et al. (2000) davon ausgehen, daß HRT bei bereits am M. Alzheimer erkrankten Frauen keine Therapieoption darstellt.

Die kontroversesten Diskussionen in den letzten Jahren zum Thema HRT hat sicher die Frage aufgeworfen, ob HRT die Zahl der kardiovaskulären Erkrankungen, also der häufigsten Todesursache, verringern kann. Von 1985 bis 1995 wurde eine ganze Reihe von Studien veröffentlicht, die ganz erhebliche Risikoreduktionen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (teilweise von bis zu 50%) unter HRT beschreiben (Burkman et al. (2001), Johnson und Sweeney (2000), Mosca (2000)). Diese Studien wurden von Posthuma et al. (1997), Posthuma et al. (1994), Rodstrom et al. (1999) und anderen kritisiert, die die Ergebnisse durch das ohnehin deutlich niedrigere Risikoprofil der Frauen, die HRT einnehmen, verfälscht sahen (*healthy cohort effect*), was laut Grodstein (1996) aber nicht ausreicht, die Ergebnisse zu erklären. Daraufhin konnte in zwei randomisierten, kontrollierten Studien kein positiver Effekt der HRT auf die Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden (Herrington et al. (2000), Hulley et al. (1998), Nair und Herrington (2000), Rosano und Fini (2002)). Schließlich wurde im Juli 2002 eine der größten Studien zu diesem Thema, die im Rahmen des US-amerikanischen *Women's Health Initiative*-Programmes durchgeführt wurde, wegen einer nicht tragbaren Nutzen-Risiko-Relation abgebrochen (Fletcher und Colditz (2002)). Zwar erkrankten die Frauen unter HRT weniger häufig an Kolonkarzinomen und

Endometriuskarzinomen, doch dies wog nach Ansicht der Wissenschaftler nicht das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Fällen von Mammakarzinomen auf. Damit wurde in dieser Studie auch, der schon früher beschriebene, Anstieg des Brustkrebsrisikos durch HRT bestätigt (Cancer (1997)).

Der Abbruch dieser Studie bestätigt in weiten Teilen die Kritik, die von Meyer Meyer (2001) am entschiedensten hervorgebracht wurde. Die Autorin sieht in der pathologisierenden Betrachtung der Menopause als einen Östrogenmangelzustand den Grund für einen von vielen Wissenschaftlern und Klinikern an den Tag gelegten Enthusiasmus bezüglich der HRT, der durch keinerlei Evidenz zu erklären sei. Diese pathologisierende Betrachtungsweise hat ihrer Meinung nach dazu geführt, daß Empfehlungen für einen breiten Einsatz der HRT ausgesprochen wurden, ohne daß deren Nutzen überzeugend belegt werden konnte, wie es vor dem Einsatz von anderen Medikamenten grundsätzlich verlangt wird

Dies führt vorerst zu dem Schluß, daß für eine andere Indikation als zur Linderung von Wechseljahrsbeschwerden keine generelle Empfehlung für HRT gegeben werden kann.

Trotz der beschriebenen Schwierigkeiten, Nutzen und Risiko der HRT genau zu aufzuzeigen, steht außer Frage, daß die Gabe von Hormonen die Gesundheit von Frauen beeinflußt. Deswegen ist die Kenntnis, ob eine Frau Hormone einnimmt oder nicht, in Studien zu anderen Risikofaktoren für chronische Krankheiten unbedingt erforderlich.

### **3 Material und Methoden**

Die EPIC-Studie wurde ursprünglich im Rahmen des EU-Programms „Europa gegen den Krebs“ initiiert, um Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und Krebserkrankungen zu untersuchen Boeing et al. (1999). Dieses Ziel wurde im Folgenden auf chronische Erkrankungen im Allgemeinen ausgeweitet. Unter den chronischen Erkrankungen stehen diejenigen im Vordergrund, die auch in der europäischen bzw. deutschen Bevölkerung von größter Relevanz sind. Dies sind hinsichtlich der Inzidenz in Deutschland Diabetes und Hypertonus, hinsichtlich der Mortalität dagegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Karzinome. Unter Koordination der *International Agency for Research on Cancer* in Lyon, Frankreich, beteiligten sich mehr als 20 Arbeitsgruppen aus neun verschiedenen europäischen Ländern an der EPIC-Studie. Sie ist mit ca. 475.000 Studienteilnehmern und eines geplanten Follow-Up-Zeitraumes von 10-15 Jahren zur Zeit eine der größten prospektiven Kohortenstudien.

1990 wurde von allen an der EPIC-Studie teilnehmenden Arbeitsgruppen ein internationales Studienprotokoll festgelegt, welches folgende Punkte einschloß: Altersspanne für männliche Studienteilnehmer von 40 bis 64 Jahren und für weibliche von 35 bis 64 Jahren; grundlegende Fragen zu den nicht ernährungsbezogenen Lebensstilaspekten; standardisierte anthropometrische Messungen, Sammlung und Lagerung biologischer Materialien und die Anwendung eines *Food Frequency Questionnaire (FFQ)* zur Erhebung der ernährungsbezogenen Daten. Alle Gruppen wurden aufgefordert, dieses Design innerhalb ihrer nationalen Situationen anzuwenden und einen lokalen FFQ zu entwickeln und zu validieren. Mit dieser Strategie war eine optimale Anpassung der FFQ's an die jeweiligen lokalen Erfordernisse möglich, aber gleichzeitig konnte so eine standardisierte Durchführung der EPIC-Studie in allen Zentren garantiert werden. Zusätzlich zum Kern-Protokoll stand es jedem Zentrum frei, das Studienprotokoll durch Einschluß weiterer Fragen zu erweitern Boeing et al. (1999).

Die im internationalen Studienprotokoll festgelegten Verfahrensweisen wurden während der Rekrutierungsphase (1992-1998) bei über 475.000 Teilnehmern angewendet. Auf nationaler Ebene schlossen die jeweiligen Kohorten zwischen 30.000 und 80.000 Personen ein. Die beiden deutschen Kohorten bestehen zusammen aus ca. 53.000 Teilnehmern. Tabelle A zeigt die genaue Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Ländern.

**Tabelle A:** Rekrutierungszeitraum und Anzahl der Teilnehmer der EPIC-Studien innerhalb der einzelnen Länder

<b>Land</b>	<b>Beginn der Rekrutierung</b>	<b>Ende der Rekrutierung</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer</b>
Spanien	1992	1996	41.550
Frankreich	1992	1993	72.000
Italien	1993	1998	43.800
Niederlande	1993	1998	40.660
Großbritannien	1993	1998	76.000
Deutschland	1994	1998	53.000
Griechenland	1994	1998	32.500
Schweden	1991	1996	57.900
Dänemark	1994	1997	57.200
<b>Gesamt</b>			<b>474.610</b>

### **3.1 EPIC-Deutschland**

Da das Potential prospektiver Studien nicht auf einzelne Krankheitsendpunkte beschränkt ist, entschied man sich in Deutschland, nicht ausschließlich die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebs zu untersuchen, sondern die Forschungsziele auf Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Ernährung und chronischen Erkrankungen im Allgemeinen zu erweitern. Die deutschen Studienzentren sind die Abteilung Epidemiologie am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und die Abteilung Epidemiologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam.

#### *3.1.1 Rekrutierung*

Die Grundgesamtheit, aus der die beiden deutschen Kohorten rekrutiert wurden, waren in beiden Fällen die allgemeine Bevölkerung der geographischen Region, in der die Institute liegen.

Da das Rekrutierungsziel bei 30.000 Personen lag und sowohl Heidelberg als auch Potsdam nur etwa 140.000 Einwohner haben, wurde die Rekrutierung von Anfang an auch in den die beiden Städte umgebenden Gemeinden durchgeführt Boeing et al. (1999).

In beiden Studienzentren wurden in regelmäßigen Abständen Zufallsstichproben von Personen, die den Alterskriterien entsprachen, von den entsprechenden Einwohnermeldeämtern gezogen. Diesen Personen wurde ein persönlicher Brief zugeschickt, der neben einem Anschreiben, in dem ein Untersuchungstermin vorgeschlagen wurde, ein Informationsblatt zur Studie, ein

Antwortformular, einen Freiumschatz und in Potsdam zusätzlich Kopien von Zeitungsartikeln über die Studien enthielt. Die Briefe wurden in Potsdam fünf Wochen und in Heidelberg 30 Tage vor dem vorgeschlagenen Untersuchungstermin verschickt. Im weiteren Verlauf wurde in Potsdam allen Personen, die nicht innerhalb von zwei Wochen auf den ersten Brief geantwortet hatten, ein zweiter Brief zugesandt. In Heidelberg wurden diese Personen telephonisch erinnert. Das Antwortformular bot die Möglichkeit, sich mit dem vorgeschlagenen Termin einverstanden zu erklären oder ihn zu ändern. Personen, die sich zu einer Untersuchung bereit erklärten, wurden zehn Tage vor dem entsprechenden Termin der FFQ und der Fragebogen zu Lebensstilaspekten zugeschickt, außerdem ein Schreiben, daß als Fahrschein für öffentliche Verkehrsmittel gültig war.

Die beiden Fragebögen wurden von den Teilnehmern zu Hause ausgefllt und ins Studienzentrum mitgebracht, wo sie mit Hilfe eines Computerprogramms auf Vollständigkeit hin überprüft wurden. In den Studienzentren wurden die Personen einem computergestützten Interview und anthropometrischen Messungen unterzogen.

Die Teilnehmerraten, angegeben als prozentualer Anteil der eingeladenen Personen, unterschieden sich in den beiden Zentren deutlich. In Potsdam lag die Rate bei durchschnittlich 22,7% mit geschlechts- und gemeindespezifische Schwankungen zwischen 11 und 28%. In Heidelberg dagegen war die Rate mit einem Durchschnitt von 38,3% und Schwankungen zwischen 29 und 44% abhängig vom Geschlecht bzw. der Gemeinde deutlich über der in Potsdam beobachteten Beteiligung Boeing et al. (1999).

Im Verlauf der Studie, die auf 15 Jahre angelegt ist, soll jeder Teilnehmer alle zwei Jahre einen neuen Fragebogen erhalten, mit dem Änderungen im Ernährungsverhalten und neu aufgetretene Erkrankungen erhoben werden sollen.

### *3.1.2 Selektionsfaktoren*

Um feststellen zu können, welche Selektionsfaktoren für die Rekrutierung der beiden deutschen EPIC-Kohorten von Bedeutung waren, wurden die in den beiden Kohorten erhobenen Daten mit repräsentativen Daten aus dem nationalen Gesundheitssurvey verglichen Boeing et al. (1999). Dabei wurden die Heidelberger Daten mit den Daten für Baden-Württemberg und die Potsdamer Daten mit den entsprechenden Daten aus den fünf neuen Bundesländern verglichen. Entnommen wurden diese Informationen dem Bundes-Gesundheitssurvey 1990/1991, der eine repräsentative Querschnittsstudie darstellt.

Bei diesem Vergleich zeigten sich einige klare Unterschiede zwischen den EPIC-Kohorten und den Vergleichspopulationen. So finden sich zum Beispiel unter den Frauen in beiden Kohorten deutlich weniger Adipöse (BMI>30) (Potsdam: 14,1 zu 22,9 und Heidelberg: 11,2 zu 16,4), während auf der anderen Seite der Anteil der Frauen mit Hochschulreife unter den Studienteilnehmerinnen erheblich größer ist als in der Referenzbevölkerung (Potsdam: 24,7 zu 10,2 und Heidelberg: 27,2 zu 3,7). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß weder die Potsdamer noch die Heidelberger Kohorte repräsentativ für ihre Region sind, auch wenn sich viele Unterschiede zwischen den beiden Regionen, die im Bundes-Gesundheitssurvey beobachtet wurden, auch zwischen den beiden Studienkohorten zeigen lassen. Die Frage nach der Repräsentativität der Studienpopulation ist bei prospektiven Kohortenstudien allerdings auch von nachrangiger Bedeutung. Da die Risikoanalyse durch interne Vergleiche zwischen Expositionsgruppen das relative Risiko bestimmt, spielt es keine Rolle, ob sich das absolute Risiko der Studienpopulation von dem der zugrundeliegenden Gesamtbevölkerung unterscheidet. Eine der bekanntesten prospektiven Kohortenstudien, die *Nurses Health Study*, benutzt nur eine einzelne Berufsgruppe als Studienpopulation. Das Wichtige bei einer solche Studie ist vielmehr, von möglichst vielen Teilnehmern über die gesamte Dauer der Studie vollständige Daten über aufgetretene Krankheiten und Änderungen der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten zu bekommen. In dieser Hinsicht kann eine selektive Studienpopulation für eine prospektive Studie sogar von Vorteil sein, wenn man davon ausgeht, daß es sich bei den Teilnehmern um besonders motivierte Personen handelt, die mit größerer Wahrscheinlichkeit über den gesamten Untersuchungszeitraum an der Studie teilnehmen werden.

### 3.1.3 Erhebung der reproduktiven Faktoren

Die reproduktiven Daten wurden mit Hilfe zweier Studieninstrumente erhoben. Der Fragebogen zu Lebensstilaspekten, der den Studienteilnehmern vor der Untersuchung im Studienzentrum zugeschickt wurde, enthielt einen frauenspezifischen Teil, in dem von den Frauen Fragen zu Regelblutung, Schwangerschaften, Kontrazeption und Hormonbehandlung während der Wechseljahre beantwortet wurden. Diesen Fragebogen brachten die Frauen ausgefüllt mit ins Studienzentrum, wo er auf Vollständigkeit und logische Konsistenz hin überprüft wurde. Durch dieses Verfahren konnte die Zahl der „missing values“ auf ein Minimum reduziert werden. Im computergestützten Interview im Studienzentrum wurden den Teilnehmerinnen unter anderem Fragen zu nicht vollendeten Schwangerschaften, Unfruchtbarkeit und zur Einnahme von Medikamenten gestellt.



In Tabelle B sind die genauen Formulierungen der Fragen zu den Variablen, die in die vorliegende Arbeit eingegangen sind, mit den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten dargestellt. Alle diese Variablen wurden mit Hilfe des Fragebogens erhoben.

**Tabelle B: Wortlaut der Fragen und Antwortmöglichkeiten zu den einzelnen Variablen**

Frage	Antwortmöglichkeiten
<b>Fragen zu Regelblutung und Schwangerschaft:</b>	
Haben oder hatten Sie jemals Regelblutungen?	j/n
Wie alt waren Sie, als Sie Ihre erste Regelblutung bekamen?	8, 9,....., 20 (8 = 8 Jahre oder jünger 20 = 20 Jahre oder älter)
Wie lange dauerte es, bis Ihre Regelblutungen in regelmäßigen Abständen auftraten?	1 Monat bis zu 1 Jahr / 1 bis zu 2 Jahren / 2 bis zu 3 Jahre / 3 bis zu 4 Jahre / 4 bis zu 5 Jahre / 5 bis zu 10 Jahre / 10 Jahre oder länger
Haben Sie zur Zeit noch Regelblutungen? (Folgefragen siehe Fragenschema 2.1.1, S. )	j/n
Wie viele Kinder haben Sie geboren?	kein Kind; 1; 2;....; 10 oder mehr Kinder
Wie alt waren Sie bei der Geburt Ihres 1. Kindes?	15; 16,....;49 (15 = 15 Jahre oder jünger 49 = 49 Jahre oder älter)
Haben Sie Ihr 1. Kind gestillt?	j/n

Wie lange haben Sie Ihr 1. Kind gestillt? 1 Woche oder kürzer / 2-3 Wochen /  
4-5 Wochen / 6-7 Wochen / 2 Monate /  
3 Monate / 4-5 Monate / 6-7 Monate /  
8-9 Monate / 10-11 Monate /  
12 Monate oder länger

Wie alt waren Sie bei der Geburt Ihres 2. Kindes? (Antwortmöglichkeiten wie bei Frage zum  
1. Kind)

Haben Sie Ihr 2. Kind gestillt? j/n

Wie lange haben Sie Ihr 2. Kind gestillt? (Antwortmöglichkeiten wie bei Frage zum  
1. Kind)

**Fragen zur Empfängnisverhütung und zur Hormoneinnahme während der Wechseljahre:**

Haben Sie jemals die „Pille“ eingenommen? j/n

Wie alt waren Sie, als Sie mit der Einnahme  
begannen? 14 Jahre oder jünger / 15-16 Jahre /  
17-18 Jahre /...../29-30 Jahre /  
31-35 Jahre / 36-40 Jahre /  
41 Jahre oder älter

Wie viele Jahre nehmen oder nahmen Sie insgesamt  
die „Pille“ ein? (Einnahmezeiträume addieren) 1;...;15  
(1 = 1 Jahr oder kürzer  
15 = 15 Jahre oder länger)

Sind oder waren Sie schon in den Wechseljahren? j/n

Nehmen oder nahmen Sie jemals Hormone während  
der Wechseljahre ein? j/n

Nehmen Sie diese Hormone heute noch ein? j/n

Wie alt waren Sie, als Sie mit der Einnahme der Hormone begannen? 40 /.../ 55  
 (40 = 40 Jahre oder jünger  
 55 = 55 Jahre oder älter)

Wie lange nehmen oder nahmen Sie diese Hormone ein? (Einnahmezeiträume addieren) weniger als 0,5 Jahre / 0,5 bis 1 Jahr /  
 1 bis zu 2 Jahre / 2 bis zu 3 Jahre /...../  
 13 bis zu 14 Jahre / 14 Jahre oder länger

### **Nicht-frauenspezifische Fragen**

Bitte geben Sie Ihren gegenwärtigen Familienstand an: ledig / verheiratet / geschieden / verwitwet

Welchen beruflichen Ausbildungsabschluß haben Sie? (mehrere Angaben möglich) betriebliche Berufsausbildung  
 (Facharbeiterausbildung; Lehre) /  
 Berufsfach-,Handels-,Fachschulabschluß /  
 Fachhochschulabschluß /  
 Universitäts-, Hochschulabschluß / keinen beruflichen Abschluß / noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende(r)/Student(in)) / Teilfacharbeiteranerkennung

Sind Sie zur Zeit erwerbstätig? (mehrere Angaben möglich) vollzeit (35 Stunden/Woche oder mehr) /  
 teilzeit (15 bis weniger als 35  
 Stunden/Woche) / stundenweise (weniger  
 als 15 Stunden/Woche) /  
 Mutterschafts-/Erziehungsurlaub /  
 Auszubildende(r)/Lehrling / Hausfrau /  
 arbeitslos / (Früh)rentner(in) /  
 Student(in)/Schüler(in) /  
 Wehrpflichtiger/ZDL / Vorruheständler(in)

Einige der im Fragebogen erhobenen Daten wurden in Zeitspannen abgefragt. Soweit solche Variablen in diese Arbeit einbezogen waren, wurde ein eindeutiger Wert festgelegt, um den Umgang mit diesen Daten und das Lesen der Tabellen zu erleichtern. Die statistischen Analysen wurden mit diesen festen, eindeutigen Werten durchgeführt. Im einzelnen war das bei den Variablen Dauer bis zum Einsetzen regelmäßiger Blutungen, Dauer des Stillens, Alter bei Beginn der Pilleneinnahme und Dauer der Einnahme von HRT der Fall. Die ursprünglich abgefragten Zeitspannen und die für diese Arbeit festgelegten Werte sind in den Tabellen C bis F dargestellt.

**Tabelle C: Dauer bis zum Einsetzen regelmäßiger Blutungen**

abgefragte Zeitspanne	eingesetzter Wert
1 Monat bis zu 1 Jahr	6 Monate
1 bis zu 2 Jahre	1,5 Jahre
2 bis zu 3 Jahre	2,5 Jahre
3 bis zu 4 Jahre	3,5 Jahre
4 bis zu 5 Jahre	4,5 Jahre
5 bis zu 10 Jahre	7,5 Jahre
10 Jahre oder länger	10 Jahre

**Tabelle D: Dauer des Stillens**

abgefragte Zeitspanne	eingesetzter Wert
1 Woche oder kürzer	1 Woche
2 bis 3 Wochen	2,5 Wochen
4 bis 5 Wochen	4,5 Wochen
6 bis 7 Wochen	6,5 Wochen
2 Monate	8 Wochen
3 Monate	12 Wochen
4 bis 5 Monate	18 Wochen
6 bis 7 Monate	26 Wochen
8 bis 9 Monate	34 Wochen
10 bis 11 Monate	42 Wochen
12 Monate oder länger	48 Wochen

**Tabelle E: Alter bei Beginn der Pilleneinnahme**

abgefragte Zeitspanne	eingesetzter Wert
14 Jahre oder jünger	14 Jahre
15 bis 16 Jahre	15,5 Jahre
17 bis 18 Jahre	17,5 Jahre
19 bis 20 Jahre	19,5 Jahre
21 bis 22 Jahre	21,5 Jahre
23 bis 24 Jahre	23,5 Jahre
25 bis 26 Jahre	25,5 Jahre
27 bis 28 Jahre	27,5 Jahre
29 bis 30 Jahre	29,5 Jahre
31 bis 35 Jahre	33 Jahre
36 bis 40 Jahre	38 Jahre
41 Jahre oder älter	41 Jahre

**Tabelle F: Dauer der HRT-Einnahme**

abgefragte Zeitspanne	eingesetzter Wert
weniger als 6 Monate	0,25 Jahre
6 Monate bis 1 Jahr	0,75 Jahre
1 bis 2 Jahre	1,5 Jahre
2 bis 3 Jahre	2,5 Jahre
3 bis 4 Jahre	3,5 Jahre
4 bis 5 Jahre	4,5 Jahre
5 bis 6 Jahre	5,5 Jahre
6 bis 7 Jahre	6,5 Jahre
7 bis 8 Jahre	7,5 Jahre
8 bis 9 Jahre	8,5 Jahre
9 bis 10 Jahre	9,5 Jahre
10 bis 11 Jahre	10,5 Jahre
11 bis 12 Jahre	11,5 Jahre
12 bis 13 Jahre	12,5 Jahre
13 bis 14 Jahre	13,5 Jahre
14 Jahre oder länger	14 Jahre

Um die reproduktiven Daten und ihre Verteilung zu beschreiben, wurden in dieser Arbeit Perzentilen gewählt. Da die meisten Verteilungen reproduktiver Daten asymmetrisch sind und nicht normalverteilt Morabia et al. (1996), eignen sich Perzentilen besser dazu, einen Überblick über die Verteilungen innerhalb der beiden Kohorten zu geben, als Mittelwert und Standardabweichung alleine.

### *3.1.4 Sonstige Variablen*

In die vorliegende Arbeit wurden aus dem computergestützten Interview nur die Informationen zur subjektiven Lebens- und Gesundheitszufriedenheit einbezogen. Die Teilnehmer konnten auf beide Fragen mit „sehr zufrieden“, „zufrieden“, „unzufrieden“, oder „sehr unzufrieden“ antworten.

Der Body Mass Index (BMI) wurde für alle Teilnehmerinnen aus den Daten der anthropometrischen Messungen, die ebenfalls im Studienzentrum durchgeführt wurden, als Körpergewicht/Größe in Metern zum Quadrat berechnet.

Die mit Hilfe des Fragebogens erhobenen Angaben zur Berufsausbildung wurden bei der Codierung der Daten in Kategorien eingeteilt. In der vorliegenden Arbeit wurde eine dreistufige Ausbildungsvariable verwendet, wobei Stufe eins die Angaben „noch in beruflicher Ausbildung“, „betriebliche Berufsausbildung“, „Teilfacharbeiteranerkennung“ und „keinen beruflichen Abschluß“, Stufe zwei die Angabe „Berufsfach-, Handels-, Fachschulabschluß“ und Stufe drei die Angaben „Fachhochschulabschluß“ und „Universitäts-, Hochschulabschluß“ umfaßt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Allgemeine Charakteristika der beiden Kohorten**

Für diese Arbeit standen die Daten von 16.630 Frauen aus der Potsdamer Kohorte und von 13.616 Frauen aus der Heidelberger Kohorte zur Verfügung. Die für die gegebene Fragestellung relevanten, allgemeinen Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Das mittlere Alter der Frauen lag in Potsdam bei 48,7 Jahren, in Heidelberg bei 49 Jahren. Auch bei den Faktoren BMI (Kategorien), Familienstand und Berufsbildung weichen die Verteilungen nicht gravierend voneinander ab. Der mittlere BMI liegt in beiden Kohorten knapp über 25 (25,8 in Potsdam, 25,5 in Heidelberg), und der Anteil von Frauen mit Fachhochschul- oder Hochschulabschluss liegt in beiden Gruppen deutlich über 20% (28,4% in Potsdam, 24,2% in Heidelberg). Deutliche Unterschiede zeigen sich dagegen bei der Frage nach der Lebens- bzw. Gesundheitszufriedenheit im Bereich der Angaben „sehr zufrieden“ (Leben: 24,2% in Potsdam und 39,9% in Heidelberg; Gesundheit: 20,8% in Potsdam und 32,7% in Heidelberg). Ebenso unterscheidet sich die Erwerbstätigkeit der Frauen erheblich zwischen Potsdam und Heidelberg. Der Anteil der Vollerwerbstätigen beträgt in Potsdam 55,1%, in Heidelberg dagegen 28,3%.

Wie aus Tabelle bzw. Diagramm 1.1 deutlich wird, ist auch der Zusammenhang zwischen Erwerbstätigkeit und Lebenszufriedenheit (wiederum Angaben „sehr zufrieden“) in Potsdam ein anderer als in Heidelberg. Während in Heidelberg Teilzeit oder Stundenweise arbeitende Frauen sowie Frauen in Mutterschafts- oder Erziehungsurlaub häufiger angeben, sehr zufrieden mit dem Leben zu sein, als Vollzeit arbeitende, ist in Potsdam die ohnehin deutlich niedrigere Lebenszufriedenheit nahezu unbeeinflusst von der Erwerbstätigkeit. Nur Arbeitslosigkeit mindert die Zufriedenheit in beiden Kohorten gleichermaßen.

Die Tabellen 1.2a und 1.2b zeigen die Verteilung der Ausbildungsstufen innerhalb der einzelnen Alterskategorien.

**Tab.1 Allgemeine Charakteristika der Frauen in den beiden Kohorten Potsdam und Heidelberg**

	Potsdam			Heidelberg		
	MW	%	N	MW	%	N
<b>Alter in Jahren</b>	48,7		16630	49		13616
Kategorien nach Geburtsjahr:						
1926-30		2	327	0,6		84
1930-35		11,7	1939	11,6		1586
1936-40		17	2892	15,3		2083
1941-45		14,6	2436	17,3		2353
1946-50		12,4	2056	15,7		2142
1951-55		17	2834	17,6		2393
1956-60		17,2	2853	17,5		2385
1960-65		7,7	1278	4		590
<b>Body mass index (BMI):</b>	25,8		16511	25,5		13616
Kategorien:						
1=< 18,5		1	166	1,5		198
2=18,5<BMI<25		49,5	8175	52,9		7200
3=25<BMI<30		32,5	5367	30,1		4097
4=30<BMI<35		12,4	2046	11,2		1518
5=35<BMI		4,6	757	4,4		603
<b>Familienstand:</b>						
ledig		7,4	1238	11,2		1531
verheiratet		73,5	12215	72,3		9845
geschieden		13,9	2310	11,2		1520
verwitwet		5,2	868	5,3		716
<b>Lebenszufriedenheit:</b>						
sehr zufrieden		24,2	4021	39,9		5436
eher zufrieden		63,6	10587	52,2		7102
eher unzufrieden		10,5	1741	6,6		901
sehr unzufrieden		1,7	277	1,2		168
<b>Gesundheitszufriedenheit:</b>						
sehr zufrieden		20,8	3467	32,7		4454
eher zufrieden		59,2	9846	51,8		7054
eher unzufrieden		17,4	2890	13,6		1851
sehr unzufrieden		2,5	418	1,9		257

1.

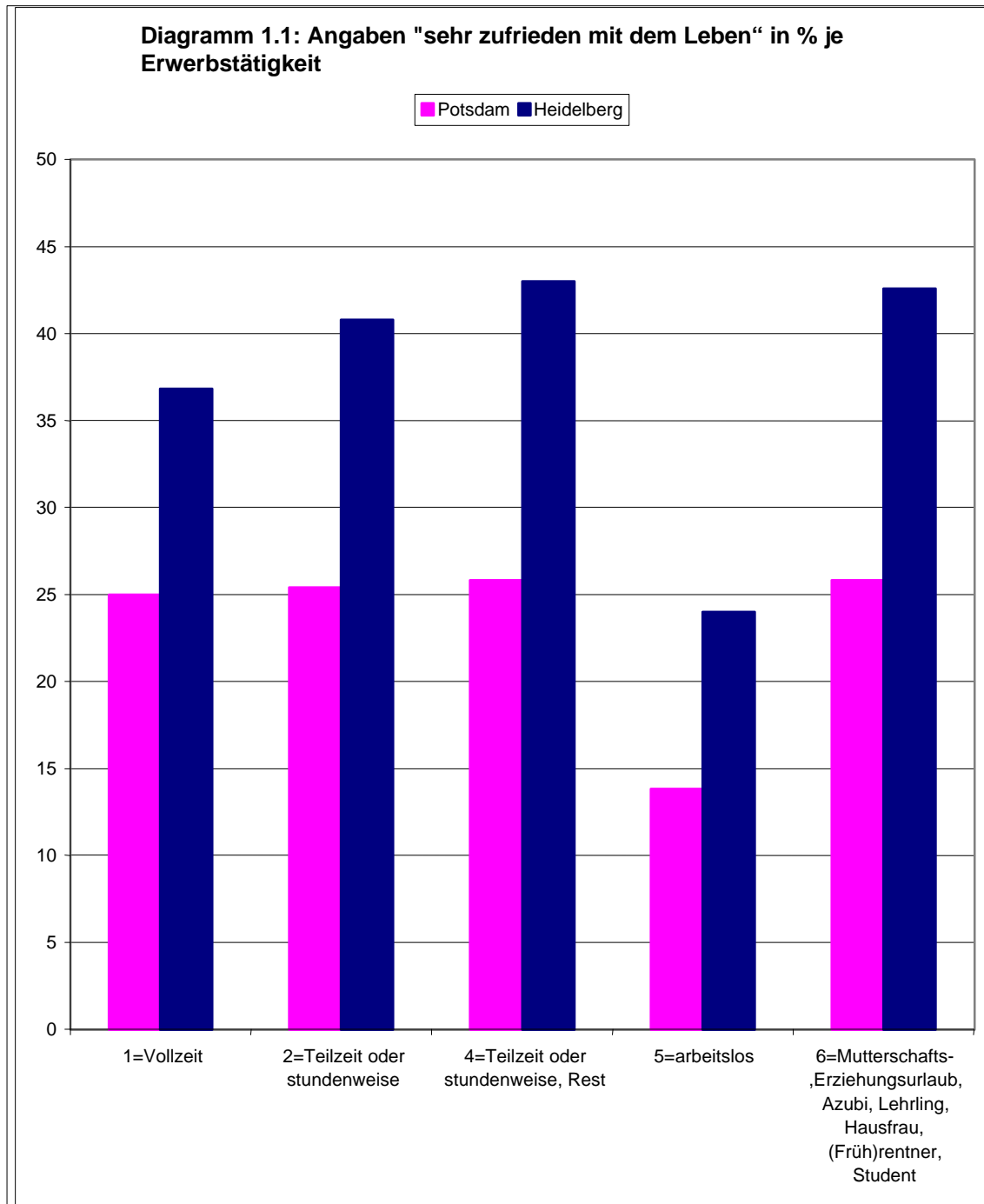


**Tab.1 (Fortsetzung) Allgemeine Charakteristika der beiden Kohorten Potsdam und Heidelberg**

	Potsdam			Heidelberg		
	MW	%	N	MW	%	N
<b>Berufsbildung:</b>						
1 =in Ausbildung,kein Abschluss, (Teil)facharbeiter		41,8	6954	40,4		5497
2 = Fachschulabschluss		29,8	4956	35,4		4821
3 =Fachhochschul-, Hochschulabschluss		28,4	4721	24,2		3293
<b>Erwerbstätigkeit:</b>						
1=Vollzeit		55,1	9163	28,3		3852
2=Teilzeit oder stundenweise		11,3	1876	24,8		3381
3=Teilzeit oder stundenweise und arbeitslos		0,4	66	0,2		33
4=Teilzeit oder stundenweise, Rest		2,2	357	12,7		1722
5=arbeitslos		8,9	1476	3,2		434
6=Mutterschafts-, Erziehungsurlaub, Azubi, Lehrling, Hausfrau, (Früh)rentner, Student		22,2	3693	30,8		4190

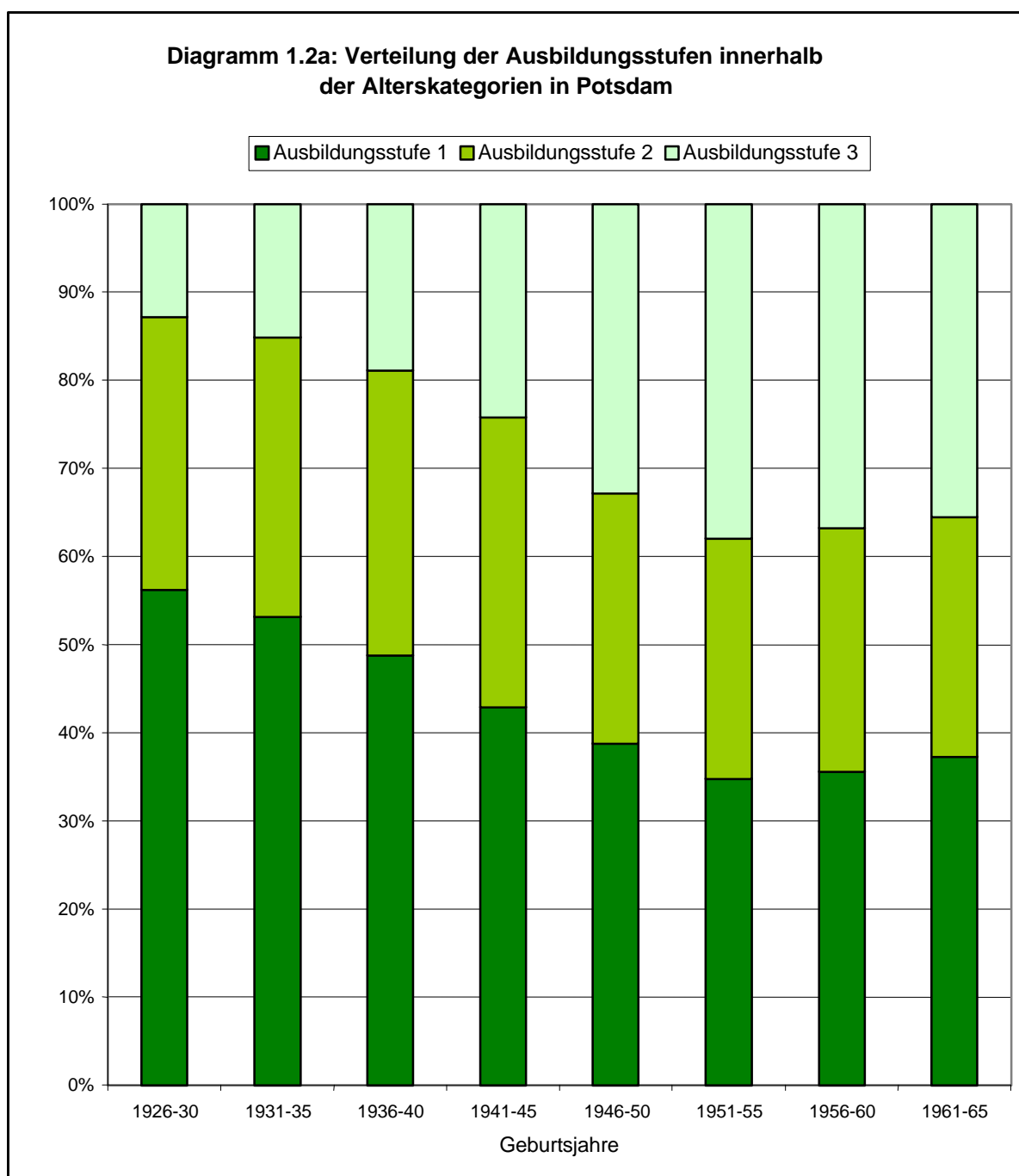
**Tab. 1.1: Angaben "sehr zufrieden mit dem Leben" in % je Erwerbstätigkeit\***

Erwerbstätigkeit*	Potsdam		Heidelberg	
	%	N	%	N
1=Vollzeit	25	2289	36,8	1416
2=Teilzeit oder stundenweise	25,4	477	40,8	1378
4=Teilzeit oder stundenweise, Rest	25,8	92	43	741
5=arbeitslos	13,8	204	24	104
6=Mutterschafts-, Erziehungsurlaub, Azubi, Lehrling, Hausfrau, (Früh)rentner, Student	25,8	951	42,6	1786



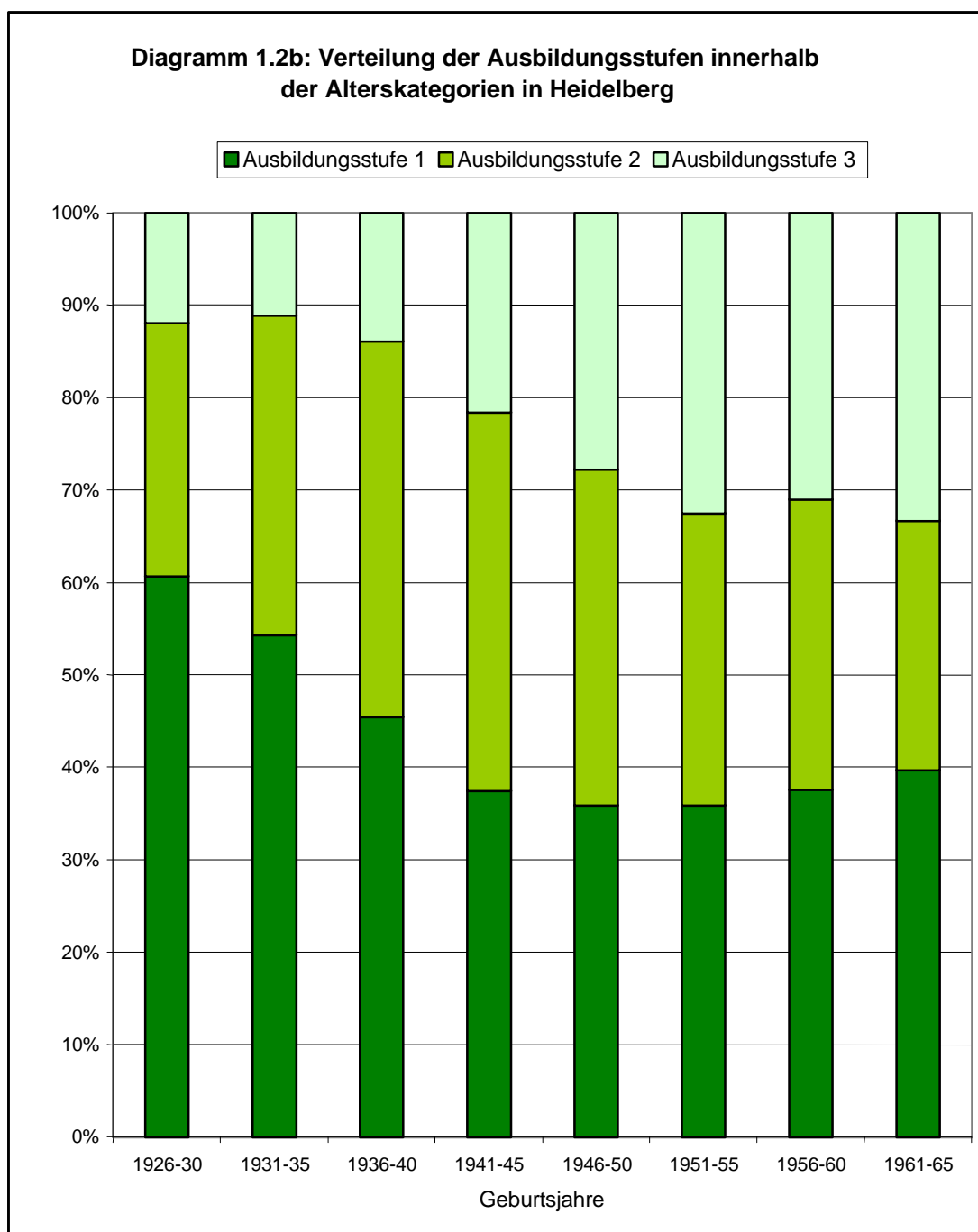
**Tab. 1.2a: Verteilung der Ausbildungsstufen innerhalb der Alterskategorien in Potsdam in %**

Geburtsjahre	Ausbildungsstufe 1	Ausbildungsstufe 2	Ausbildungsstufe 3
1926-30	56,3	30,9	12,8
1931-35	53,2	31,7	15,1
1936-40	48,8	32,4	18,9
1941-45	42,9	32,9	24,2
1946-50	38,8	28,5	32,8
1951-55	34,8	27,3	37,9
1956-60	35,6	27,7	36,7
1961-56	37,3	27,2	35,5



**Tab. 1.2a: Verteilung der Ausbildungsstufen innerhalb der Alterskategorien in Heidelberg in %**

Geburtsjahre	Ausbildungsstufe 1	Ausbildungsstufe 2	Ausbildungsstufe 3
1926-30	60,7	27,4	11,9
1931-35	54,3	34,6	11,1
1936-40	45,5	40,7	13,9
1941-45	37,5	40,9	21,6
1946-50	35,9	36,3	27,7
1951-55	35,9	31,6	32,5
1956-60	37,6	31,4	31
1961-56	39,9	27,1	33,4



## **4.2 Menstruationsfaktoren**

### *4.2.1 Kohorten insgesamt*

In Tabelle 2.1 sind die Menstruationsfaktoren in Perzentilen und Mittelwerten dargestellt.

Im Gegensatz zu den Faktoren „Alter bei Menarche“ und „Dauer bis Zyklus regelmäßig“, die sich zwischen Potsdam und Heidelberg so gut wie nicht unterscheiden, gibt es bei dem mittleren Abstand zwischen Menarche und Geburt des 1. Kindes deutliche Unterschiede (mean: 10 Jahre in Potsdam; 12,5 Jahre in Heidelberg).

Zur Verdeutlichung ist in Fragenschema 2.1.1 der Ablauf der Fragen zum Ende der Regelblutungen dargestellt, wobei die Verteilungen der Antworten in Potsdam und Heidelberg bei allen Fragen keine erheblichen Unterschiede zeigen.

**Tab. 2.1: Pecentilen und Mittelwerte der Menstruationsfaktoren der beiden Kohorten Potsdam und Heidelberg**

	<b>Potsdam</b>						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50(Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>MW</i>	<i>Std. Abw.</i>
Alter bei Menarche	11	12	13	14	15	13,3	1,6
Dauer bis Zyklus regelmäßig in Jahren	0,5	0,5	0,5	1,5	3,5	1,4	2,1
Abstand Menarche-1.Geburt in Jahren	6	7	9	12	15	10,0	3,9

	<b>Heidelberg</b>						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50(Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>MW</i>	<i>Std. Abw.</i>
Alter bei Menarche	11	12	13	14	15	13,1	1,5
Dauer bis Zyklus regelmäßig in Jahren	0,5	0,5	0,5	1,5	3,5	1,6	2,3
Abstand Menarche-1.Geburt in Jahren	6	9	12	16	19	12,5	5,1

2.1.1: Fragenschema zum Ende der Regelblutungen:

"Haben Sie z.Z. noch Regelblutungen?"

	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
ja	9454	56,9	7389	54,4
nein	7177	43,2	6188	45,6

wenn ja

wenn nein

"Wieviele Blutungen hatten Sie in den letzten 12 Monaten?"

Anzahl#	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
1	189	2	216	3,0
2	160	1,7	173	2,4
3	400	4,2	482	6,6
4	8705	92,1	6517	89,4

# 1= 1-3; 2= 4-5; 3= 6-9; 4= 10 oder mehr

"Hatten Sie in den letzten 12 Monaten noch Blutungen?"

	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
ja	487	6,8	483	7,8
nein	6690	93,2	5735	92,2

wenn ja

"Wieviele Blutungen hatten Sie in den letzten 12 Monaten?"

Anzahl#	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
1	162	33,3	191	39,5
2	78	16,0	99	20,5
3	125	25,7	111	23,0
4	122	25,1	82	17,0

# 1= 1-3; 2= 4-5; 3= 6-9; 4= 10 oder mehr

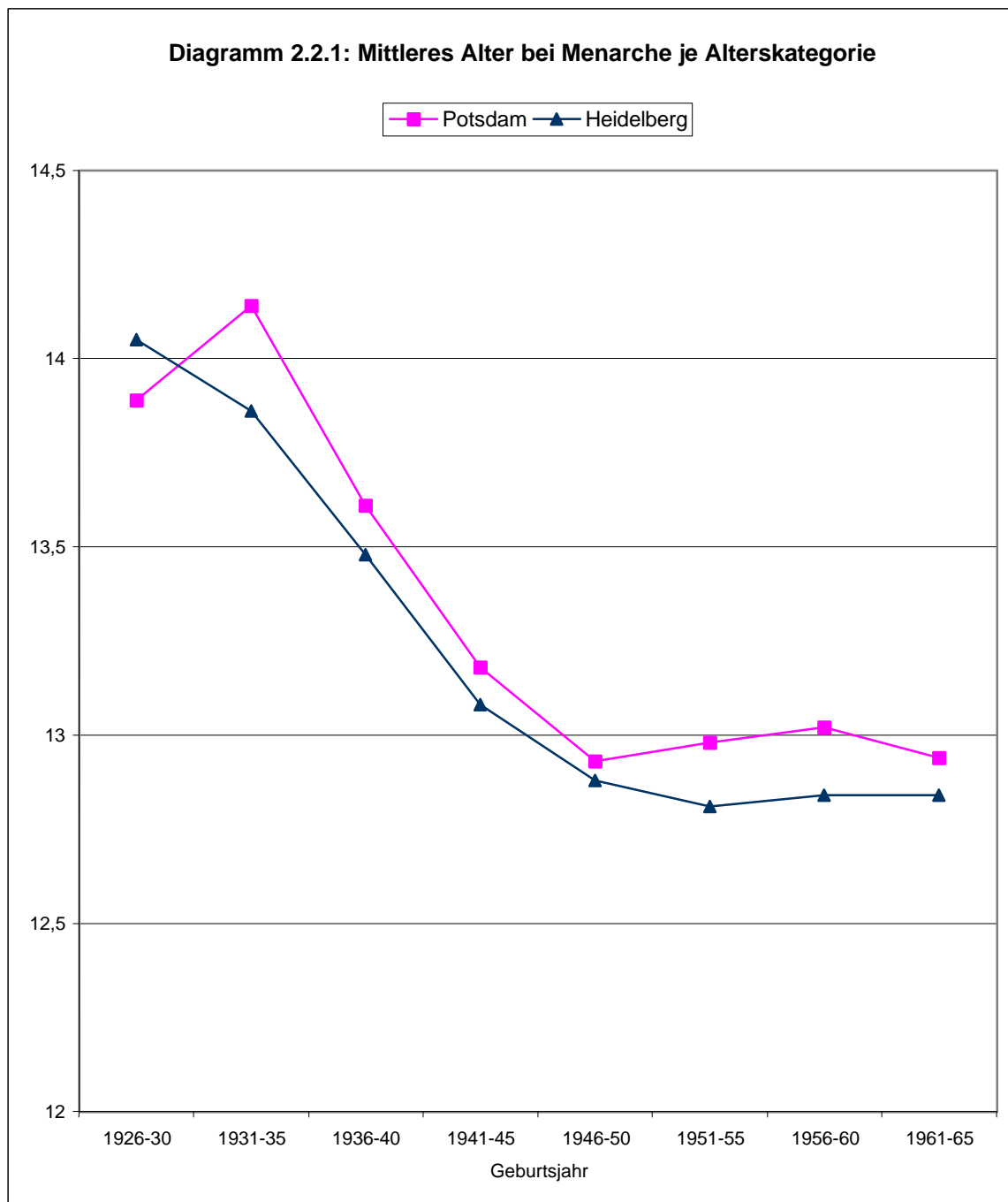
#### 4.2.2 *Alterskategorieabhängige Darstellungen*

Der häufig beschriebene, allgemeine Trend zu einem jüngeren Alter bei Menarche läßt sich auch in beiden deutschen EPIC-Kohorten nachweisen (Tabelle bzw. Diagramm 2.2.1). Erwähnenswert ist dabei noch der gegensinnige Verlauf des mittleren Alters bei Menarche in Potsdam zwischen der 1. und 2. Alterskategorie. In Tabelle und Diagramm 2.2.2 wird gezeigt, daß der mittlere Abstand zwischen Menarche und Geburt des 1. Kindes in Potsdam nahezu unbeeinflusst ist vom Geburtsjahr der Frauen, während in Heidelberg der Abstand bei jüngeren Frauen deutlich größer ist als bei älteren (Geburtsjahr 1926-30: 11,3 Jahre, 1956-60: 14,3 Jahre).



**Tab. 2.2.1: Mittleres Alter bei Menarche je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N	MW	Std. Abw.	N	MW	Std. Abw.
1926-30	327	13,9	1,9	82	14,1	2,0
1931-35	1939	14,1	1,7	1578	13,9	1,7
1936-40	2892	13,6	1,5	2070	13,5	1,6
1941-45	2436	13,2	1,4	2343	13,1	1,5
1946-50	2056	12,9	1,4	2136	12,9	1,4
1951-55	2834	13,0	1,5	2391	12,8	1,4
1956-60	2853	13,0	1,4	2384	12,8	1,4
1961-65	1278	12,9	1,4	587	12,8	1,4

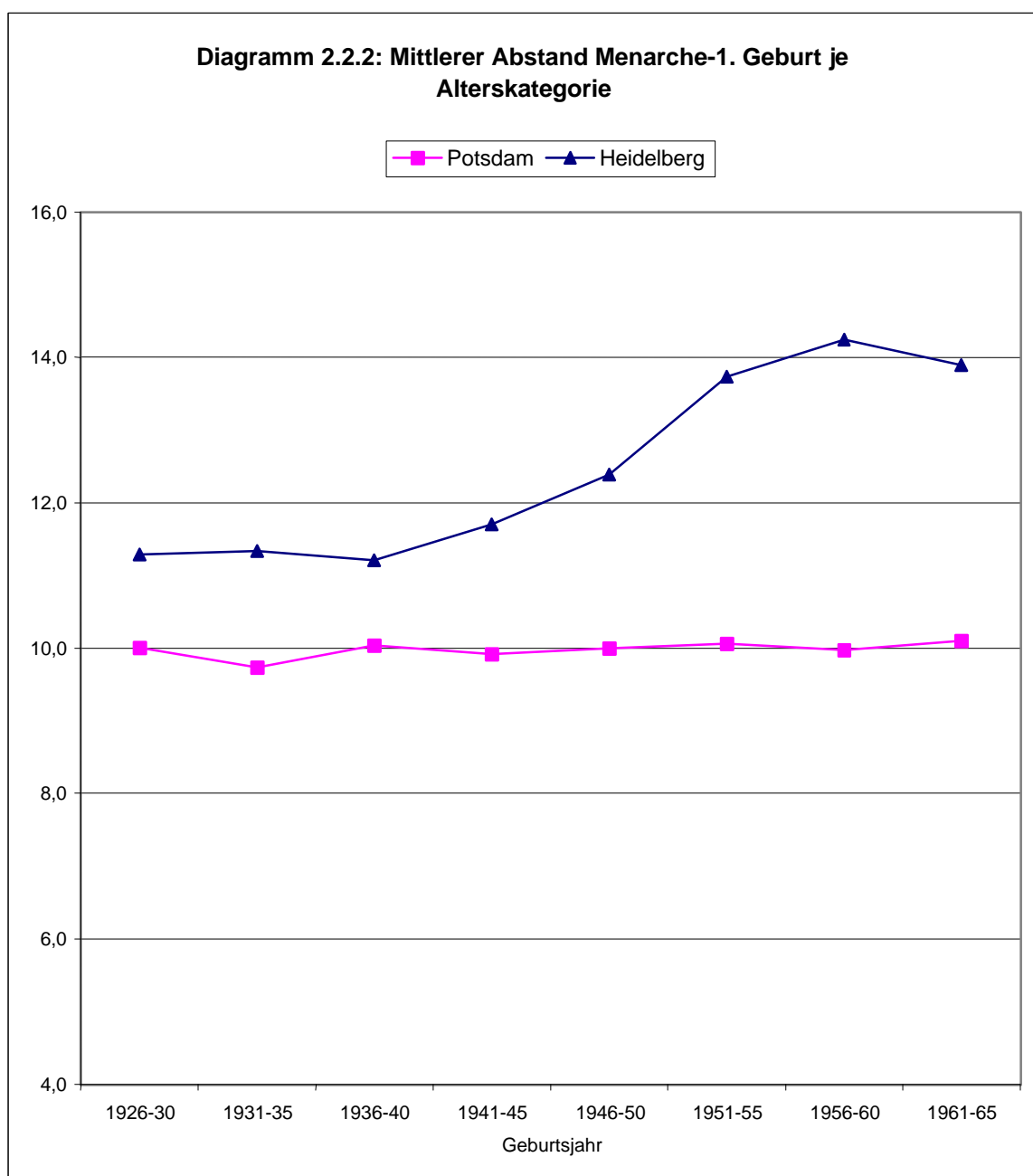


**Tab. 2.2.2: Mittlerer Abstand<sup>°</sup> zwischen Menarche und 1. Geburt je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
1926-30	280	10,0	3,8	66	11,3	4,5
1931-35	1673	9,7	4,4	1322	11,3	4,7
1936-40	2573	10,0	4,1	1788	11,2	4,6
1941-45	2185	9,9	4,0	1975	11,7	4,9
1946-50	1890	10,0	3,9	1723	12,4	5,4
1951-55	2606	10,1	3,8	1851	13,7	5,5
1956-60	2607	10,0	3,6	1693	14,3	5,0
1961-65	1131	10,1	3,6	382	13,9	4,1

\* Anzahl Angaben je

° Angabe in Jahren



#### *4.2.3 Ausbildungsabhängige Darstellung*

In beiden Kohorten steigt der mittlere Abstand Menarche-1.Geburt mit höherer Ausbildung an (Tabelle und Diagramm 2.3.1). Diese Beziehung ist in Heidelberg allerdings erheblich stärker ausgeprägt als in Potsdam. Desweiteren ist der Anstieg in Potsdam über alle drei Ausbildungsstufen annähernd konstant, in Heidelberg dagegen ist der Sprung zwischen 1. und 2. Ausbildungsstufe deutlich geringer als zwischen der 2. und 3..

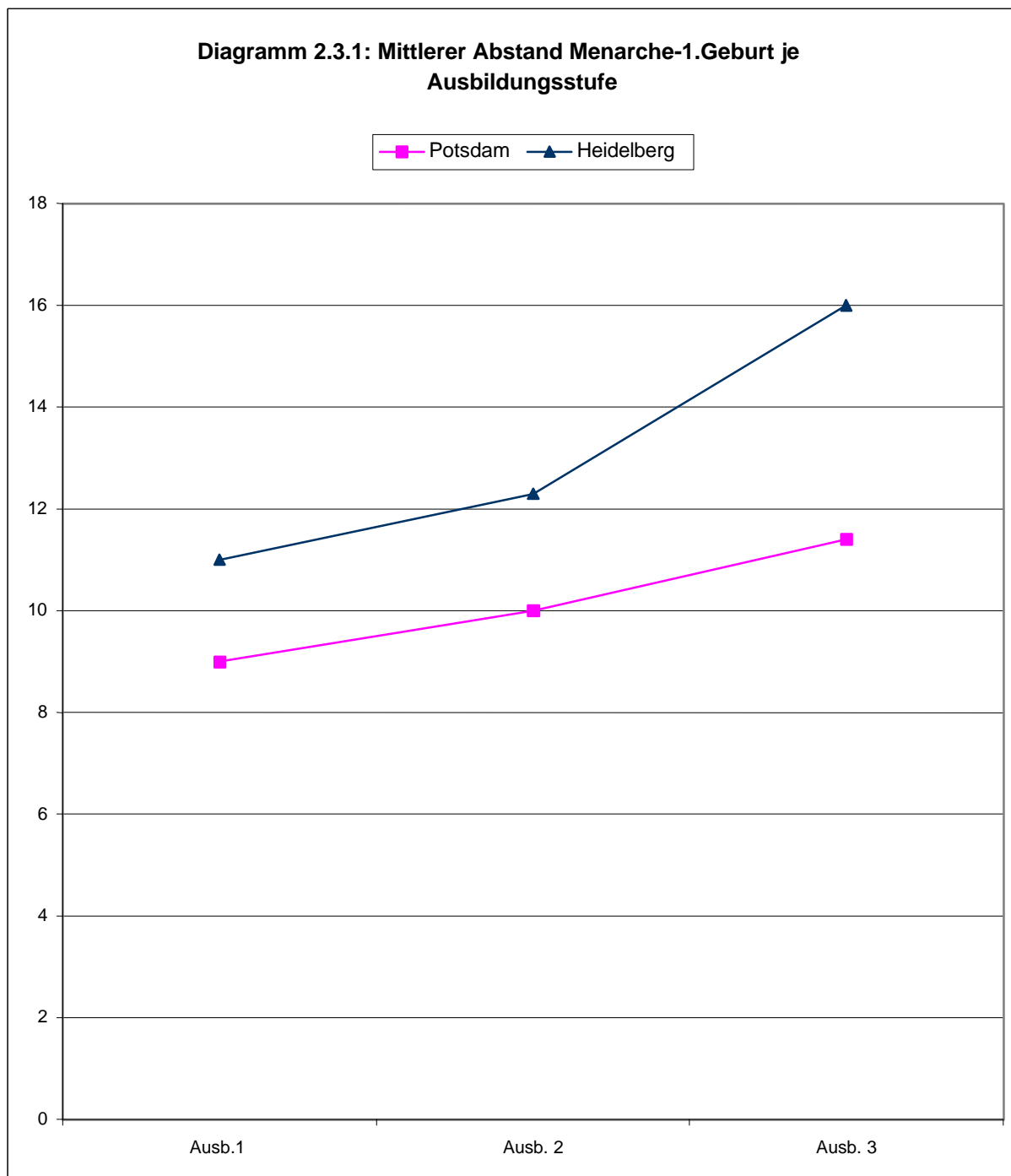
**Tab. 2.3.1: Mittlerer Abstand<sup>°</sup> zwischen Menarche und 1. Geburt je Ausbildungsstufe**

Ausbildungsstufe	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	6383	9	3,6	4642	11	4,7
Ausbildungsstufe 2	4427	10	3,8	3812	12,3	4,7
Ausbildungsstufe 3	4141	11,4	4	2342	16	4,9

\* Anzahl Angaben je Alterskategorie

<sup>°</sup> Angabe in Jahren

§ 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß



### **4.3 Generative Faktoren**

#### *4.3.1 Kohorten insgesamt*

Bei den generativen Faktoren gibt es, mit Ausnahme des Anteils der Frauen, die ihr erstes Kind gestillt haben, deutliche Unterschiede zwischen Potsdam und Heidelberg (Tabellen 3.1.1-3.1.3). Obwohl die Werte für die mittlere Kinderzahl in beiden Kohorten nicht wesentlich voneinander abweichen (Potsdam: 1,8; Heidelberg: 1.6), liegt der Anteil der Frauen, die keine Kinder haben (Nullipara) in Heidelberg bei 20,3% im Gegensatz zu 10% in Potsdam. Das mittlere Alter bei Geburt sowohl beim ersten wie auch beim zweiten Kind liegt in Heidelberg um zwei Jahre höher (Potsdam: 23,2 bzw. 26,5; Heidelberg: 25,6 bzw. 28,6). Die Dauer des Stillens liegt in Heidelberg ebenfalls im Mittel um drei (1. Kind) bzw. vier (2. Kind) Wochen höher als in Potsdam. Dagegen liegt die Rate der Frauen, die ihr zweites Kind gestillt haben, in Potsdam höher (Potsdam: 81,5; Heidelberg: 75,1).

**Tab. 3.1.1: Anteil der Frauen mit 1,2,3... Kindern innerhalb der beider Kohorten**

	Potsdam		Heidelberg	
	%	N	%	N
Kinderzahl =0	10	1658	20,3	2756
=1	26,2	4360	24,5	3329
=2	46,2	7677	38,3	5197
=3	13,2	2191	12,5	1693
=4	3,4	569	3,2	436
=5	0,8	129	0,8	107
=6	0,2	31	0,3	35
>=7	0,1	16	0,2	21

**Tab. 3.1.2: 1.bzw. 2. Kind gestillt: ja/nein - Anteile in beiden Kohorten in %**

	Potsdam		Heidelberg	
	%	N	%	N
Stillen 1.Kind				
ja	80	11969	78,5	8405
nein	20	2984	21,7	2322
Stillen 2.Kind				
ja	81,5	8582	75,1	5613
nein	18,5	1951	24,9	1864

**Tab. 3.1.3: Percentilen und Mittelwerte der generativen Faktoren innerhalb der beiden Kohorten**

	Potsdam						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50(Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>Mw</i>	<i>Std.Abw.</i>
Kinderanzahl	1	1	2	2	3	1,8	1
Alter bei 1. Geburt°	19	21	23	25	28	23,2	3,7
Alter bei 2. Geburt°	22	24	26	29	32	26,5	3,9
Dauer Stillen 1.Kind*	2,5	2,5	6,5	12	26	11	10,9
Dauer Stillen 2.Kind*	2,5	2,5	6,5	12	26	10,9	10,8
	Heidelberg						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50(Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>MW</i>	<i>Std.Abw.</i>
Kinderanzahl	0	1	2	2	3	1,6	1,1
Alter bei 1. Geburt°	20	22	25	29	32	25,6	4,9
Alter bei 2. Geburt°	23	25	28	32	35	28,6	4,6
Dauer Stillen 1.Kind*	2,5	4,5	8	18	34	13,9	13,5
Dauer Stillen 2.Kind*	2,5	4,5	8	26	34	15,2	14,2

°Angaben in Jahren

\* Angaben in Wochen

#### 4.3.2 Alterskategorieabhängige Darstellungen

Die durchschnittliche Kinderzahl zeigt, wie in Tabelle und Diagramm 3.2.1 zu sehen ist, in beiden Kohorten über alle Alterskategorien betrachtet eine fallende Tendenz, die allerdings in Potsdam wesentlich weniger stark ausgeprägt ist und auch nicht von jeder Alterskategorie zur nächstjüngeren zu erkennen ist - was in Heidelberg jedoch der Fall ist (mit Ausnahme der ersten Kategorie, die aber aufgrund des niedrigen Stichprobenumfangs nur eingeschränkt interpretierbar ist). Auch nimmt die Differenz zwischen den beiden Gruppen mit abnehmendem Alter der Frauen zu (Jahrgänge 1931-35: Potsdam und Heidelberg 1,9; Jahrgänge 1961-65: Potsdam 1,6/Heidelberg 1,2).

Der Anteil der Nullipara (Tabelle und Diagramm 3.2.2) zeigt speziell in Heidelberg ganz erhebliche Unterschiede zwischen den Alterskategorien (von 19,3% in der ersten Kategorie, über 13,5% in der dritten, zu 34,6% in der letzten Kategorie). In Potsdam schwankt der Anteil dagegen insgesamt nur zwischen 13,8 und 8%. Nur von der ersten bis zur dritten Kategorie zeigt sich eine in beiden Kohorten gleichermaßen fallende Tendenz, worauf in Heidelberg ein steiler Anstieg bis zur letzten Kategorie folgt, während sich der fallende Trend in Potsdam bis zur fünften Kategorie fortsetzt. Dort ist erst in den beiden jüngsten Altersgruppen eine leichte Zunahme des Anteils der Nullipara zu verzeichnen.

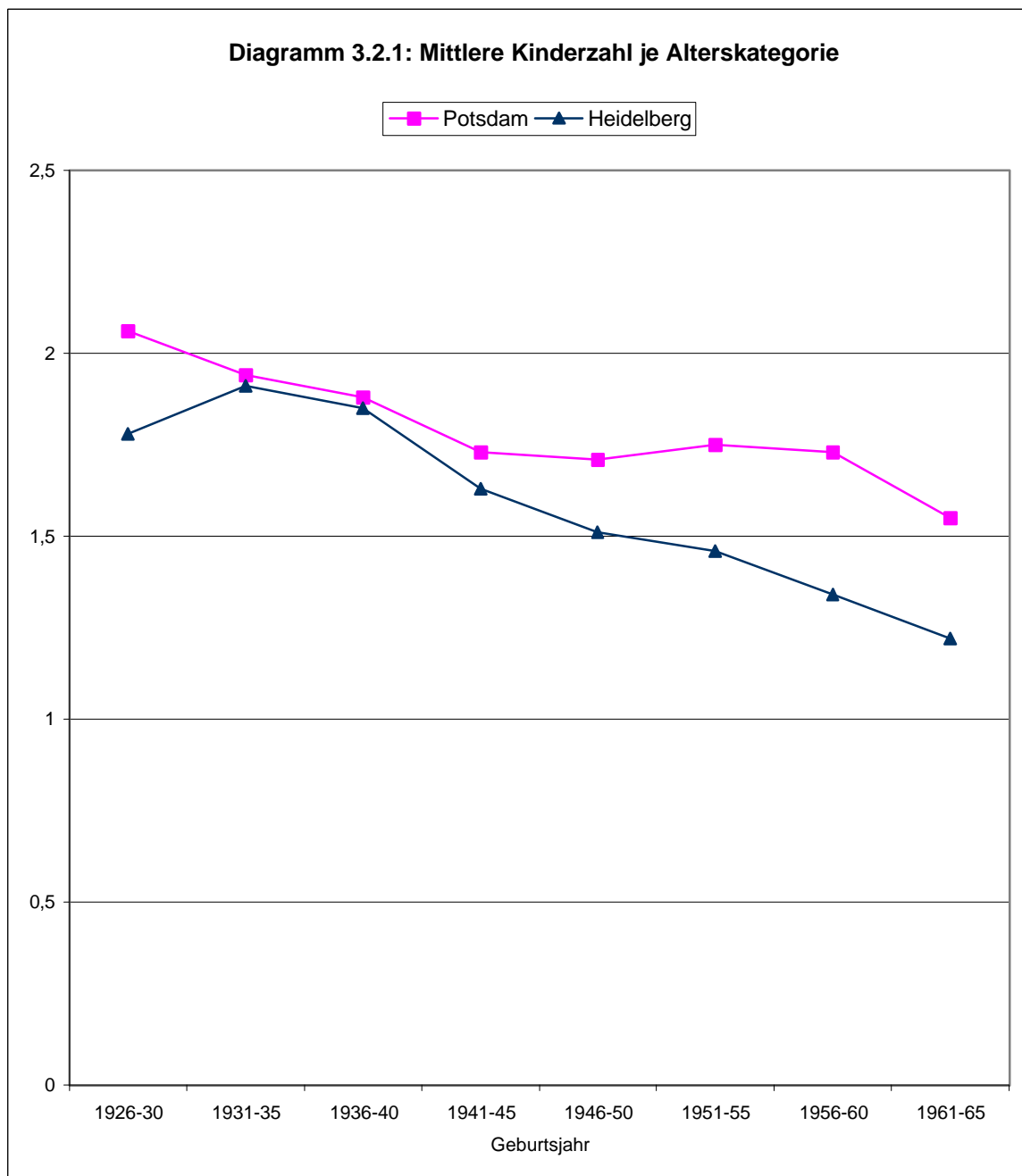
Sehr ähnlich stellt sich das Bild des mittleren Alters bei der Geburt des ersten Kindes dar (Tabelle und Diagramm 3.2.3). Wieder ist ein Abfall der Werte von der ersten bis zur dritten Kategorie in beiden Kohorten zu sehen. Der darauffolgende, steiler werdende Anstieg in Heidelberg erreicht in der siebten Kategorie 27,1 Jahre (der Wert der letzten Kategorie ist hier nicht aussagekräftig, da die Frauen zum Erhebungszeitpunkt zu jung waren), während die Werte in Potsdam weiter bis zur fünften Kategorie und bis auf 22,9 Jahre sinken und danach nur minimale Schwankungen zeigen.

Der prozentuale Anteil der Frauen, die ihr erstes Kind mit über 30 bekommen haben, zeigt in Heidelberg nahezu den gleichen Verlauf wie der Anteil der Nullipara (wobei der letzte Wert auch hier aus den oben genannten Gründen nicht aussagefähig ist). Er fällt zunächst von 10,7% auf 8,1% in der dritten Kategorie und steigt danach bis auf 16,8% in der siebten Kategorie an. In Potsdam dagegen ist nur von der ersten zur zweiten Kategorie ein leichter Anstieg zu beobachten (von 4,3 auf 5,7%), worauf die Werte kontinuierlich bis auf 3,2% in der letzten Kategorie sinken.

**Tab. 3.2.1: Mittlere Kinderzahl je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
1926-30	327	2,1	1,38	83	1,8	1,41
1931-35	1939	1,9	1,3	1578	1,9	1,34
1936-40	2892	1,9	1,12	2071	1,9	1,17
1941-45	2436	1,7	0,1	2343	1,6	1,03
1946-50	2056	1,7	0,86	2136	1,5	1,06
1951-55	2834	1,8	0,87	2390	1,5	1,09
1956-60	2853	1,7	0,84	2384	1,3	1,09
1961-65	1278	1,6	0,88	589	1,2	1,06

\* Anzahl beantworteter Fragen je

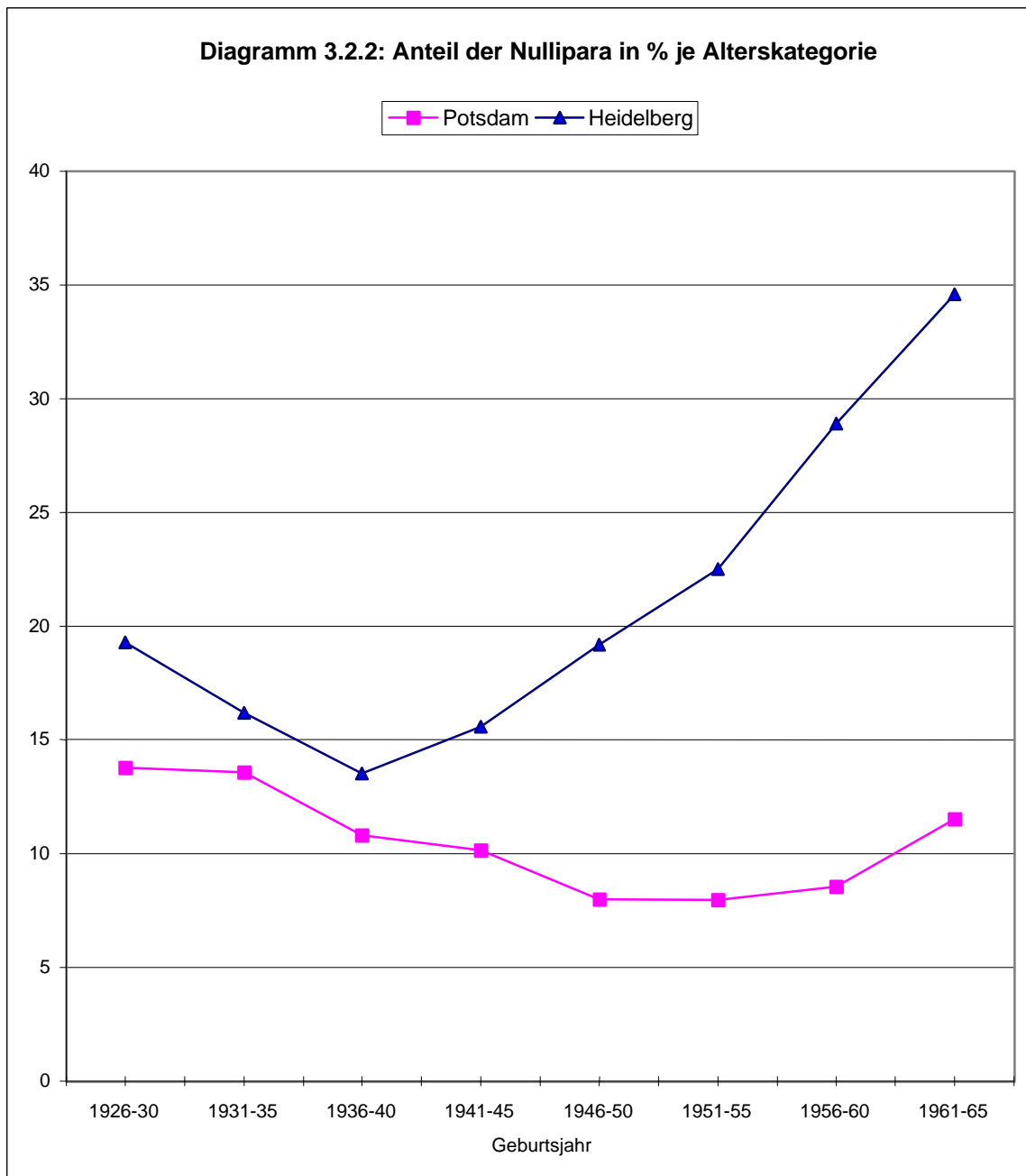




**Tab. 3.2.2: Anteil der Nullipara in % der jeweiligen Alterskategorie**

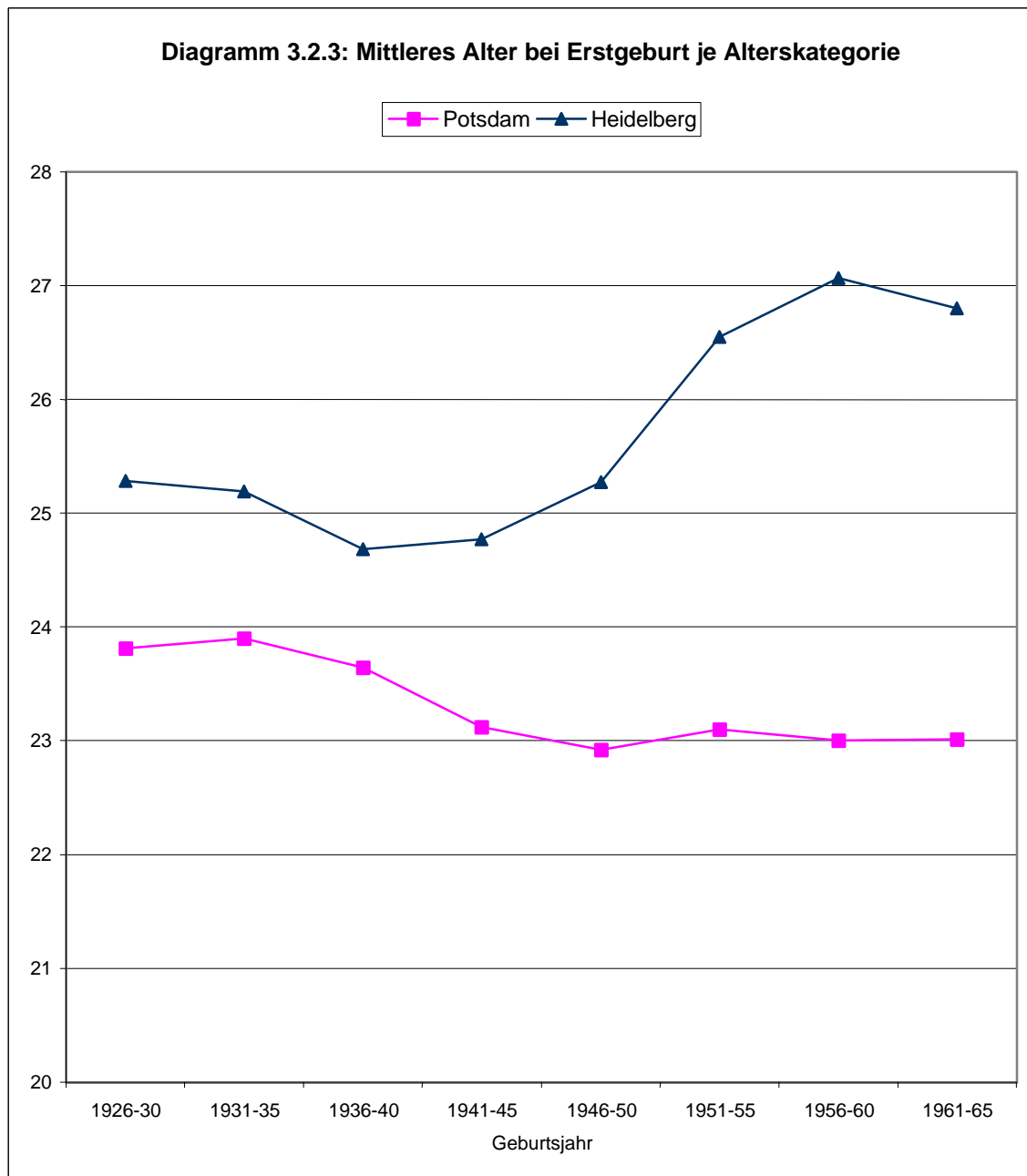
Geburtsjahr	Potsdam		Heidelberg	
	Nullipara in %	N*	Nullipara in %	N*
1926-30	13,8	327	19,3	83
1931-35	13,6	1939	16,2	1578
1936-40	10,8	2892	13,5	2071
1941-45	10,1	2436	15,6	2343
1946-50	8,0	2056	19,2	2136
1951-55	8,0	2834	22,5	2390
1956-60	8,6	2853	28,9	2384
1961-65	11,5	1278	34,6	589

\* Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie



**Tab. 3.2.3: Mittleres Alter bei erster Geburt je Alterskategorie**

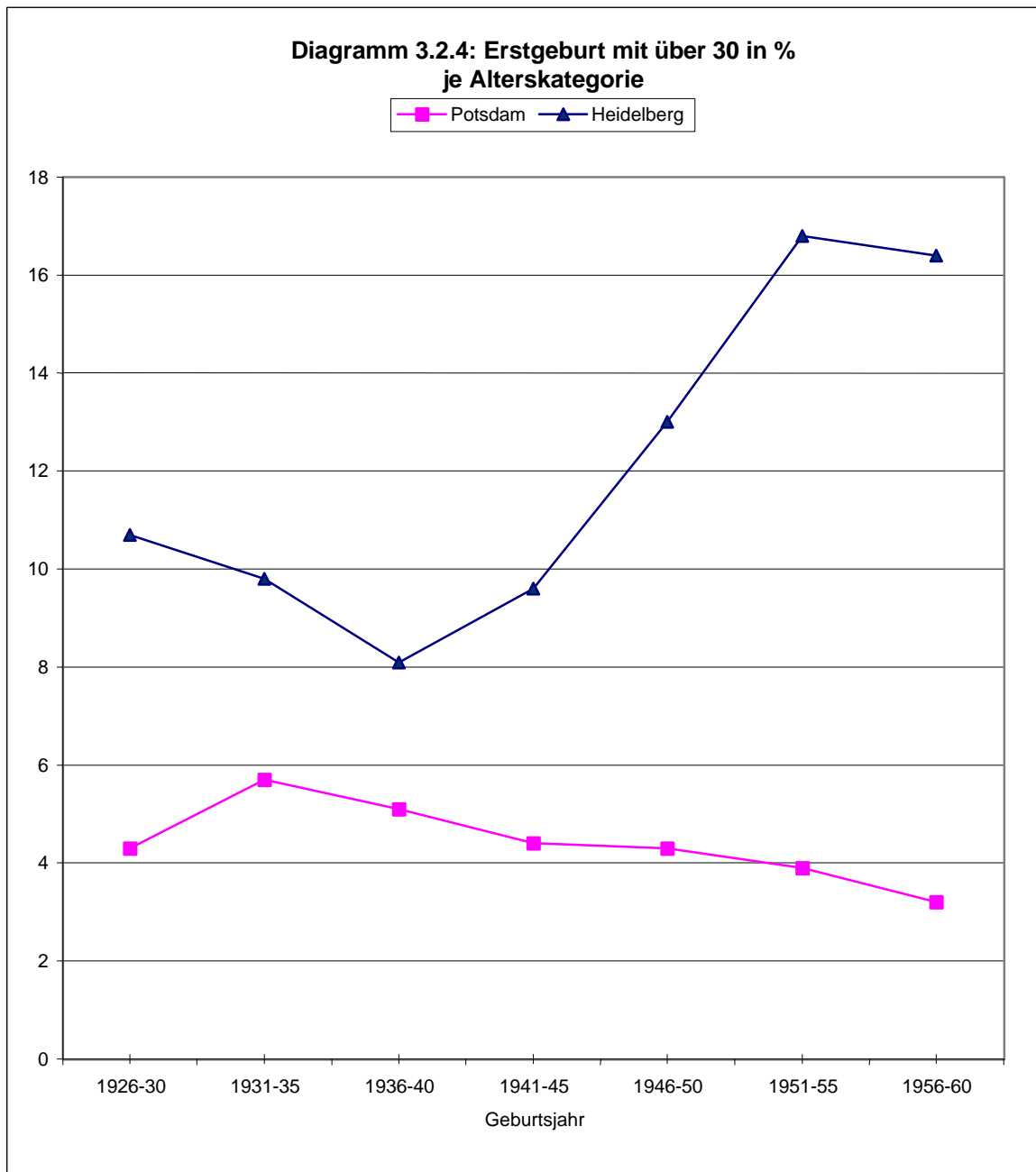
Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N	MW	Std.Abw.	N	MW	Std.Abw.
1926-30	280	23,8	3,8	67	25,3	4,3
1931-35	1673	23,9	4,1	1322	25,2	4,4
1936-40	2574	23,6	3,9	1790	24,7	4,3
1941-45	2186	23,1	3,8	1975	24,8	4,7
1946-50	1890	22,9	3,8	1724	25,3	5,2
1951-55	2606	23,1	3,6	1851	26,6	5,3
1956-60	2607	23,0	3,4	1693	27,1	4,8
1961-65	1131	23,0	3,5	348	26,8	4,1



**Tab. 3.2.4: Anteil der Frauen mit Alter bei erster Geburt >30 Jahre in % pro Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam		Heidelberg	
	%	N*	%	N*
1926-30	4,3	327	10,7	84
1931-35	5,7	1939	9,8	1586
1936-40	5,1	2892	8,1	2083
1941-45	4,4	2436	9,6	2353
1946-50	4,3	2056	13	2142
1951-55	3,9	2834	16,8	2393
1956-60	3,2	2853	16,4	2385

\* Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie



### 4.3.3 *Ausbildungsabhängige Darstellungen*

Die durchschnittliche Kinderzahl nimmt sowohl in Potsdam als auch in Heidelberg mit steigender Ausbildung ab (Tabelle und Diagramm 3.3.1), wobei die Werte in Potsdam in jeder Ausbildungsstufe gleichbleibend um 0,2 über denen aus Heidelberg liegen (H: 1,7-1,5-1,4; P:1,9-1,7-1,6).

Das mittlere Alter bei der ersten Geburt zeigt ebenfalls in beiden Kohorten die gleiche Tendenz: mit höherer Ausbildung nimmt auch das Alter bei der ersten Geburt zu (Tabelle und Diagramm 3.3.2). Allerdings ist der Verlauf hier nicht parallel: In Heidelberg zeigt sich im Gegensatz zu Potsdam, wo der Anstieg durch alle Stufen nahezu konstant ist (22,4-23,3-24,5), und wie schon bei den ausbildungsabhängigen Menstruationsfaktoren zu sehen war- zwischen der zweiten und dritte Stufe ein wesentlich stärkerer Anstieg als zwischen den ersten beiden Stufen (24,1-25,4-28,9).

Das gleiche Phänomen läßt sich auch bei dem Anteil der Frauen, die ihr erstes bzw. zweites Kind gestillt haben, zeigen. In beiden Kohorten nimmt die Stillrate mit steigender Ausbildung zu – in Potsdam wieder mit annähernd gleichbleibender Steigerung (77,7%-81%-82,5%) und in Heidelberg mit einem Sprung zwischen zweiter und dritter Stufe (75,2%-76,6%-87,4%), so daß die Stillrate auf der letzten Stufe im Gegensatz zu den anderen Stufen in Heidelberg höher ist als in Potsdam (Tabelle und Diagramm 3.3.3).

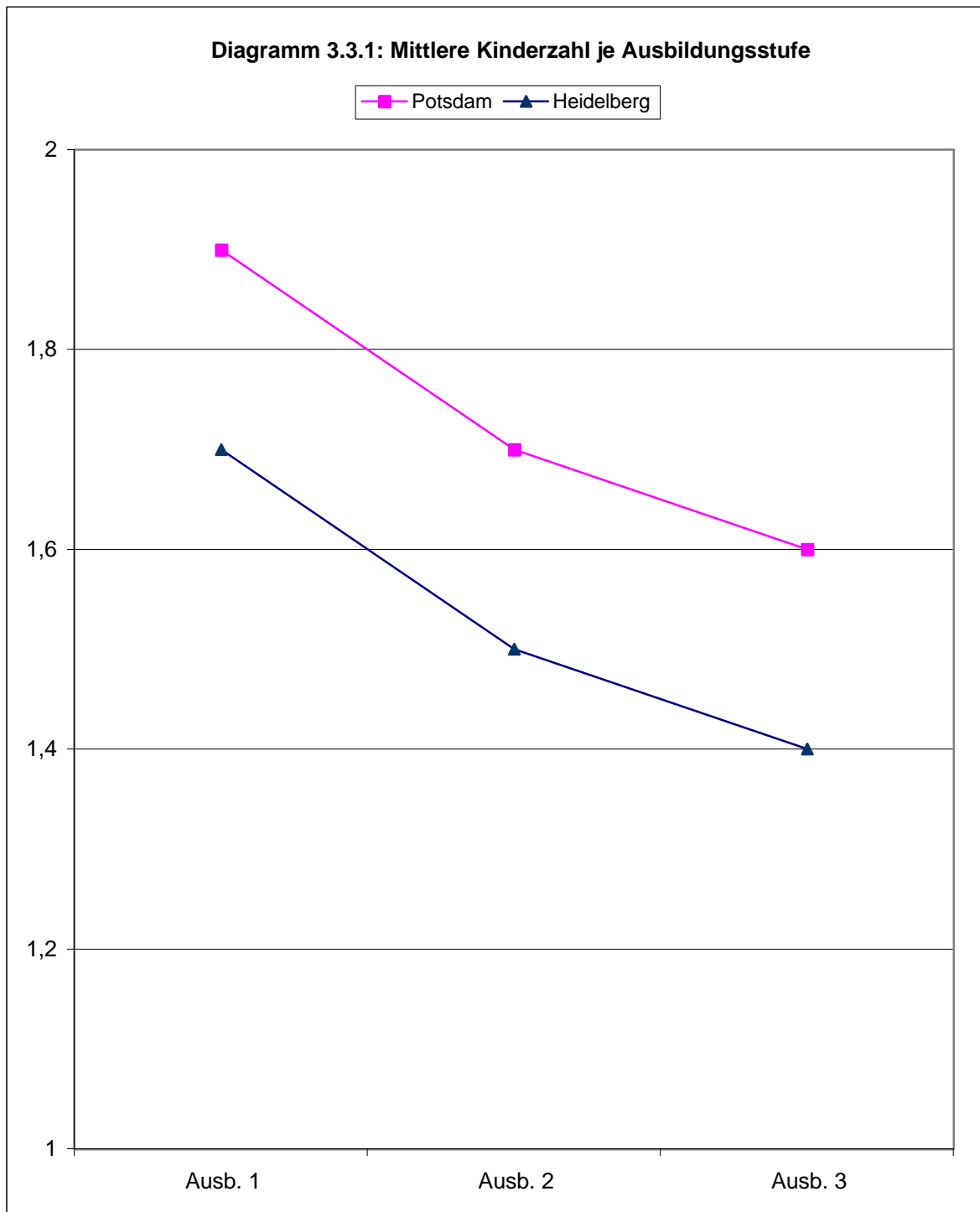
Wie Tabelle und Diagramm 3.3.4 zeigen, gibt es auch bei der mittleren Dauer des Stillens, die tendenziell ebenfalls in beiden Gruppen mit der Ausbildung steigt, die mit Abstand deutlichste Veränderung in Heidelberg zwischen der zweiten und dritten Stufe (von 12,6 auf 19,6 Wochen).

**Tab. 3.3.1: Mittlere Kinderzahl je Ausbildungsstufe**

Ausbildung*	Potsdam			Heidelberg		
	N°	MW	Std. Abw.	N°	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	6954	1,9	1,1	5478	1,7	1,2
Ausbildungsstufe 2	4956	1,7	1	4806	1,5	1,1
Ausbildungsstufe 3	4721	1,6	0,9	3286	1,4	1,1

\* 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß

° Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

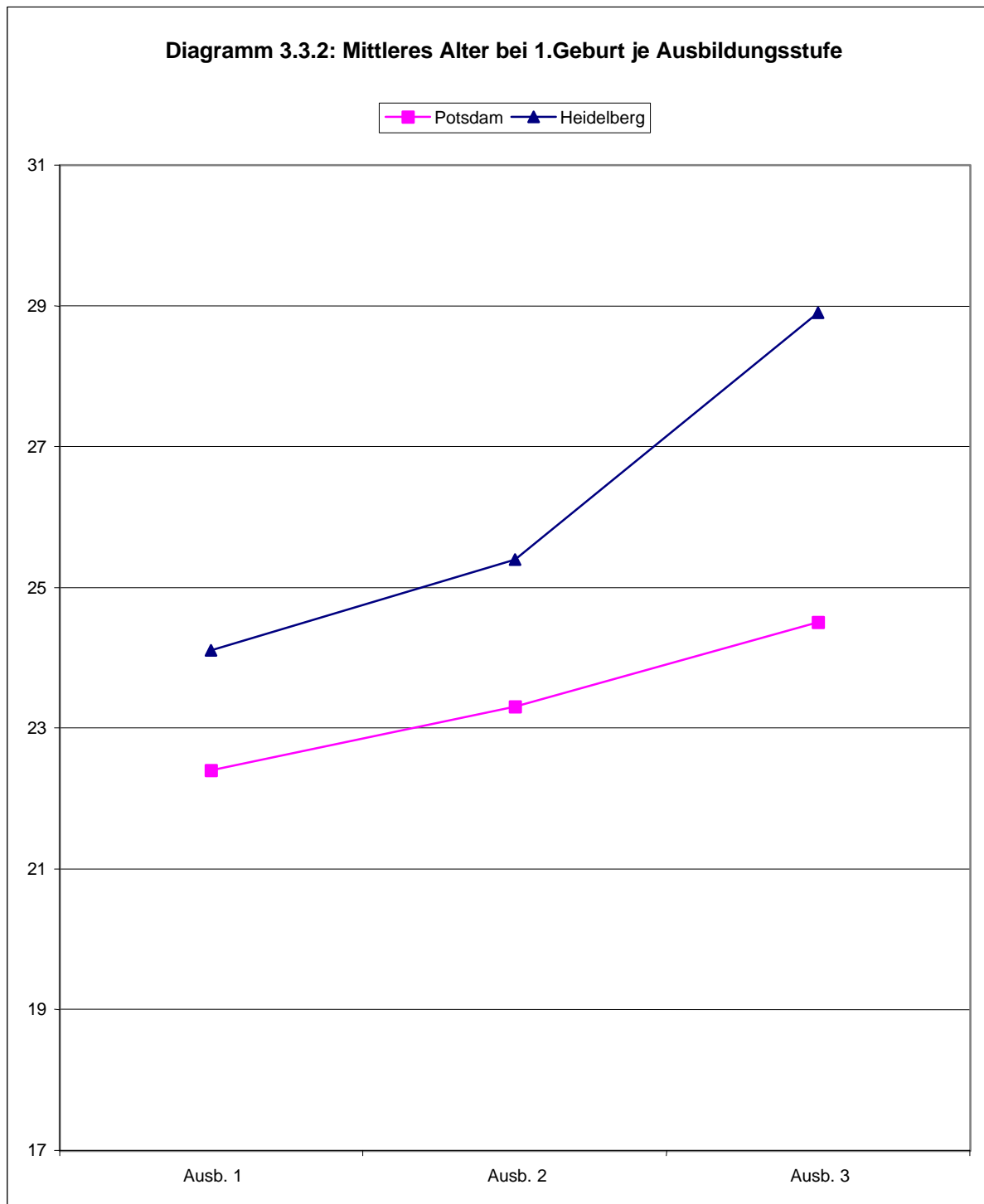


**Tab. 3.3.2: Mittleres Alter bei 1. Geburt je Ausbildungsstufe**

Ausbildung*	Potsdam			Heidelberg		
	N°	MW	Std. Abw.	N°	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	6385	22,4	3,4	4645	24,1	4,4
Ausbildungsstufe 2	4427	23,3	3,7	3814	25,4	4,5
Ausbildungsstufe 3	4141	24,5	3,8	2342	28,9	4,7

\* 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß

° Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

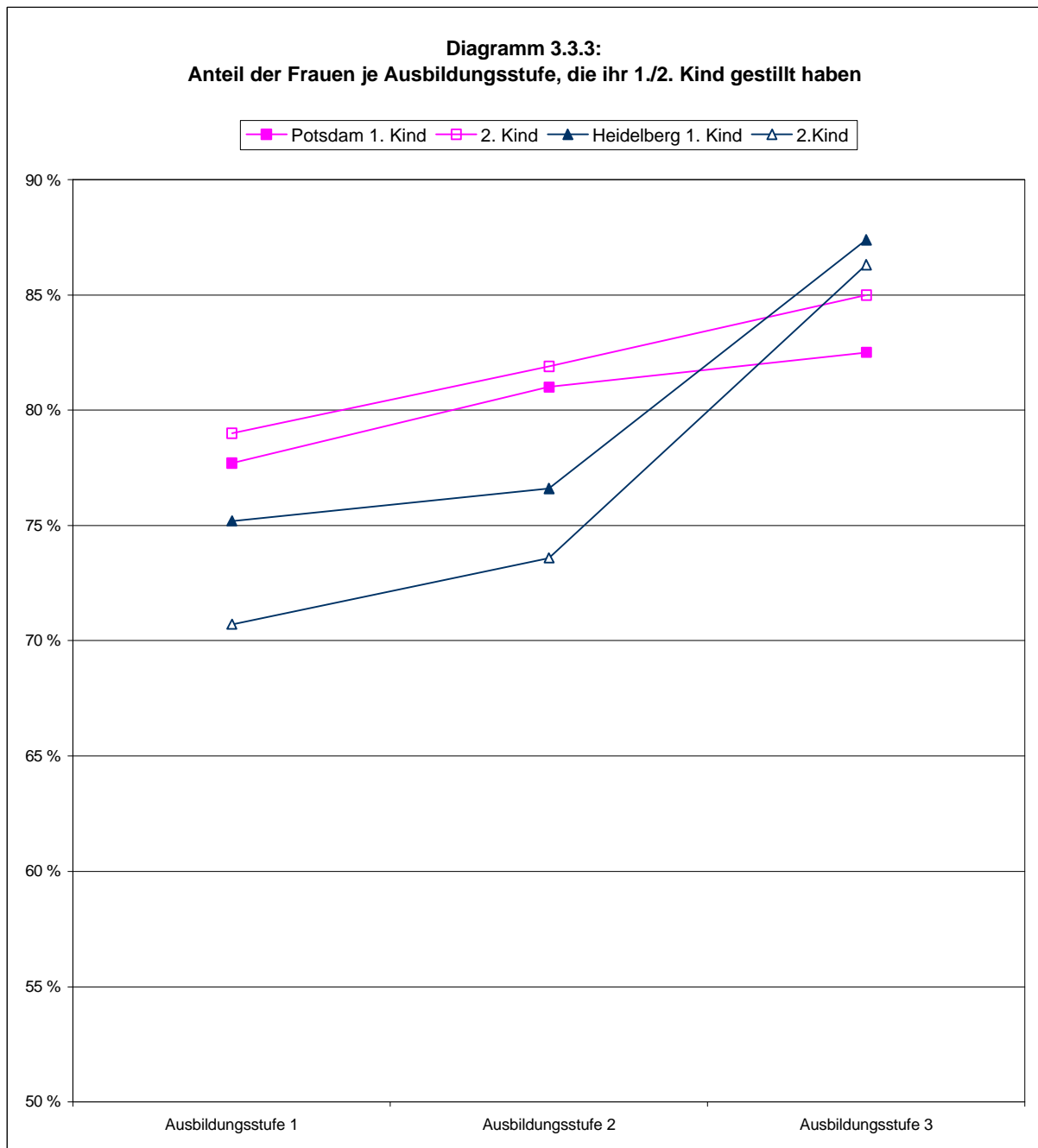


**Tab. 3.3.3: Anteil der Frauen je Ausbildungsstufe, die ihr 1./2. Kind gestillt haben**

Ausbildungsstufe	Potsdam				Heidelberg			
	1. Kind		2. Kind		1. Kind		2. Kind	
	N*	%	N*	%	N*	%	N*	%
Ausbildungsstufe 1	6385	77,7	4555	79	4591	75,2	3286	70,7
Ausbildungsstufe 2	4427	81	3106	81,9	3790	76,6	2569	73,6
Ausbildungsstufe 3	4141	82,5	2872	85	2341	87,4	1619	86,3

\* Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

§ 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß

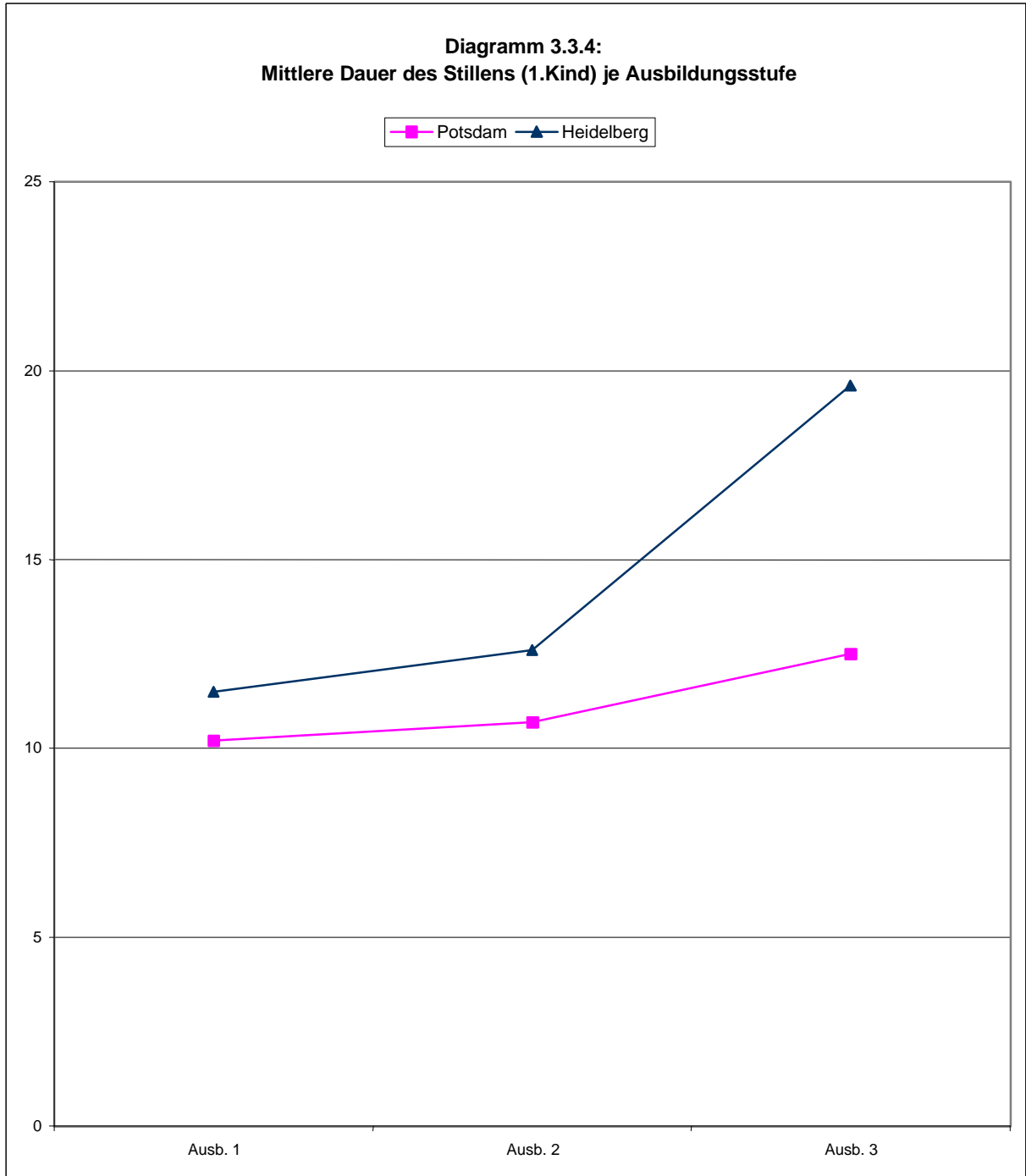


**Tab. 3.3.4: Mittlere Dauer des Stillens (1.Kind) in Wochen je Ausbildungsstufe**

Ausbildungsstufe	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	4963	10,2	10,4	3452	11,5	12
Ausbildungsstufe 2	3588	10,7	10,5	2902	12,6	12,6
Ausbildungsstufe 3	3418	12,5	11,9	2045	19,6	15,4

\* Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

§ 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß





#### *4.3.4 Kalenderjahrabhängige Darstellung*

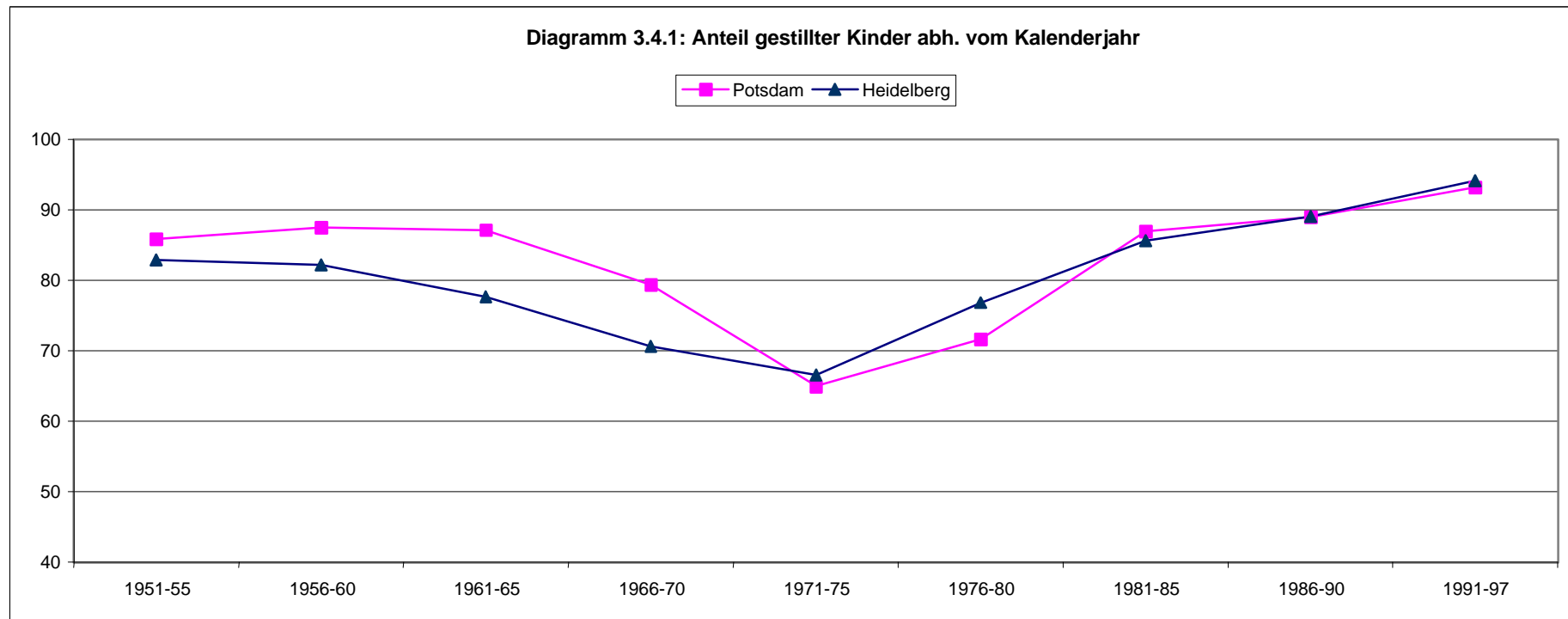
Da sich bei der Stillpraxis eher die Frage nach dem Kalenderjahr, in dem gestillt bzw. nicht gestillt wurde, als nach dem Geburtsjahr der Frauen stellt, wurde für die entsprechenden Variablen die kalenderjahrabhängige Darstellung gewählt.

Wie in Tabelle und Diagramm 3.4.1 zu sehen ist, zeigt der Anteil gestillter Kinder sowohl in Potsdam als auch in Heidelberg einen Abfall bis zum Zeitraum von 1971-75, wo er mit 65 bzw. 66,6% einen deutlichen Tiefpunkt erreicht, um danach in beiden Kohorten auf über 90% anzusteigen.

Auch die durchschnittliche Dauer des Stillens (Tabelle und Diagramm 3.4.2) liegt in beiden Kohorten im Zeitraum von 1971-75 am niedrigsten (7,9 Wochen in Potsdam; 8,5 Wochen in Heidelberg) und steigt danach - in Potsdam etwas verzögert – auf über 15 Wochen an.

**Tab. 3.4.1: Anteil der Frauen, die ihr 1. Kind gestillt haben abhängig vom Kalenderjahr**

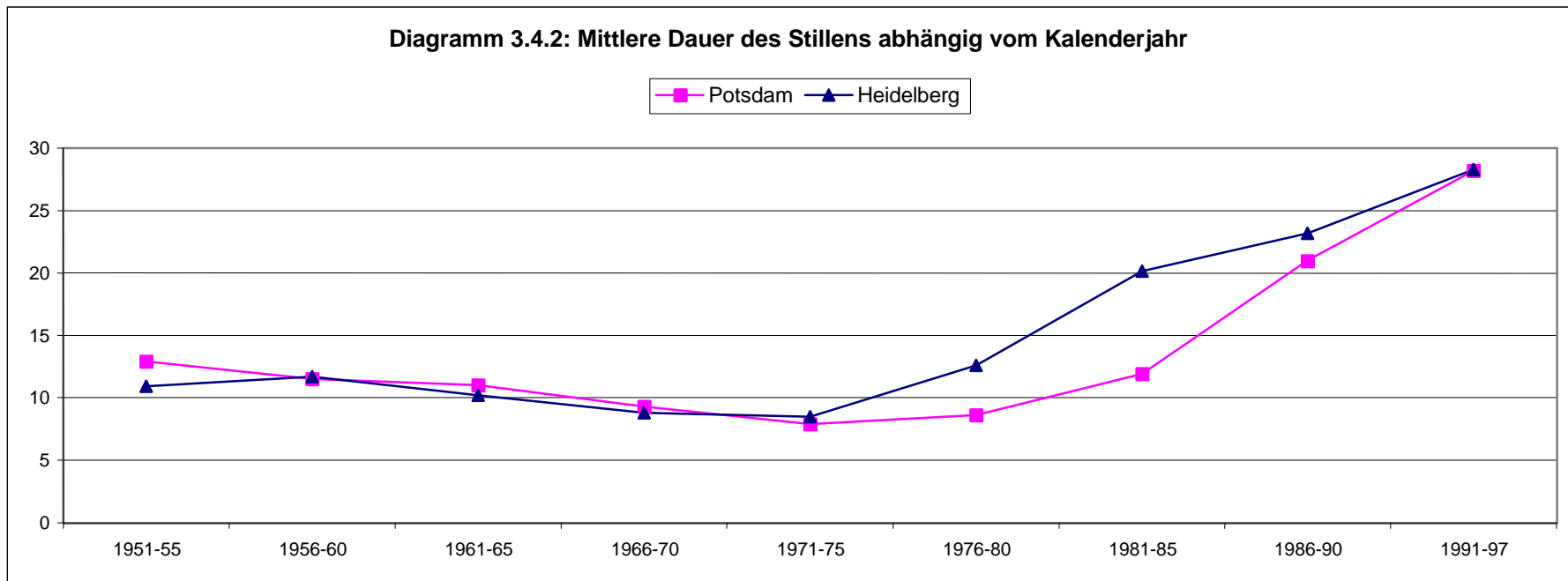
Kalenderjahre	Potsdam		Heidelberg	
	%	N	%	N
1951-55	85,8	749	82,9	339
1956-60	87,5	1593	82,2	954
1961-65	87,1	2120	77,7	1417
1966-70	79,4	1712	70,6	1272
1971-75	65	1447	66,6	878
1976-80	71,6	1878	76,8	1124
1981-85	86,9	1697	85,6	1171
1986-90	89	544	89,1	822
1991-97	93,2	150	94,1	400



**Tab. 3.4.2: Mittlere Dauer des Stillens in Wochen abhängig vom Kalenderjahr**

Kalenderjahre	Potsdam			Heidelberg		
	MW	Std. Abw.	N	MW	Std. Abw.	N
1951-55	12,9	13,8	749	10,9	10,6	338
1956-60	11,5	12,2	1593	11,7	11	954
1961-65	11	10,7	2120	10,2	9,8	1416
1966-70	9,3	9,9	1712	8,8	9	1272
1971-75	7,9	8,9	1447	8,5	9,9	878
1976-80	8,6	8,1	1878	12,6	13,4	1124
1981-85	11,9	9,1	1697	20,1	15,9	1170
1986-90	21	11,8	544	23,2	15	822
1991-97	28,2	15,4	150	28,3	15	400

**Diagramm 3.4.2: Mittlere Dauer des Stillens abhängig vom Kalenderjahr**



## **4.4 Hormoneinnahme**

### *4.4.1 Kohorten insgesamt*

Die Unterschiede zwischen den Frauen in Potsdam und Heidelberg hinsichtlich der Einnahme oraler Kontrazeptiva und von Hormonersatzpräparaten sind insgesamt weniger ausgeprägt als bei den generativen Faktoren. Wie Tabelle und Diagramm 4.1.1-4.1.2 zeigen, liegt der Prozentsatz der Frauen, die jemals die Pille genommen haben, in Potsdam bei 81,5%, und in Heidelberg bei 79,2%. Mit 58,9% ist der Anteil der Frauen, die Hormone in den Wechseljahren genommen haben oder noch nehmen, dagegen in Heidelberg etwas höher als in Potsdam mit 55,5%. Das mittlere Alter bei Beginn der Pilleneinnahme bzw. der Hormoneinnahme liegt in beiden Kohorten dicht beieinander (?? und ?? bzw. 49,9 und 49 Jahre). Der einzige deutlichere Unterschied zeigt sich bei der durchschnittlichen Dauer der Pilleneinnahme (auf die Dauer der Hormoneinnahme wird später eingegangen), die mit 10,2 Jahren in Potsdam fast 2 Jahre über der in Heidelberg liegt.

**Tab. 4.1.1: Einnahme exogener Hormone in % je Kohorte**

		Potsdam		Heidelberg	
		N	%	N	%
Jemals Pille genommen?					
	ja	13561	81,5	10749	79,2
	nein	3070	18,5	2823	20,8
Hormone eingenommen in den Wechseljahren?*					
	ja	4672	55,5	4121	58,9
	nein	3750	44,5	2872	41,1

\* Frage nur von Frauen beantwortet, die angeben in den Wechseljahren zu sein oder gewesen zu

**Tab. 4.1.2: Percentilen und Mittelwerte zur Dauer der Einnahme exogener Hormone**

	Potsdam						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<b><i>P50 (Median)</i></b>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<b><i>MW</i></b>	<i>Std.Abw.</i>
Alter, Beginn Pilleneinnahme	17,5	19,5	21,5	29,5	33	24,3	7,0
Dauer Einnahme Pille°	2	6	12	15	15	10,2	5,0
Alter, Beginn Hormoneinnahme°	44	48	50	53	55	49,9	4,2
	Heidelberg						
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<b><i>P50 (Median)</i></b>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<b><i>MW</i></b>	<i>Std.Abw.</i>
Alter, Beginn Pilleneinnahme	17,5	17,5	21,5	27,5	33	23,1	6,3
Dauer Einnahme Pille°	2	4	8	14	15	8,5	4,9
Alter, Beginn Hormoneinnahme°	42	46	50	52	55	49,0	4,2

°Angabe in Jahren

#### 4.4.2 Alterskategorieabhängige Darstellungen der Daten zur Pilleneinnahme

Der prozentuale Anteil der Frauen, die jemals die Pille eingenommen haben, zeigt wie schon bei den Werten für die Kohorten insgesamt, auch bei der alterskategorieabhängigen Darstellung keine deutlichen Unterschiede zwischen Potsdam und Heidelberg (Tabelle und Diagramm 4.2.1.1). Der Anteil liegt nur in der ersten Kategorie in Heidelberg höher (38,6% zu 28,8%), danach steigt er in beiden Kohorten parallel bis zur sechsten Kategorie an und bleibt dann in etwa konstant bei 95% (in Potsdam) bzw. 90% (in Heidelberg).

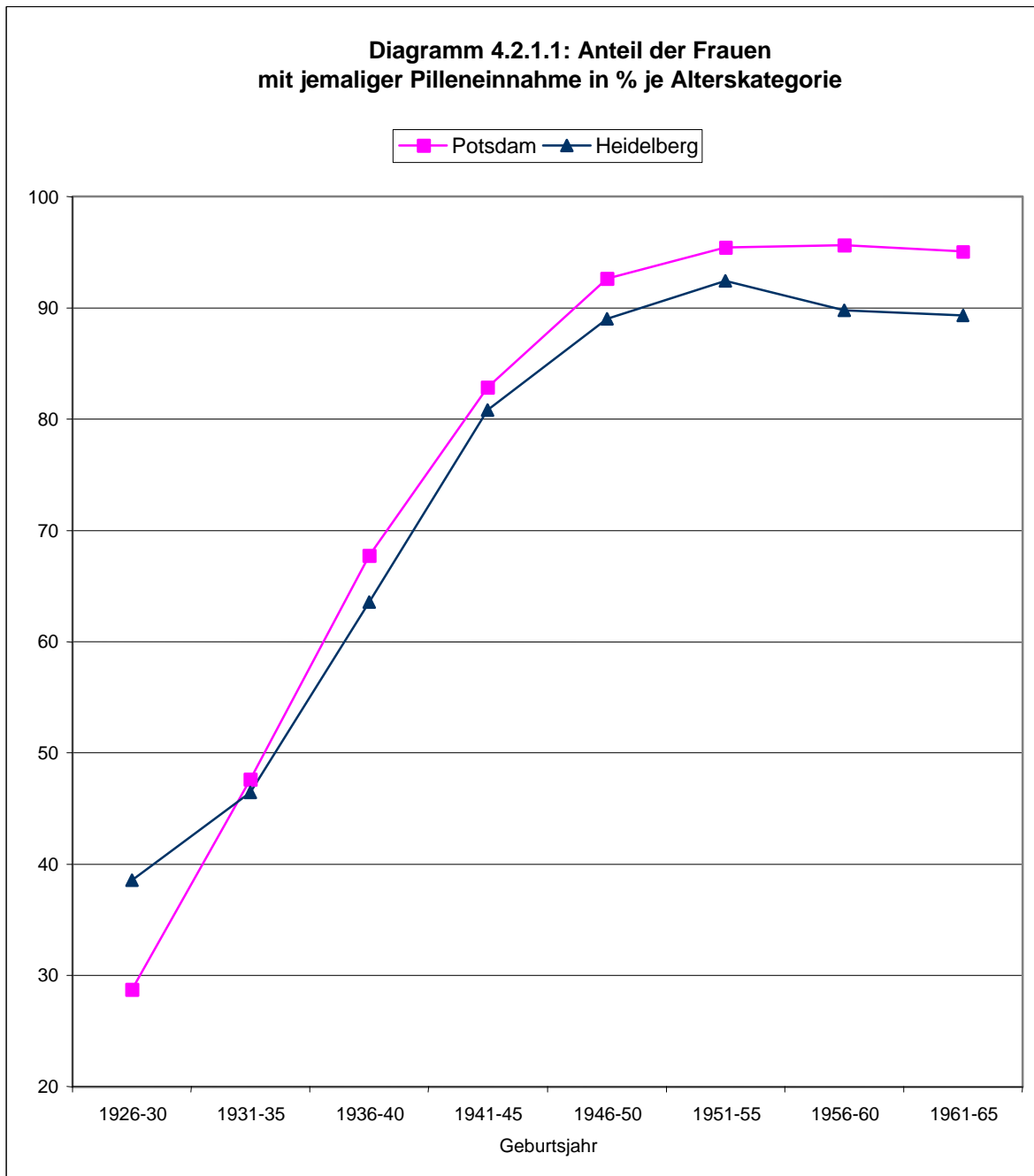
Tabelle und Diagramm 4.2.1.2 zeigen, daß das durchschnittliche Alter bei Beginn der Pilleneinnahme ebenfalls nahezu parallel von 38 bzw. 35,5 auf ca. 18,5 in beiden Kohorten sinkt. Dabei liegen die Werte in Potsdam außer in den letzten beiden Kategorien im Mittel 1,5 Jahre über den entsprechenden Werten in Heidelberg

Dagegen ist die Differenz zwischen Potsdam und Heidelberg bei der mittleren Dauer der Einnahme stärker ausgeprägt. Von der ersten bis zu fünften Kategorie sieht man in Heidelberg einen leichten (von 8 auf 8,9 Jahre), in Potsdam einen stärkeren Anstieg (von 7,6 auf 10,8 Jahre), wonach die Dauer in Heidelberg wieder auf ca. 8 Jahre absinkt und in Potsdam auf ca. 10 Jahre.

**Tab. 4.2.1.1: Anteil der Frauen mit jemaliger Pilleneinnahme in % je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam		Heidelberg	
	N°	%	N°	%
1926-30	327	28,8	83	38,6
1931-35	1939	47,6	1578	46,5
1936-40	2892	67,8	2070	63,5
1941-45	2436	82,8	2342	80,8
1946-50	2056	92,6	2137	89,0
1951-55	2834	95,4	2390	92,4
1956-60	2853	95,7	2383	89,8
1961-65	1278	95,1	589	89,3

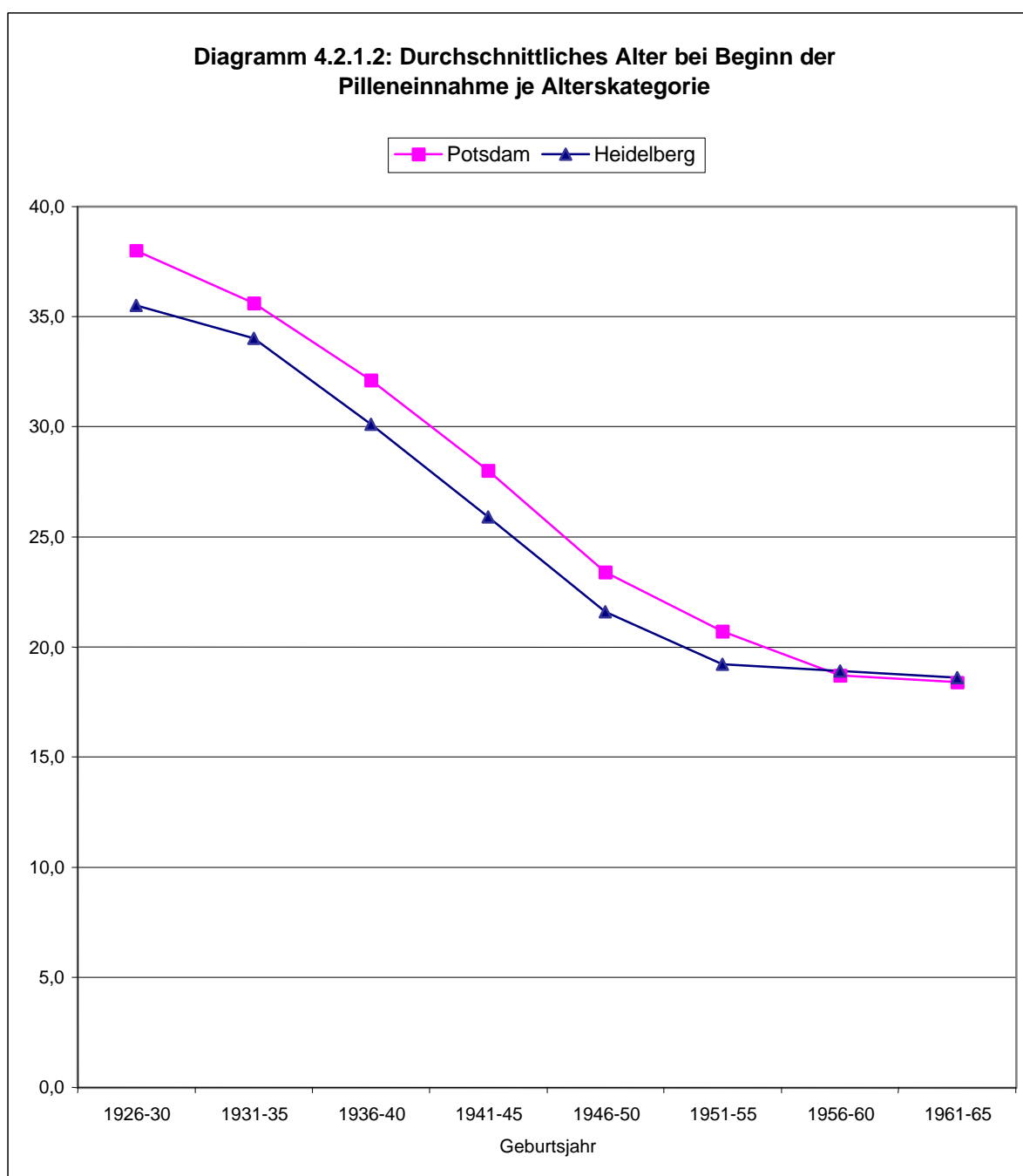
° Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie



**Tab. 4.2.1.2: Durchschnittliches Alter bei Beginn der Pilleneinnahme je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N°	MW	Std. Abw.	N°	MW	Std. Abw.
1926-30	94	38,0	3,6	32	35,5	4,3
1931-35	922	35,6	4,2	731	34,0	4,6
1936-40	1959	32,1	4,7	1314	30,1	4,6
1941-45	2017	28,0	4,5	1893	25,9	4,4
1946-50	1904	23,4	4,1	1902	21,6	3,4
1951-55	2704	20,7	3,6	2203	19,2	3,4
1956-60	2727	18,7	3,3	2135	18,9	3,8
1961-65	1215	18,4	3,2	526	18,6	3,5

° Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie

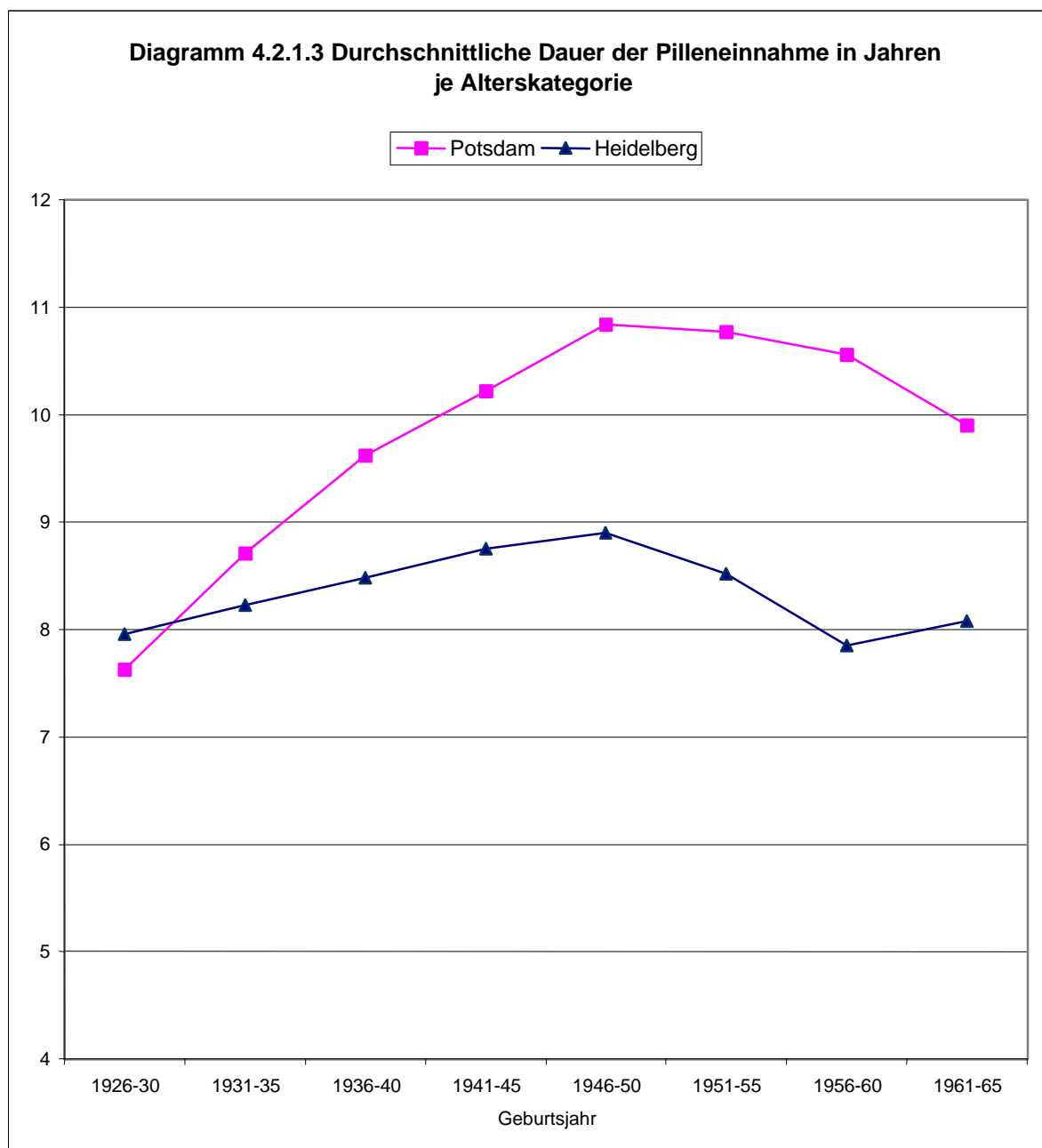




**Tab. 4.2.1.3: Durchschnittliche Dauer der Pilleneinnahme in Jahren je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N°	MW	Std. Abw.	N°	MW	Std. Abw.
1926-30	94	7,6	4,7	28	8,0	5,1
1931-35	921	8,7	5,2	715	8,2	5,2
1936-40	1958	9,6	5,3	1290	8,5	5,2
1941-45	2015	10,2	5,3	1870	8,8	5,1
1946-50	1903	10,8	5,0	1883	8,9	4,7
1951-55	2704	10,8	4,8	2181	8,5	4,8
1956-60	2725	10,6	4,7	2120	7,9	4,8
1961-65	1215	9,9	4,8	525	8,1	4,6

° Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie



#### *4.4.3 Ausbildungsabhängige Darstellungen der Daten zur Pilleneinnahme*

Der Anteil der Frauen mit Pilleneinnahme ist auch in dieser Darstellung (Tabelle und Diagramm 4.2.2.1) in beiden Kohorten vergleichbar: er steigt mit höherer Ausbildung deutlich an (Potsdam: 78,1-80,4-87,9%; Heidelberg: 75,3-79,6-85,2%).

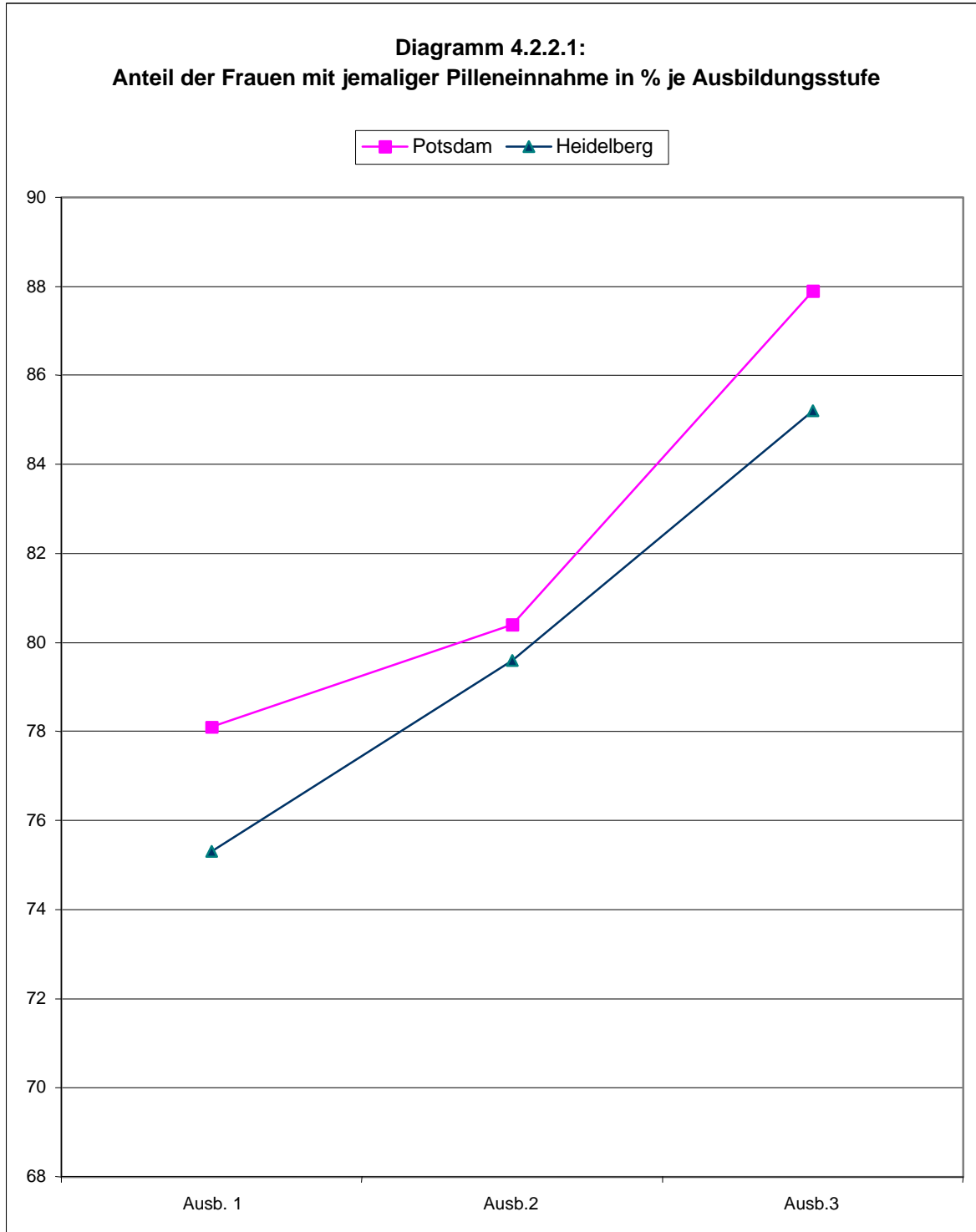
In Tabelle und Diagramm 4.2.2.2 stellt sich eine fast gegenteilige Beziehung zwischen Ausbildung und Dauer der Pilleneinnahme in Potsdam und Heidelberg dar. Während in Heidelberg die durchschnittliche Dauer mit steigender Ausbildung sinkt, deutet sich dieser Trend in Potsdam allenfalls zwischen dem ersten und zweiten Ausbildungsstand an.

**Tab. 4.2.2.1: Anteil der Frauen mit jemaliger Pilleneinnahme in % je Ausbildungsstufe**

Ausbildungs§	Potsdam		Heidelberg	
	N*	%	N*	%
Ausbildungsstufe 1	6954	78,1	5477	75,3
Ausbildungsstufe 2	4956	80,4	4805	79,6
Ausbildungsstufe 3	4721	87,9	3286	85,2

§ 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß

\* Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

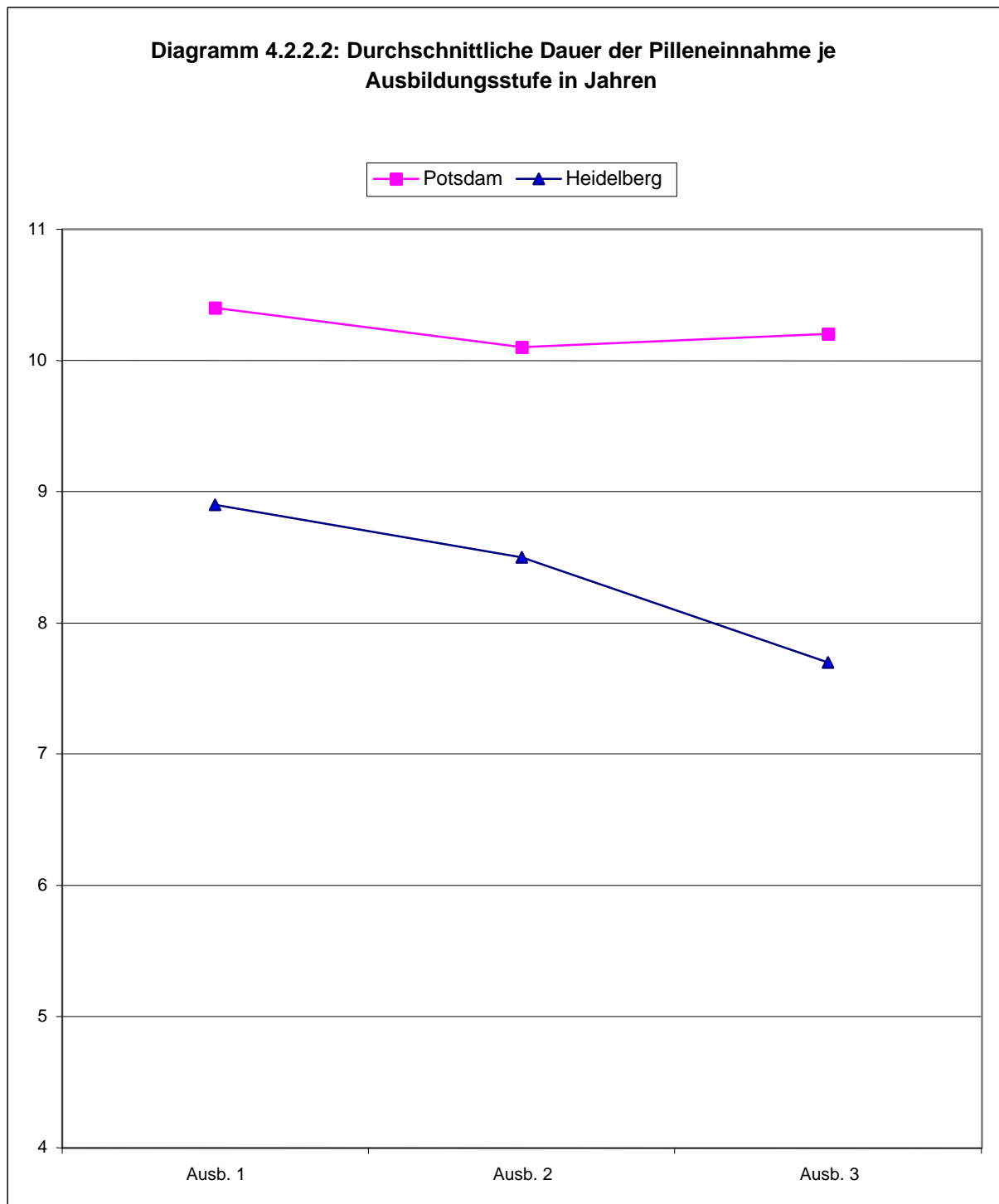


**Tab. 4.2.2.2: Durchschnittliche Dauer der Pilleneinnahme je Ausbildungsstufe in Jahren**

Ausbildung*	Potsdam			Heidelberg		
	N°	MW	Std. Abw.	N°	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	5424	10,4	5	4066	8,9	5
Ausbildungsstufe 2	3979	10,1	5,1	3783	8,5	4,9
Ausbildungsstufe 3	4146	10,2	5	2761	7,7	4,8

\* 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß

° Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe



#### *4.4.4 Einnahmedauer der Hormonersatzpräparate*

Zur Verdeutlichung ist im Fragenschema 4.3 der Ablauf der Fragen zur Hormoneinnahme in den Wechseljahren dargestellt.

Auf Grund der Tatsache, daß in beiden Kohorten die Mehrzahl der Frauen, die angeben, Hormone einzunehmen oder eingenommen zu haben, die Einnahme noch nicht beendet hat, ist die mittlere Dauer der Einnahme wenig aussagekräftig. Daher wurde auf entsprechende Darstellungen verzichtet. Aus Tabelle 4.3.1 geht hervor, daß die mittlere Dauer der Einnahme bei den Frauen nach Beendigung der Hormonersatztherapie (auch nach Ausschluß der Frauen, deren Einnahmedauer unter einem Jahr lag) unter der der Frauen liegt, die noch Hormone einnehmen. Aus diesem Grund kann die voraussichtliche Einnahmedauer nicht anhand der Frauen nach Beendigung der Einnahme geschätzt werden.

In allen Untergruppen zeigt sich aber in Heidelberg eine um ca. ein Jahr längere Einnahmedauer als in Potsdam.

**Fragenschema 4.3:**

**"Sind oder waren Sie schon in den Wechseljahren?"**

	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
ja	8422	50,6	6998	51,4
nein	8209	49,4	6618	48,6

**wenn ja**

**"Nehmen oder nahmen Sie jemals Hormone während der Wechseljahre?"**

	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
ja	4672	55,5	4121	58,9
nein	3750	44,5	2872	41,1

**wenn ja**

**"Nehmen Sie diese Hormone noch heute ein?"**

	Potsdam		Heidelberg	
	N	%	N	%
ja	3364	72	3128	75,8
nein	1308	28	1001	24,2

**"Wie alt waren Sie, als Sie mit der Einnahme der Hormone begannen?"**

**"Wielange nahmen oder nehmen Sie diese Hormone ein?"**

**Tab. 4.3.1: Durchschnittliche Dauer der Einnahme von HRT in Jahren**

	Potsdam							
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50 (Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>MW</i>	<i>Std.Abw.</i>	N
bei Frauen, die HRT nehmen <u>oder</u> jemals genommen haben	0,25	0,75	2,5	5,5	8,5	3,7	3,2	4671
bei Frauen, die noch HRT nehmen	0,75	1,5	3,5	5,5	8,5	4,3	3,3	3363
bei Frauen nach Beendigung der HRT	0,25	0,25	1,5	2,5	5,5	2,1	2,5	1308
bei Frauen nach Beendigung der HRT <u>und</u> mit Einnahmedauer von mindestens 1 Jahr	1,5	1,5	2,5	4,5	7,5	3,7	2,7	676
	Heidelberg							
	<i>P10</i>	<i>P25</i>	<i>P50 (Median)</i>	<i>P75</i>	<i>P90</i>	<i>MW</i>	<i>Std. Abw.</i>	N
bei Frauen, die HRT nehmen <u>oder</u> jemals genommen haben	0,25	1,5	4,5	7,5	10,5	4,8	3,9	4101
bei Frauen, die noch HRT nehmen	0,75	2,5	4,5	8,5	11,5	5,5	4	3111
bei Frauen nach Beendigung der HRT	0,25	0,25	1,5	4,5	7,5	2,7	3	989
bei Frauen nach Beendigung der HRT <u>und</u> mit Einnahmedauer von mindestens 1 Jahr	1,5	2,5	3,5	5,5	8,5	4,5	3	556

#### *4.4.5 Alterskategorieabhängige Darstellungen der Daten zur Hormoneinnahme*

Der Anteil der Frauen, die Hormonersatzpräparate einnehmen, liegt in beiden Kohorten über alle Alterskategorien dicht beieinander (Tabelle und Diagramm 4.3.2.1). Er steigt sowohl in Potsdam als auch in Heidelberg von der ersten bis zur vierten Kategorie um ca. 30% auf 66,8% (in Potsdam) bzw. auf 64,1% (in Heidelberg) an und sinkt dann bis zur sechsten wiederum auf 61,4% in Potsdam bzw. auf 55,6% in Heidelberg ab. Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs in den Kategorien sieben und acht, sind die entsprechenden Werte nicht im Diagramm dargestellt.

Wie in Tabelle und Diagramm 4.3.2.2 zu sehen, ist der Verlauf des durchschnittlichen Alters bei Beginn der Hormoneinnahme in den beiden Kohorten nicht nennenswert unterschiedlich. Nur in den ersten vier Kategorien liegt das mittlere Alter in Potsdam um ein bis zwei Jahre über dem in Heidelberg, danach zeigen sich nur noch minimale Abweichungen und die Werte sinken auf 40 Jahre in den letzten beiden Kategorien. Wegen der vorgegebenen Auswahl an Antworten im Fragebogen war eine Angabe von unter 40 Jahren nicht möglich.

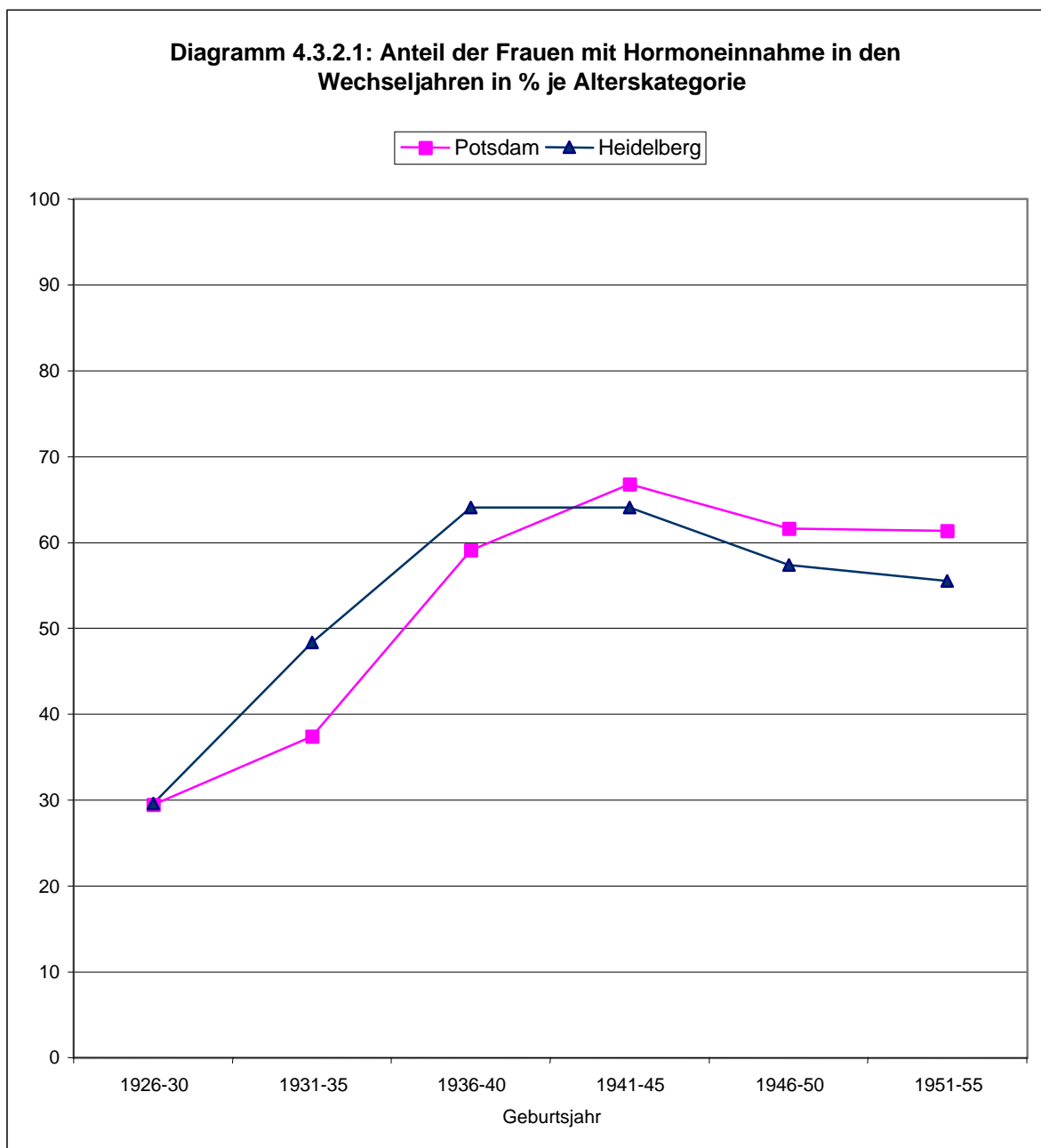


**Tab. 4.3.2.1: Anteil der Frauen mit Hormoneinnahme in den Wechseljahren in % je Alterskategorie\***

Geburtsjahr	Potsdam		Heidelberg	
	N°	%	N°	%
1926-30	319	29,5	81	29,6
1931-35	1903	37,4	1554	48,3
1936-40	2854	59,2	2016	64,1
1941-45	2172	66,8	2062	64,1
1946-50	847	61,6	1022	57,4
1951-55	285	61,4	207	55,6
(1956-60)	37	73,0	43	60,5
(1961-65)	5	60	8	50

° Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie

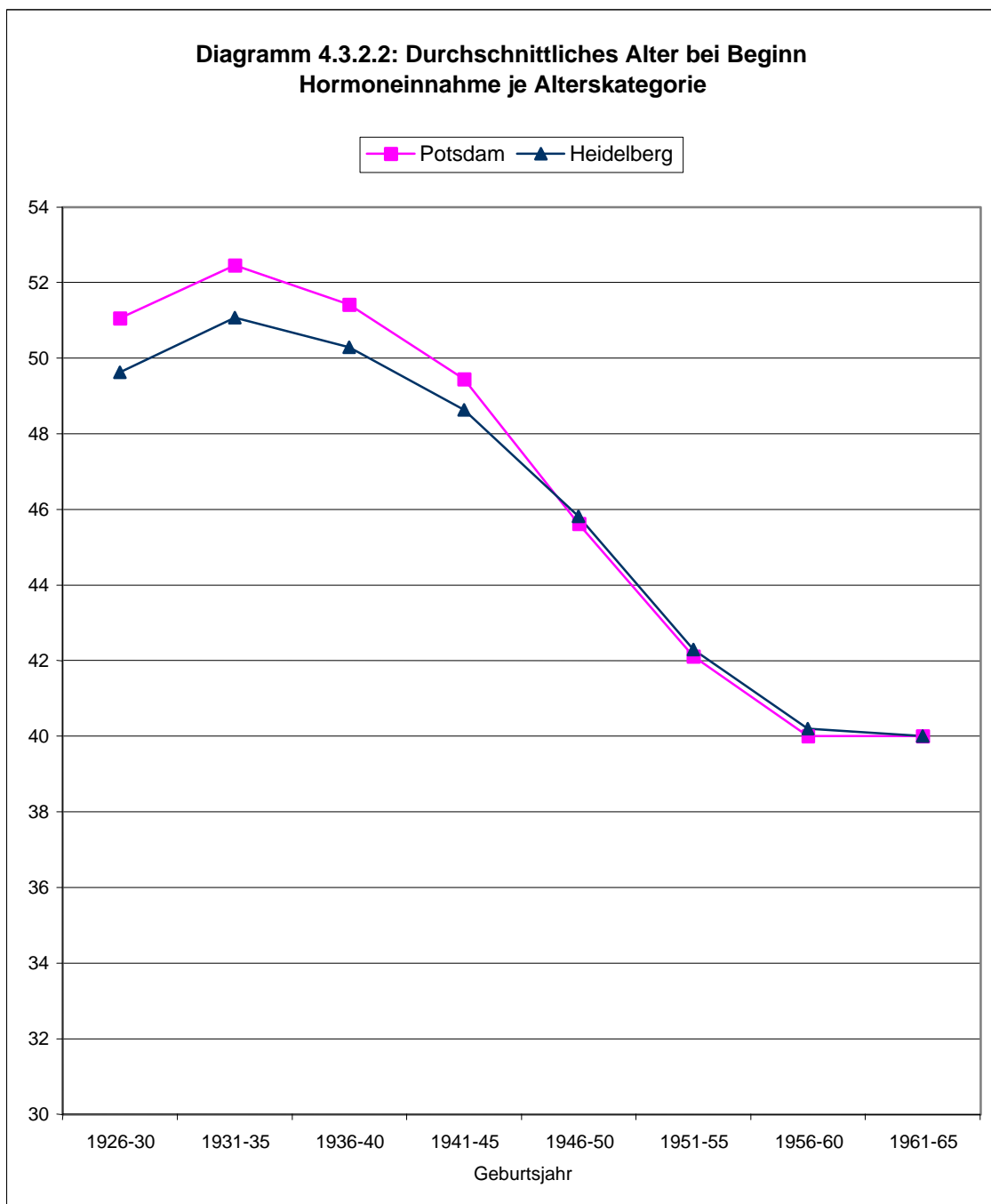
\* Frage nur von Frauen beantwortet, die angeben in den Wechseljahren zu sein oder gewesen zu



**Tab. 4.3.2.2: Durchschnittliches Alter bei Beginn der Hormoneinnahme je Alterskategorie**

Geburtsjahr	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
1926-30	94	51,1	5,1	24	49,6	5,4
1931-35	712	52,5	4,1	751	51,1	4,5
1936-40	1688	51,4	3,5	1292	50,3	3,7
1941-45	1450	49,4	2,8	1322	48,6	3,4
1946-50	522	45,6	2,6	587	45,8	2,9
1951-55	175	42,1	1,9	115	42,3	1,9
1956-60	27	40,0	0	26	40,2	0,4
1961-65	3	40,0	0	4	40	0

\* Anzahl beantworteter Fragen je Alterskategorie



#### *4.4.6 Ausbildungsabhängige Darstellungen der Daten zur Hormoneinnahme*

In Tabelle und Diagramm 4.3.3.1 erkennt man, daß der Anteil der Frauen mit Hormoneinnahme in Potsdam klar mit höherer Ausbildung ansteigt (von 50,4% über 58% auf 63,1%). In Heidelberg dagegen läßt sich nur von der ersten zur zweiten Stufe ein Anstieg erkennen (von 56,2% auf 61%), während der Anteil von der zweiten zur dritte Stufe so gut wie unverändert bleibt (61% bzw. 61,3%).

Beim mittleren Alter bei Beginn der Hormoneinnahme läßt sich dagegen weder in Potsdam noch in Heidelberg eine klare Tendenz erkennen. Dabei liegt das Alter in allen Ausbildungsstufen in Potsdam um ein Jahr höher als in Heidelberg (Tabelle und Diagramm 4.3.3.2)

**Tab. 4.3.3.1: Anteil der Frauen mit Hormoneinnahme in den Wechseljahren§ je Ausbildungsstufe**

Ausbildung°	Potsdam		Heidelberg	
	N*	%	N*	%
Ausbildungsstufe 1	4005	50,4	3073	56,2
Ausbildungsstufe 2	2681	58	2704	61
Ausbildungsstufe 3	1735	63,1	1211	61,3

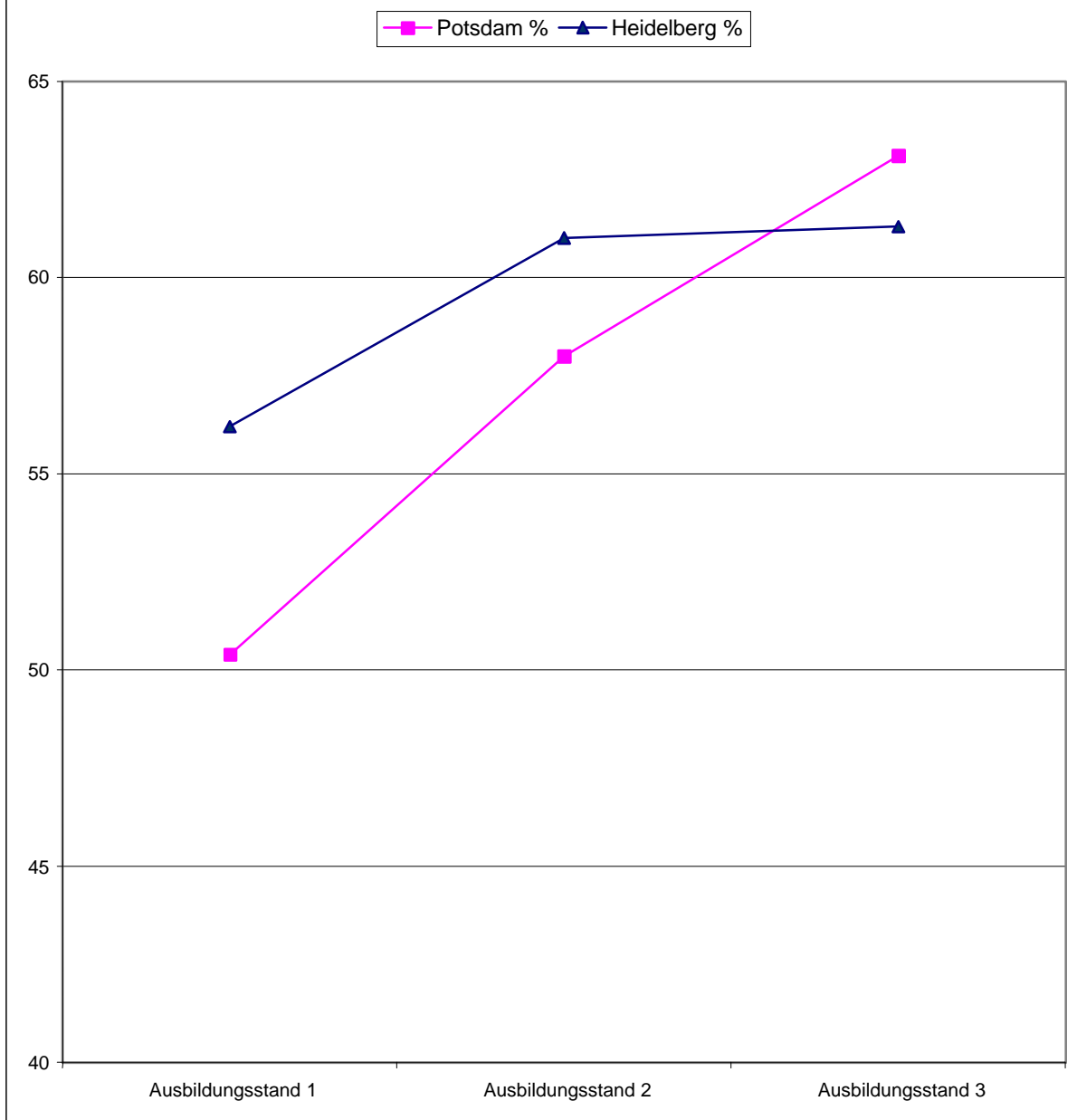
° 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß;

3= (Fach)hochschulabschluß

\* Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

§ Frage nur von Frauen beantwortet, die angeben in den Wechseljahren zu sein oder gewesen zu

**Diagramm 4.3.3.1: Anteil der Frauen mit Hormoneinnahme in den Wechseljahren in % je Ausbildungsstufe**

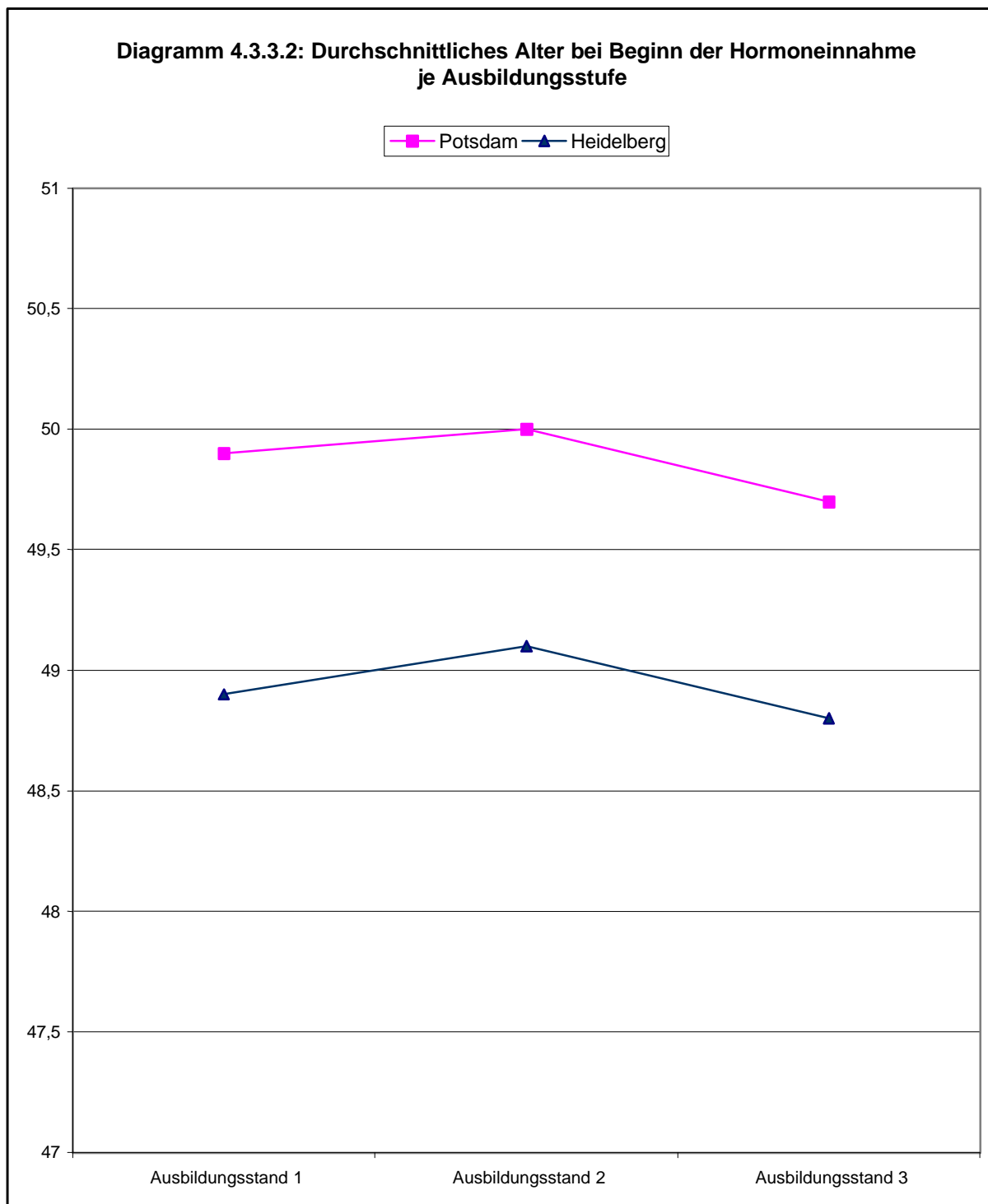


**Tab. 4.3.3.2: Durchschnittliches Alter bei Beginn der Hormoneinnahme je Ausbildungsstufe**

Ausbildungsstufe	Potsdam			Heidelberg		
	N*	MW	Std. Abw.	N*	MW	Std. Abw.
Ausbildungsstufe 1	2019	49,9	4,3	1728	48,9	4,4
Ausbildungsstufe 2	1556	50	4,1	1648	49,1	4,1
Ausbildungsstufe 3	1096	49,7	4,1	742	48,8	4

\* Anzahl beantworteter Fragen je Ausbildungsstufe

§ 1=in Ausbildung, kein Abschluß, (Teil)facharbeiter; 2= Fachschulabschluß; 3= (Fach)hochschulabschluß



## **5 Diskussion**

Das Ziel der *European Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) ist die Untersuchung der Beeinflussung des Risikos für chronische Erkrankungen durch Ernährungsfaktoren. Eine solche Untersuchung ist nur unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren – etablierter oder vermuteter – möglich. Da bei Frauen das Risiko für etliche chronische Krankheiten entscheidend durch ihre Reproduktionsgeschichte bestimmt wird, spielen diese Faktoren auch bei der Untersuchung ernährungsbedingter Risikofaktoren eine wesentliche Rolle Hunter et al. (1997). Bevor diese nicht-ernährungsbezogenen Risikofaktoren allerdings in späteren Risikoanalysen berücksichtigt werden können, ist es notwendig, sich mit Hilfe der deskriptiven Statistik ein Bild von den Verteilungen dieser Faktoren innerhalb der Studienpopulationen und den Zusammenhängen zwischen diesen Faktoren zu machen. Das ist in der vorliegenden Arbeit für die reproduktiven Faktoren der Frauen in den beiden deutschen Kohorten geschehen. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Darstellung der aufgrund der unterschiedlichen gesellschaftlichen Hintergründe in Potsdam und Heidelberg zu erwartenden Unterschiede in den Verteilungen und Zusammenhängen der reproduktiven Faktoren.

In der vorliegenden Arbeit wurde darauf verzichtet, alterskategorieabhängige Darstellungen für Ausbildung bzw. ausbildungsabhängige Darstellungen für Alter zu adjustieren. Da das Ziel in erster Linie war, die Verteilungen der Faktoren und deren Korrelationen untereinander in Potsdam und Heidelberg zu vergleichen, und da die prozentualen Anteile der Ausbildungskategorien in allen Alterskategorien (Tabellen 1.1a und 1.1b) in den beiden Kohorten sehr ähnlich sind, war nicht zu erwarten, daß sich die dargestellten Unterschiede durch Adjustierung für Ausbildung oder Alter relevant verändern würden.

Eine nur dreistufige Ausbildungsvariable wurde trotz der detaillierten Erhebung gewählt, weil nur so erreicht werden konnte, daß die Ausbildung in Potsdam und Heidelberg vergleichbar war. Aufgrund der unterschiedlichen gesellschaftlichen Struktur, in der die Frauen in Potsdam und Heidelberg ihre Ausbildung erhielten, war ein Vergleich der Ausbildung mit einer detaillierteren Ausbildungsvariablen nicht möglich.

## 5.1 Diskussion der Ergebnisse

In der Übersichtstabelle (Tabelle 1) sind die Unterschiede zwischen den beiden Kohorten bei den Fragen nach der Lebens- und Gesundheitszufriedenheit und bei der Erwerbstätigkeit am auffallendsten. In Potsdam finden sich deutlich weniger Frauen, die angaben, mit dem Leben sehr zufrieden zu sein, dagegen deutlich mehr Frauen, die voll berufstätig (Vollzeit) oder arbeitslos sind. Gegen die Vermutung, daß die niedrigere Lebenszufriedenheit in Potsdam durch die höhere Arbeitslosigkeit zu erklären ist, sprechen die Angaben zur Lebenszufriedenheit aufgeschlüsselt nach der Erwerbstätigkeit. In jeder Erwerbstätigkeitsgruppe ist die Zufriedenheit in Heidelberg deutlich höher als in Potsdam, und außerdem ist der Unterschied im Anteil der Arbeitslosen auch nicht so erheblich, daß sich dadurch die deutlichen Abweichungen in der Lebenszufriedenheit erklären ließen.

Die Tabellen 1.2a und 1.2b zeigen, daß in jeder Alterskategorie die Verteilung der Ausbildungsstufen in Potsdam und Heidelberg nur gering von einander abweichen, weshalb, wie bereits erwähnt, auf eine Adjustierung für Alter und Ausbildung verzichtet wurde.

### *5.1.1 Menstruationsfaktoren*

Schon bei der Darstellung in Percentilen zeigt sich, daß sich die vorwiegend biologisch determinierten Faktoren wie „Alter bei Menarche“ und „Dauer bis Zyklus Regelmäßig“ im Gegensatz zu dem vorwiegend gesellschaftlich beeinflussten Faktor „Abstand Menarche-1. Geburt“ in den beiden Kohorten kaum unterscheiden. Das Alter bei Eintritt in die Menopause wurde nicht mit in diese Arbeit aufgenommen, da die Antwortmöglichkeiten, die im Fragebogen auf die entsprechende Frage vorgegeben waren, offenbar ungünstig gewählt waren. Das niedrigste Alter, das auf die Frage „Wie alt waren Sie als Sie Ihre letzte Regelblutung hatten“ angegeben werden konnte, war 45 (oder jünger). Diese Angabe wurde in Potsdam von 29,7% und in Heidelberg von 38,6% der Frauen gemacht. Da mit Sicherheit davon auszugehen ist, daß nicht alle diese Frauen die letzte Regelblutung im Alter von genau 45 Jahren hatten und es im Nachhinein nicht mehr möglich war, das genaue Alter zu bestimmen, waren Berechnungen von Mittelwert und Percentilen dieser Variablen nicht sinnvoll.

Um anhand der Regelanamnese zu bestimmen, welche Frauen in der Menopause sind, wurden die im Fragenschema 2.1.1 gezeigten Fragen gestellt. Den Menopausenstatus durch eine Regelanamnese zu erheben, ist auf Grund der Definition (Menopause = Letzte Regelblutung vor mind. 12 Monaten) am naheliegendsten Hahn et al. (1997). Da in den beiden EPIC-Kohorten

aber deutlich mehr als 50% der Frauen angeben, Hormone in den Wechseljahren zu nehmen oder genommen zu haben, und die Einnahme dieser Hormone bedeutet, daß die Frauen auch in der Menopause noch Blutungen haben, ist die Bestimmung des Menopausenstatus durch Regelanamnese in diesen Kohorten nur sehr eingeschränkt möglich (Rockhill et al. (2000). Kroke et al. (2001) haben mit den Daten der Potsdamer Kohorten unterschiedliche Ansätze zur Bestimmung des Menopausestatus miteinander verglichen und einen sogenannten „Wahrscheinlichkeits-Ansatz“ entwickelt. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet, da die dazu nötigen Informationen teilweise für die Heidelberger Kohorte nicht vorlagen.

Bei der altersabhängigen Darstellung des Alters bei Menarche (Tabelle und Diagramm 2.2.1) zeigt sich die vielfach beschriebene Entwicklung hin zu einem jüngeren Alter bei Menarche in beiden Kohorten. Allerdings sinkt das Alter nur bis zur Alterskategorie der 1946-50 geborenen und bleibt danach in etwa konstant bei 12,8 - 13 Jahren. Dieses Stagnieren des Trends zu einem jüngeren Alter bei Menarche wurde in den letzten zehn Jahren von verschiedenen Wissenschaftlern beschrieben (Wellens et al. (1990). Einige sprechen sogar von einer Umkehrung des Trends (Dann und Roberts (1993), was sich anhand der Daten der EPIC-Kohorten aber weder bestätigen noch ablehnen läßt. Da es sich bei den Angaben zum Alter bei Menarche wie bei allen anderen Faktoren, die in dieser Arbeit beschrieben werden, um Selbstangaben handelt, besteht die Möglichkeit, daß die Informationen durch Erinnerungsfehler verfälscht sind (Hahn et al. (1997). Es gibt allerdings keinen Grund anzunehmen, daß diese Fehler systematischer Art sind, und nur dann könnte die gezeigte Entwicklung durch Erinnerungsfehler erklärt werden. Auch fragten Damon et al. (Damon und Bajema (1974) 143 Frauen, deren Alter bei Menarche im Rahmen der *Third Harvard Growth Study* zum Zeitpunkt der Menarche erhoben worden war, nach 39 Jahren erneut nach ihrem Alter bei Menarche. Die Autoren fanden, daß 50% der Frauen ihr tatsächliches Alter bei Menarche  $\pm 0,5$  Jahre angaben und 86% das korrekte Alter  $\pm 1,5$  Jahre. Ein ähnlicher Anstieg beim Alter bei Menarche, wie er sich in der Potsdamer Kohorte von der ersten zur zweiten Alterskategorie zeigt, wurde auch in der französischen EPIC-Kohorte gefunden (Clavel-Chapelon (2002), und die Autoren hielten es für möglich, daß sich dieser Anstieg des Alters auf Mangelernährung und psychische Faktoren bedingt durch den 2. Weltkrieg zurückführen läßt. Da eine entsprechende Entwicklung zwischen diesen beiden Alterskategorien in der Heidelberger Kohorte jedoch nicht festzustellen ist, könnte es sich möglicherweise auch um ein Artefakt handeln.

Bei der alters- bzw. ausbildungsabhängigen Darstellung des Abstands zwischen Menarche und 1. Geburt zeigen sich ganz erhebliche Unterschiede zwischen Potsdam und Heidelberg. Diese



Unterschiede, die auch bei fast allen anderen vorwiegend sozial und gesellschaftlich beeinflussten Faktoren festzustellen sind, lassen sich sicher zum größten Teil auf die unterschiedlichen gesellschaftlichen und politischen Strukturen in der ehemaligen DDR und der BRD zurückführen. In der Potsdamer EPIC-Kohorte lassen sich mögliche Veränderungen, die nach der Wiedervereinigung eingetreten sind, bei den reproduktiven Faktoren fast gar nicht zeigen, da das mittlere Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei 48,7 Jahren lag und daher fast alle reproduktiven Ereignisse bereits vor der politischen Wende 1989 stattgefunden haben.

Was bei den beiden Darstellungen außer der starken Vergrößerung des Abstandes zwischen Menarche und 1.Geburt in Heidelberg mit abnehmendem Alter der Frauen und des nahezu gleichbleibenden Abstandes über alle Alterskategorien in Potsdam auffällt, ist, daß sich der Abstand bei der ausbildungsabhängigen Darstellung zwar in beiden Kohorten mit höherer Ausbildung vergrößert, diese Vergrößerung aber sehr unterschiedlich groß ist und daß in Heidelberg die Steigerung von der zweiten zur dritten Ausbildungsstufe erheblich größer ist, als von der ersten zur zweiten. Die dritte Ausbildungsstufe nimmt also in Heidelberg eine Sonderstellung ein, die dazu führt, daß die dargestellte Beziehung nicht mehr als linear zu bezeichnen ist. In Potsdam ist es dagegen durchaus zu rechtfertigen, eine lineare Beziehung zu vermuten. Auf diesen Effekt, daß sich in Heidelberg die dritte Ausbildungsstufe deutlich von den anderen beiden abhebt, wird noch mehrfach eingegangen, da er sich fast durchgängig in den ausbildungsabhängigen Darstellungen zeigt.

### *5.1.2 Generative Faktoren*

In den Tabellen 3.1.1-3.1.3 erkennt man, daß sich die Frauen in beiden Kohorten in der mittleren Kinderzahl nur gering unterscheiden (1,8 und 1,6). Anhand der Percentilen läßt sich jedoch bereits feststellen, daß in Heidelberg deutlich mehr Frauen gar keine Kinder haben, und daß mindestens 10% der Frauen ihr erstes Kind mit mindestens 32 Jahren bekommen haben.

Während sich aufgrund der Literatur keine klare Aussage darüber treffen läßt, welche Rolle die genaue Anzahl an Kindern für das Brustkrebsrisiko spielt, werden die Tatsache, keine Kinder zu haben und ein hohes (>30 bzw.35 Jahre) Alter bei der ersten Geburt durchgehend als deutlich risikoe erhöhende Faktoren beschrieben Albrechtsen et al. (1994, Ewertz et al. (1990). Daran wird deutlich, daß sich die beiden Kohorten zwar in den Mittelwerten nicht stark unterscheiden, in den im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko besonders interessierenden Untergruppen allerdings erheblich.

In der altersabhängigen Darstellung der mittleren Kinderzahl (Tabelle und Diagramm 3.2.1) zeigt sich, daß der Unterschied zwischen Potsdam und Heidelberg mit abnehmendem Alter der Frauen immer mehr zunimmt, und daß in Heidelberg ein konstanter Rückgang der mittleren Kinderzahl zu beobachten ist, während ein solcher Trend in Potsdam nicht über alle Alterskategorien zu erkennen ist. Da als Ursache dafür wahrscheinlich gesellschaftliche Hingründe angenommen werden können, kann man eine Annäherung der mittleren Kinderzahlen in Ost- und Westdeutschland nach 1989 vermuten, die sich allerdings wie schon erwähnt anhand der EPIC-Daten nicht zeigen läßt.

Bei dem durchschnittlichen Alter bei erster Geburt je Alterskategorie zeigt sich, wie groß der Unterschied zwischen Potsdam und Heidelberg ist (Tab. u. Diagr. 3.2.3). Dies ist bei den altersabhängigen Darstellungen der oben beschriebenen Untergruppen (Nullipara und Erstgeburt mit über 30) noch auffälliger (Tab. u. Diagr. 3.2.2 +3.2.4). In den ersten drei Alterskategorien ist die Entwicklung in beiden Kohorten noch gleichsinnig. Die Tendenz in diesen Kategorien hin zu einem niedrigeren Alter bei erster Geburt und zu weniger Frauen ohne Kinder ist möglicherweise zunächst durch kriegsbedingte und später durch nachkriegsbedingte Einflüsse zu erklären. Aber während sich in Potsdam dieser Trend fortsetzt oder in etwa konstant bei dem erreichten Wert bleibt, sieht man in Heidelberg einen auffallend steilen Anstieg des Alters. Da die letzte Alterskategorie diesen Anstieg nicht fortsetzt, ist am ehesten damit zu erklären, daß diese Frauen zum Erhebungszeitpunkt zu jung waren und möglicherweise noch Kinder bekommen.

Die ausbildungsabhängige Darstellung der mittleren Kinderzahl zeigt die einzige Entwicklung bei den generativen Faktoren, die in Potsdam und Heidelberg parallel verläuft, wenn auch auf unterschiedlichem Niveau. Daß sich Tendenzen, die bei anderen Darstellungen zu sehen sind, bei der mittleren Kinderzahl nicht oder weniger gut zeigen lassen, läßt sich möglicherweise damit erklären, daß diese Zahl in beiden Kohorten ohnehin niedrig ist und selbst in westlichen Ländern nicht zu erwarten ist, daß die Kinderzahl gegen null tendiert. Daher sind hier aufgrund des niedrigen Ausgangsniveaus möglicherweise keine ausgeprägten Veränderungen zu erwarten. In Tabelle und Diagramm 3.3.2 zeigt sich erneut, wie schon an anderer Stelle, die Sonderstellung der dritten Ausbildungskategorie in Heidelberg. In Potsdam sieht man eine leichte, konstante Erhöhung des Alters bei erster Geburt mit höherer Ausbildung, während sich dieser Anstieg in Heidelberg von der zweiten zur dritten Kategorie deutlich verstärkt.

Welche Rolle die Tatsache, ob und wie lange Frauen gestillt haben, für das Risiko an Brustkrebs zu erkranken spielt, läßt sich nach wie vor nicht eindeutig beantworten. Die meisten Autoren gehen aber von einer geringen Risikominderung durch das Stillen aus Bernier et al. (2000) Layde et al. (1989), wobei manche erst bei einer Stilldauer von über 20 Monaten ein vermindertes

Risiko feststellen und andere den Effekt abhängig von dem Menopausenstatus der Frau und vom Alter, in dem gestillt wurde, machen Newcomb et al. (1994). Auch wenn der Effekt des Stillens wahrscheinlich nicht sehr groß ist, so sollte er doch in jedem Fall berücksichtigt werden, da in diesem Bereich noch vieles nicht eindeutig zu beantworten ist. Die Tabellen 3.1.2 und 3.1.3 zeigen, daß in beiden Kohorten der Prozentsatz der Frauen, die gestillt haben, mit ca. 80% sehr hoch liegt, daß aber die mittlere Stilldauer mit 13,9 und 11 Wochen ebenfalls in beiden Kohorten relativ kurz ist. Falls also der risikomindernde Effekt tatsächlich erst bei einer sehr langen Stilldauer auftritt, ist es fraglich, ob die Stillpraxis innerhalb der EPIC-Kohorten eine Rolle spielen wird.

In den ausbildungsabhängigen Darstellungen (Tab. u. Diagr. 3.3.3+3.3.4) fällt auf, daß Frauen mit höherer Bildung nicht wie man vielleicht, wenn man davon ausgeht, daß diese Frauen besonders an beruflichem Fortkommen und Unabhängigkeit interessiert sind, vermuten könnte, weniger häufig und weniger lange stillen, sondern genau das Gegenteil der Fall ist. Dieser Zusammenhang ist in Potsdam allerdings nur schwach ausgeprägt, und in Heidelberg wiederum zwischen der zweiten und dritten Ausbildungsstufe besonders stark. Möglicherweise liegt der Grund dafür in einer intensiveren Beschäftigung mit den gesundheitlichen Vorteilen des Stillens für das Kind oder mit der Bedeutung des Stillens für die Mutter-Kind-Beziehung.

Da man davon ausgehen kann, daß die Stillpraxis einer Frau nicht so sehr von ihren eigenen Alter, sondern vielmehr von der gängigen bzw. empfohlenen Stillpraxis des Zeitraumes, in dem sie ihr Kind stillt, bestimmt wird, wurde statt einer Darstellung abhängig vom Geburtsjahr der Mutter eine Darstellung abhängig vom Jahr, in dem das Kind geboren wurde, gewählt (Tab. u. Diagr. 3.4.1+3.4.2). In diesen Darstellungen zeigt sich überraschenderweise in Potsdam und Heidelberg trotz des unterschiedlichen gesellschaftlichen Hintergrundes ein ganz ähnlicher Verlauf. Auch der beim Anteil gestillter Kinder besonders deutliche Knick Anfang bis Mitte der 70er Jahre ist in beiden Kohorten gleichermaßen zu sehen. Daher läßt sich dieser Knick wahrscheinlich nicht mit gesellschaftlichen Veränderungen erklären, sondern die in dieser Zeit aufkommende Diskussion um Schadstoffbelastungen (z.B. DDT) der Muttermilch könnte eine Erklärung dafür bieten.

### 5.1.3 Hormoneinnahme

Von allen in dieser Arbeit beschriebenen Faktoren mit Ausnahme des Alters bei Menarche sind sich die Frauen in Potsdam und Heidelberg hinsichtlich der Einnahme von Pille und HRT am ähnlichsten (Tab. 4.1.1). Außerdem fällt bei dem Anteil der Frauen, die Hormone in den Wechseljahren einnehmen oder eingenommen haben (über 55%), auf, daß dieser Prozentsatz sicherlich über dem der Allgemeinbevölkerung liegt. Für eine prospektive Kohortenstudie ist Bevölkerungsrepräsentativität nicht erforderlich. Dieser hohe Prozentsatz spricht lediglich dafür, daß Frauen, die HRT einnehmen eher als andere Frauen bereit sind, an einer Studie wie EPIC teilzunehmen. Da aus der Literatur bekannt ist, daß Frauen, die HRT einnehmen, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gesünder sind Grodstein (1996, Posthuma et al. (1994, Rodstrom et al. (1999), kann man vermuten, daß dahinter ein erhöhtes Interesse an Gesundheitsfragen steht, was wiederum möglicherweise die erhöhte Teilnahmebereitschaft an einer Studie wie EPIC erklären könnte.

Lediglich in der Dauer der Pilleneinnahme sind in Tabelle 4.1.2 deutlichere Unterschiede zwischen den beiden Kohorten erkennbar. Die durchschnittlich längere Einnahmedauer in Potsdam zeigt sich, mit Ausnahme der ersten, in allen Alterskategorien und nimmt mit jüngerem Alter der Frauen noch zu. Dieser Unterschied läßt sich möglicherweise durch unterschiedliche Selektionsfaktoren in den beiden Kohorten erklären. Möglicherweise wird darin aber auch eine geringere Problematisierung der langfristigen Einnahme von Sexualhormonen in der ehemaligen DDR deutlich. Für die größere Problematisierung in Westdeutschland könnte auch die Abnahme der Dauer der Pilleneinnahme mit höherer Bildung in Heidelberg sprechen. In Potsdam dagegen scheint die Dauer der Pilleneinnahme vom Bildungsstand unbeeinflußt zu sein (Tab. u. Diagr. 4.2.2.2).

Durch den Abbruch der im Rahmen der *Women's Health Initiative* Fletcher und Colditz (2002) durchgeführten Studie zur Hormonersatztherapie im Juli diesen Jahres, ist das öffentliche Interesse und die Verunsicherung hinsichtlich dieser Therapie noch einmal deutlich angestiegen. Dabei ist neben dem Prozentsatz der Frauen, die HRT in den Wechseljahren einnehmen, vor allem die Dauer der Einnahme von Interesse. Da in beiden deutschen EPIC-Kohorten das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen bei ca. 49 Jahren liegt, haben die meisten Frauen, die HRT einnehmen, die Einnahme noch nicht beendet. Die Zahlen zur Dauer der Einnahme sind daher nicht sehr aussagekräftig, und auf alters- bzw. ausbildungsabhängige Darstellungen wurde in der vorliegenden Arbeit aus diesem Grund verzichtet. In Tabelle 4.3.1 wurde aber die durchschnittliche Einnahmedauer für verschiedene Untergruppen berechnet, um möglicherweise

anhand der Frauen, die die Einnahme schon beendet haben, Aussagen über das Einnahmeverhalten in beiden Kohorten treffen zu können.

Da die mittlere Dauer der Einnahme bei den Frauen nach Beendigung der Einnahme auffallend kurz ist, wurden im nächsten Schritt die Frauen bei der Berechnung ausgeschlossen, die die Einnahme nach weniger als einem Jahr beendet haben. Bei einer Einnahmedauer von unter einem Jahr liegt die Vermutung nahe, daß bei diesen Frauen spezielle Abbruchkriterien vorlagen und man deswegen auch nicht von ihrem Verhalten auf das der gesamten Kohorte schließen kann. Jedoch auch nach Ausschluß dieser Gruppe von Teilnehmerinnen liegt die mittlere Einnahmedauer der Frauen, die die Einnahme bereits beendet haben, noch unter der bisherigen durchschnittlichen Einnahmedauer der Frauen, die noch HRT nehmen. Damit lassen sich keine Aussagen über die erwartete Einnahmedauer der gegenwärtig in Hormonbehandlung stehenden Frauen treffen.

Die Tabellen und Diagramme 4.3.2.1 und 4.3.2.2 machen deutlich, daß sich die beiden Kohorten beim Anteil der Frauen, die Hormone in den Wechseljahren nehmen oder genommen haben, und beim Alter bei Beginn der Einnahme, wie schon bei den entsprechenden Daten für die Pilleneinnahme, kaum voneinander unterscheiden. Diese Ergebnisse sprechen für eine vergleichbare Bereitschaft, HRT einzunehmen, und für eine ähnliches Maß an Verfügbarkeit der Präparate in Potsdam und Heidelberg. Bei der Darstellung des Alters bei Beginn der Einnahme je Alterskategorie lassen die erstaunlich niedrigen Werte in den letzten vier Kategorien keine Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten der gesamten Kohorten zu, da diese Frauen innerhalb ihrer Alterskategorien Ausnahmen darstellen, wie an der sehr niedrigen Anzahl beantworteter Fragen in diesen Kategorien zu erkennen ist. Die Darstellung soll lediglich die auffallenden Ähnlichkeiten zwischen Potsdam und Heidelberg deutlich machen.

Was sich jedoch hinsichtlich der Einnahme von HRT in den beiden Kohorten offenbar unterscheidet, ist der Zusammenhang zwischen Ausbildung und dem Anteil der Frauen, die Hormone in den Wechseljahren einnehmen. In Potsdam steigt dieser Anteil mit höherer Ausbildung deutlich an. Im Gegensatz dazu sieht man in Heidelberg einen solchen Anstieg nur von der ersten zur zweiten Ausbildungsstufe, während er von der zweiten zur dritten Stufe konstant bleibt. Darin zeigt sich zum einen wiederum die Sonderstellung der dritten Ausbildungsstufe in Heidelberg, und zum anderen könnte diese Beobachtung ein weiterer Hinweis auf eine größere Problematisierung der Hormoneinnahme in Heidelberg sein.

Da sich zwischen den beiden Kohorten bei allen anderen sozial und gesellschaftlich beeinflussten Faktoren deutliche Unterschiede zeigen, ist es überraschend, wie sehr sich die beiden Kohorten

bei den Daten zur Pillen- und HRT-Einnahme ähneln. Möglicherweise hat z.B. die Vergrößerung der individuellen Freiheit einer Frau durch die Einnahme der Pille einen größeren Einfluß auf die Entscheidung für oder gegen eine Pilleneinnahme, als gesellschaftliche Faktoren. Damit wäre der limitierende Faktor in erster Linie die Verfügbarkeit der entsprechenden Präparate, die offenbar in beiden Kohorten gleichermaßen gegeben war bzw. ist. Eine solche Vermutung läßt sich aber mit den Daten der beiden EPIC-Kohorten weder belegen noch widerlegen, da dafür repräsentative Daten nötig wären und möglicherweise nur unterschiedliche Selektionsfaktoren in Potsdam und Heidelberg zu dem in dieser Arbeit beschriebenen Bild geführt haben.

Die Stärke einer multizentrischen Langzeitstudie liegt vor allem in der großen Variationsbreite der Expositionen und der unterschiedlichen Auftretenshäufigkeit der interessierenden Krankheit, die mit einem einzelnen Zentrum in der Regel nicht zu erreichen sind, da sich die Personen innerhalb einer bestimmten Region oder Stadt in vielen Bereichen ähneln Kaaks und Riboli (1997). Dies gilt insbesondere auch für die EPIC-Studie, bei deren Konzeption die Wahrung dieser Stärken von entscheidender Bedeutung war Riboli und Kaaks (1997). Aufgrund der erheblichen Heterogenität der Ernährungsgewohnheiten und den zum Teil deutlich voneinander abweichenden Inzidenzraten einzelner Krebsarten innerhalb der europäischen Staaten, bietet Europa laut Riboli et al. einen nahezu idealen Raum zur Durchführung einer multizentrischen Langzeitstudie.

Einige Autoren weisen aber darauf hin, daß die Ähnlichkeit der Studienteilnehmer innerhalb eines Zentrums auch zu methodischen Problemen bei den Risikoanalysen führt bzw. führen kann Localio et al. (2001) Graubard und Korn (1994) Bohning und Sarol (2000), Callahan et al. (1995), Graubard und Korn (1999). Localio et al. sprechen davon, daß die einzelnen Zentren als Cluster angesehen werden sollten, da die Beobachtungen innerhalb eines Zentrums korreliert sind, was dazu führt, daß sie nicht als unabhängig bezeichnet werden können. Da die Unabhängigkeit von Beobachtungen eine Grundannahme hinter den meisten statistischen Methoden ist, dürfen die Daten aus verschiedenen Zentren laut Localio et al. nicht behandelt werden, als bezögen sie sich auf die gleiche Grundpopulation. Wird dieses Problem nicht berücksichtigt, können inkorrekte Schätzungen von p-Werten und Konfidenzintervallen die Folge sein. Deshalb sind Localio et al. der Meinung, daß zentrumsübergreifende Analysen für die Zentren adjustiert werden müssen Localio et al. (2001).

Durch eine Adjustierung für die Zentren würde man der EPIC-Studie aber auf der anderen Seite eine ihrer großen Stärken – die breite Variation in den Expositionen – wieder nehmen, da diese

Variationen zwischen den Zentren und nicht innerhalb eines Zentrums bestehen. Diese beiden Überlegungen – sowohl der Einfluß einer Nicht-Adjustierung auf p-Werte und Konfidenzintervalle, als auch der Einfluß einer Adjustierung auf die Variationsbreite von Expositionen- sollten bei späteren Analysen in Betracht gezogen werden. Der Einfluß auf p-Werte und Konfidenzintervalle wird unter anderem bestimmt durch das Ausmaß der Korrelation bzw. Homogenität innerhalb eines Zentrums. Ein Maß für diese Homogenität ist der sogenannte *Design Effect* Callahan et al. (1995) Localio et al. (2001). Dieser *Design Effect* kann für jede einzelne Variable stark unterschiedliche Werte annehmen. Daher ist es möglich, daß in einigen der späteren Analysen nur mit Variablen gearbeitet wird, bei denen der *Design Effect* keine oder nur eine geringe Rolle spielt. Dann wäre der Einfluß einer Nicht-Adjustierung auf p-Werte und Konfidenzintervalle vernachlässigbar.

Eine weitere Möglichkeit zu überprüfen, ob eine gemeinsame Analyse für mehrere Zentren zusammen durchführbar ist, besteht darin, die Analyse zunächst für jedes Zentrum getrennt durchzuführen. Danach werden dann die Schätzwerte für den Einfluß der einzelnen Variablen auf die Zielgröße in den einzelnen Zentren miteinander verglichen. Denn die Tatsache alleine, daß die Verteilung eines Faktors in den Zentren unterschiedlich ist, muß nicht dazu führen, daß sich die Schätzungen für das mit diesem Faktor verbundene Risiko ebenfalls unterscheiden.

So muß beispielsweise der deutlich größere Anteil der Nullipara in Heidelberg verglichen mit Potsdam nicht dazu führen, daß das mit Nulliparität verbundene Risiko in den beiden Kohorten unterschiedlich geschätzt wird.

In dieser Arbeit wurde viel Wert auf die Variable „Ausbildung“ und ihren Zusammenhang mit anderen Variablen gelegt. Obwohl die Anteile an den einzelnen Ausbildungsstufen in Potsdam und Heidelberg annähernd gleich sind, zeigt sich, daß die Zusammenhänge zwischen der Ausbildung und anderen Variablen in den beiden Kohorten deutlich unterschiedlich sind. In fast allen Darstellungen zeigt sich in Potsdam ein geringerer Einfluß der Ausbildung auf andere Faktoren. In Heidelberg dagegen fällt auf, daß sich besonders die Personen in der dritten Ausbildungsstufe in fast allen Darstellungen von den anderen Personen abheben. Offenbar verhalten sich Frauen in Heidelberg, die studiert haben deutlich anders als Frauen, die nicht studiert haben. Dieser Zusammenhang läßt sich in Potsdam nicht feststellen.

Für die Variable „Ausbildung“ gelten einige Besonderheiten, da es sich nicht wie beim Alter bei Menarche, das den Beginn der Östrogenproduktion der Ovarien darstellt, um einen Faktor handelt, der biologisch plausibel einen Einfluß auf bestimmte Krankheitsentstehungen hat.

Im Zusammenhang mit der Brustkrebsentstehung kann von „Ausbildung“ als einer sogenannten Surrogatvariablen gesprochen werden. Obwohl in vielen Studien gezeigt wurde, daß Frauen mit einer höheren Bildung ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, bedeutet dies in diesem Fall nicht, daß Ausbildung selbst dieses Risiko erhöht. Vielmehr ist es offenbar so, daß in einigen Gesellschaften mit Hilfe der Variablen „Ausbildung“ ein Surrogat von Lebensstilfaktoren und Verhaltensweisen abgebildet werden kann, die zu einer Steigerung des Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, führen. Ob eine Variable als Surrogatvariable fungiert oder nicht, hängt von dem Zusammenhang ab, in dem sie erhoben wird. Wenn beispielsweise die Variable „Ausbildung“ im Rahmen einer Untersuchung des sozioökonomischen Status einer Population erhoben wird, ist sie in diesem Fall keine Surrogatvariable, sondern die Ausbildung selbst hat einen plausiblen Einfluß auf die Zielgröße.

Surrogatvariablen haben Vor- und Nachteile bei der Anwendung in epidemiologischen Studien. Der Vorteil ist, daß es mit Hilfe solcher Variablen möglich ist, Faktoren in die Untersuchung mit einzubeziehen, die man entweder nicht im einzelnen kennt, oder die man ohne diese Variable schlecht oder gar nicht beschreiben bzw. messen kann. So ist z.B. anzunehmen, daß mit Hilfe von „Ausbildung“ auch eine Reihe von psychosozialen Faktoren zumindest teilweise mit abgebildet werden, die sicherlich einen Einfluß auf Krankheitsentstehungen haben, die sich aber selbst kaum oder gar nicht messen lassen.

Der entscheidende Nachteil von Surrogatvariablen ist aber, daß sie kaum übertragbar sind. Es ist naheliegend anzunehmen, daß das Surrogat von Faktoren, das „Ausbildung“ z.B. in Norwegen abbildet, nicht dasselbe ist, das „Ausbildung“ z.B. in China abbildet. Doch die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, daß „Ausbildung“ auch in Potsdam und Heidelberg nicht dasselbe abbildet mit der Konsequenz, daß wenn man in einem Modell für Ausbildung kontrolliert, man in Heidelberg für ein anderes Surrogat von Faktoren kontrolliert, als in Potsdam.

Dieses Problem wird auch durch die unter anderem von Localio et al. beschriebenen Methoden zum Umgang mit multizentrischen Studien nicht gelöst. Die Autoren beschreiben zwar ausführlich, wie die Schätzung eines Risikos vom Studiendesign und dem Ausmaß der Homogenität innerhalb eines Zentrums beeinflußt werden kann, diese Beeinflussungen durch ein Zentrum setzen aber voraus, daß ein bestimmter Zusammenhang zwischen z.B. einer Exposition und einer Krankheit besteht, der verfälscht oder verändert werden kann. Ein solcher bestimmter Zusammenhang besteht jedoch für die Variable „Ausbildung“ gerade nicht.

Auf der anderen Seite ist es aber auch kaum oder gar nicht möglich, die Variable „Ausbildung“ durch andere Variablen zu ersetzen, die durch sie mit abgebildet werden, da man, wie bereits beschrieben, nicht alle Faktoren kennt, oder sie eben nicht anders messen kann. Eine andere



Möglichkeit könnte darin bestehen, für beide Zentren eine eigene Ausbildungs-Variable zu bilden, um sicherzustellen, nicht mit einer Variable in Potsdam andere Einflußfaktoren abzubilden, als in Heidelberg.

## **6 Schlußfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß sich die beiden deutschen Kohorten Potsdam und Heidelberg bei vielen der reproduktiven Faktoren erheblich unterscheiden. Dies gilt vor allem für die hauptsächlich sozial- und gesellschaftlich beeinflussten Faktoren wie dem Abstand zwischen Menarche und erster Geburt, dem Alter bei der ersten Geburt, dem Anteil der Nullipara und dem Anteil der Frauen, die ihr erstes Kind mit über 30 bekommen haben. Bei vorwiegend biologisch determinierten Faktoren wie dem Alter bei Menarche sind die Unterschiede dagegen sehr gering. Dasselbe gilt, obwohl auch sie zu den vorwiegend sozial und gesellschaftlich beeinflussten Faktoren gezählt werden, überraschenderweise auch für die meisten Faktoren zur Einnahme von Pille und HRT.

Neben der Notwendigkeit, für Nicht-Ernährungsfaktoren, die einen Einfluß auf die Entstehung chronischer Erkrankungen haben, wozu in der EPIC-Studie auch die reproduktiven Faktoren gehören, zu kontrollieren, müssen bei späteren Analysen im Rahmen der EPIC-Studie auch die in dieser Arbeit dargestellten Unterschiede in den Verteilungen der reproduktiven Faktoren zwischen Potsdam und Heidelberg berücksichtigt werden. Dabei muß jeweils geprüft werden, ob die Analyse für beide Kohorten gemeinsam durchgeführt werden kann, oder ob andere Methoden notwendig sind.

Außer den reproduktiven Faktoren muß auch berücksichtigt werden, daß die Variable „Ausbildung“, wie die Ergebnisse dieser Arbeit nahelegen, offenbar nicht in beiden Kohorten dasselbe abbildet.

## **Bibliographie**

- Albrektsen, G.; Heuch, I.; Tretli, S. und Kvale, G. (1994): Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women, *Epidemiology* (Band 5), Nr. 6, Seite 604-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=7841242>
- Baldereschi, M.; Di Carlo, A.; Lepore, V.; Bracco, L.; Maggi, S.; Grigoletto, F.; Scarlato, G. und Amaducci, L. (1998): Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging, *Neurology* (Band 50), Nr. 4, Seite 996-1002. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9566385>
- Bernier, M. O.; Plu-Bureau, G.; Bossard, N.; Ayzac, L. und Thalabard, J. C. (2000): Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies, *Hum Reprod Update* (Band 6), Nr. 4, Seite 374-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10972524>
- Boeing, H.; Korfmann, A. und Bergmann, M. M. (1999): Recruitment procedures of EPIC-Germany. European Investigation into Cancer and Nutrition, *Ann Nutr Metab* (Band 43), Nr. 4, Seite 205-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10592369>  
<http://www.online.karger.com/library/karger/renderer/dataset.exe?jcode=ANM&action=render&rendertype=fulltext&uid=ANM.anm43205>
- Boeing, H.; Wahrendorf, J. und Becker, N. (1999): EPIC-Germany--A source for studies into diet and risk of chronic diseases. European Investigation into Cancer and Nutrition, *Ann Nutr Metab* (Band 43), Nr. 4, Seite 195-204. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10592368>  
<http://www.online.karger.com/library/karger/renderer/dataset.exe?jcode=ANM&action=render&rendertype=fulltext&uid=ANM.anm43195>
- Bohning, D. und Sarol, J., Jr. (2000): Estimating risk difference in multicenter studies under baseline-risk heterogeneity, *Biometrics* (Band 56), Nr. 1, Seite 304-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10783812>

- Burkman, R. T.; Collins, J. A. und Greene, R. A. (2001): Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy, *Am J Obstet Gynecol* (Band 185), Nr. 2 Suppl, Seite S13-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11521118>  
<http://www.mosby.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=art&artType=abs&id=a117414&target=>
- Butler, L. M.; Potischman, N. A.; Newman, B.; Millikan, R. C.; Brogan, D.; Gammon, M. D.; Swanson, C. A. und Brinton, L. A. (2000): Menstrual risk factors and early-onset breast cancer, *Cancer Causes Control* (Band 11), Nr. 5, Seite 451-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10877338>
- Callahan, M. A.; Clickner, R. P.; Whitmore, R. W.; Kalton, G. und Sexton, K. (1995): Overview of important design issues for a National Human Exposure Assessment Survey, *J Expo Anal Environ Epidemiol* (Band 5), Nr. 3, Seite 257-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8814772>
- Cancer, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast (1997): Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* (Band 350), Nr. 9084, Seite 1047-59. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10213546>
- Cancer, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast (1996): Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Lancet* (Band 347), Nr. 9017, Seite 1713-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8656904>
- Clavel-Chapelon, F. (2002): Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women, *Br J Cancer* (Band 86), Nr. 5, Seite 723-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11875733>
- Clavel-Chapelon, F. (2002): Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women, *Hum Reprod* (Band 17), Nr. 1, Seite 228-32. URL:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11756393>
- <http://humrep.oupjournals.org/cgi/content/full/17/1/228>
- <http://humrep.oupjournals.org/cgi/content/abstract/17/1/228>
- Crandall, C. J. (1999): Estrogen replacement therapy and colon cancer: a clinical review, *J Womens Health Gend Based Med* (Band 8), Nr. 9, Seite 1155-66. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10595328>
- Cummings, S. R. und Melton, L. J. (2002): Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures, *Lancet* (Band 359), Nr. 9319, Seite 1761-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=12049882>
- Damon, A. und Bajema, C. J. (1974): Age at menarche: Accuracy of recall after thirty-nine years, *Hum Biol* (Band 46), Nr. 3, Seite 381-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=4426599>
- Dann, T. C. und Roberts, D. F. (1993): Menarcheal age in University of Warwick young women, *J Biosoc Sci* (Band 25), Nr. 4, Seite 531-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8227101>
- Ettinger, B. (1998): Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective, *Proc Soc Exp Biol Med* (Band 217), Nr. 1, Seite 2-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9421200>
- Ewertz, M.; Duffy, S. W.; Adami, H. O.; Kvale, G.; Lund, E.; Meirik, O.; Mellempgaard, A.; Soini, I. und Tulinius, H. (1990): Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries, *Int J Cancer* (Band 46), Nr. 4, Seite 597-603. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2145231>
- Fletcher, S. W. und Colditz, G. A. (2002): Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention, *Jama* (Band 288), Nr. 3, Seite 366-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=12117403>
- Graubard, B. I. und Korn, E. L. (1994): Regression analysis with clustered data, *Stat Med* (Band 13), Nr. 5-7, Seite 509-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8023032>

- Graubard, B. I. und Korn, E. L. (1999): Analyzing health surveys for cancer-related objectives, *J Natl Cancer Inst* (Band 91), Nr. 12, Seite 1005-16. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10379963>
- Grodstein, F. (1996): Invited commentary: can selection bias explain the cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy?, *Am J Epidemiol* (Band 143), Nr. 10, Seite 979-82; discussion 983-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8629616>
- Grodstein, F.; Newcomb, P. A. und Stampfer, M. J. (1999): Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis, *Am J Med* (Band 106), Nr. 5, Seite 574-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10335731>
- Guthrie, J. R.; Dennerstein, L. und Wark, J. D. (2000): Risk factors for osteoporosis: A review, *Medscape Womens Health* (Band 5), Nr. 4, Seite E1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11109046>
- Hahn, R. A.; Eaker, E. und Rolka, H. (1997): Reliability of reported age at menopause, *Am J Epidemiol* (Band 146), Nr. 9, Seite 771-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9366625>
- Harlow, S. D. und Ephross, S. A. (1995): Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health, *Epidemiol Rev* (Band 17), Nr. 2, Seite 265-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8654511>
- Herrington, D. M.; Reboussin, D. M.; Brosnihan, K. B.; Sharp, P. C.; Shumaker, S. A.; Snyder, T. E.; Furberg, C. D.; Kowalchuk, G. J.; Stuckey, T. D.; Rogers, W. J.; Givens, D. H. und Waters, D. (2000): Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis, *N Engl J Med* (Band 343), Nr. 8, Seite 522-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10954759>
- Hinkula, M.; Pukkala, E.; Kyyronen, P. und Kauppila, A. (2001): Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland, *Cancer Causes Control* (Band 12), Nr. 6, Seite 491-500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11519757>

- Hulley, S.; Grady, D.; Bush, T.; Furberg, C.; Herrington, D.; Riggs, B. und Vittinghoff, E. (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *Jama* (Band 280), Nr. 7, Seite 605-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9718051>
- Hunter, D. J.; Spiegelman, D.; Adami, H. O.; van den Brandt, P. A.; Folsom, A. R.; Goldbohm, R. A.; Graham, S.; Howe, G. R.; Kushi, L. H.; Marshall, J. R.; Miller, A. B.; Speizer, F. E.; Willett, W.; Wolk, A. und Yaun, S. S. (1997): Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer, *Cancer Causes Control* (Band 8), Nr. 1, Seite 49-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9051322>
- Johnson, R. R. und Sweeney, M. E. (2000): Debate: The potential role of estrogen in the prevention of heart disease in women after menopause, *Curr Control Trials Cardiovasc med* (Band 1), Nr. 3, Seite 139-142. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11714428>
- Kaaks, R. und Riboli, E. (1997): The role of multi-centre cohort studies in studying the relation between diet and cancer, *Cancer Lett* (Band 114), Nr. 1-2, Seite 263-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9103307>
- Kelsey, J. L. (1993): Breast cancer epidemiology: summary and future directions, *Epidemiol Rev* (Band 15), Nr. 1, Seite 256-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8405209>
- Kelsey, J. L.; Gammon, M. D. und John, E. M. (1993): Reproductive factors and breast cancer, *Epidemiol Rev* (Band 15), Nr. 1, Seite 36-47. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8405211>
- Kroke, A.; Schulz, M.; Hoffmann, K.; Bergmann, M. M. und Boeing, H. (2001): Assignment to menopausal status and estimation of age at menopause for women with missing or invalid data--a probabilistic approach with weighting factors in a large-scale epidemiological study, *Maturitas* (Band 40), Nr. 1, Seite 39-46. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11684371>

- Kvale, G. (1992): Reproductive factors in breast cancer epidemiology, *Acta Oncol* (Band 31), Nr. 2, Seite 187-94. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=1622633>
- Lambe, M.; Hsieh, C. C.; Chan, H. W.; Ekbom, A.; Trichopoulos, D. und Adami, H. O. (1996): Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden, *Breast Cancer Res Treat* (Band 38), Nr. 3, Seite 305-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8739084>
- Layde, P. M.; Webster, L. A.; Baughman, A. L.; Wingo, P. A.; Rubin, G. L. und Ory, H. W. (1989): The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group, *J Clin Epidemiol* (Band 42), Nr. 10, Seite 963-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2681548>
- Localio, A. R.; Berlin, J. A.; Ten Have, T. R. und Kimmel, S. E. (2001): Adjustments for center in multicenter studies: an overview, *Ann Intern Med* (Band 135), Nr. 2, Seite 112-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11453711>
- Lock, M. und Kaufert, P. (2001): Menopause, local biologies, and cultures of aging, *Am J Human Biol* (Band 13), Nr. 4, Seite 494-504. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11400220>
- Meyer, V. F. (2001): The medicalization of menopause: critique and consequences, *Int J Health Serv* (Band 31), Nr. 4, Seite 769-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11809008>
- Miller, K. und Rosenfield, A. (1996): Population and women's reproductive health: an international perspective, *Annu Rev Public Health* (Band 17), Seite 359-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8724232>
- Miller, M. M.; Monjan, A. A. und Buckholtz, N. S. (2001): Estrogen replacement therapy for the potential treatment or prevention of Alzheimer's disease, *Ann N Y Acad Sci* (Band 949), Seite 223-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11795357>
- Morabia, A. und Costanza, M. C. (2000): Reproductive factors and incidence of breast cancer: an international ecological study, *Soz Praventivmed* (Band 45), Nr. 6, Seite 247-57. URL:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11210595>
- Morabia, A.; Khatchatrian, N.; Bernstein, M.; Walker, D. M. und Campana, A. (1996): Reproductive characteristics of a population of urban Swiss women, *Acta Obstet Gynecol Scand* (Band 75), Nr. 9, Seite 838-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8931509>
- Mosca, L. (2000): The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease, *Arch Intern Med* (Band 160), Nr. 15, Seite 2263-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10927722>
- Mulnard, R. A.; Cotman, C. W.; Kawas, C.; van Dyck, C. H.; Sano, M.; Doody, R.; Koss, E.; Pfeiffer, E.; Jin, S.; Gamst, A.; Grundman, M.; Thomas, R. und Thal, L. J. (2000): Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study, *Jama* (Band 283), Nr. 8, Seite 1007-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10697060>
- Nair, G. V. und Herrington, D. M. (2000): The ERA trial: findings and implications for the future, *Climacteric* (Band 3), Nr. 4, Seite 227-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11910581>
- Negri, E.; Braga, C.; La Vecchia, C.; Levi, F.; Talamini, R. und Franceschi, S. (1996): Lactation and the risk of breast cancer in an Italian population, *Int J Cancer* (Band 67), Nr. 2, Seite 161-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8760580>
- Newcomb, P. A.; Storer, B. E.; Longnecker, M. P.; Mittendorf, R.; Greenberg, E. R.; Clapp, R. W.; Burke, K. P.; Willett, W. C. und MacMahon, B. (1994): Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer, *N Engl J Med* (Band 330), Nr. 2, Seite 81-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8259187>
- Osei-Hyiaman, D.; Satoshi, T.; Ueji, M.; Hideto, T. und Kano, K. (1998): Timing of menopause, reproductive years, and bone mineral density: a cross-sectional study of postmenopausal Japanese women, *Am J Epidemiol* (Band 148), Nr. 11, Seite 1055-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9850127>



- Persson, I.; Bergkvist, L.; Lindgren, C. und Yuen, J. (1997): Hormone replacement therapy and major risk factors for reproductive cancers, osteoporosis, and cardiovascular diseases: evidence of confounding by exposure characteristics, *J Clin Epidemiol* (Band 50), Nr. 5, Seite 611-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9180654>
- Polo-Kantola, P. und Erkkola, R. (2001): Alzheimer's disease and estrogen replacement therapy-- where are we now?, *Acta Obstet Gynecol Scand* (Band 80), Nr. 8, Seite 679-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11531607>
- Posthuma, W. F.; Westendorp, R. G. und Vandenbroucke, J. P. (1994): Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased?, *Bmj* (Band 308), Nr. 6939, Seite 1268-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8205018>
- Riboli, E. und Kaaks, R. (1997): The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Int J Epidemiol* (Band 26), Nr. Suppl 1, Seite S6-14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9126529>
- Rockhill, B.; Colditz, G. A. und Rosner, B. (2000): Bias in breast cancer analyses due to error in age at menopause, *Am J Epidemiol* (Band 151), Nr. 4, Seite 404-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10695599>
- Rockhill, B.; Moorman, P. G. und Newman, B. (1998): Age at menarche, time to regular cycling, and breast cancer (North Carolina, United States), *Cancer Causes Control* (Band 9), Nr. 4, Seite 447-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9794178>
- Rodstrom, K.; Bengtsson, C.; Lissner, L. und Bjorkelund, C. (1999): Pre-existing risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden, *Bmj* (Band 319), Nr. 7214, Seite 890-3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10506047>
- <http://www.bmj.com/cgi/content/full/319/7214/890>
- <http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/319/7214/890>
- Rosano, G. M. und Fini, M. (2002): Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy, *Cardiol Rev* (Band 10), Nr. 1, Seite 51-60. URL:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11790270>
- Sowers, M. R. und La Pietra, M. T. (1995): Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases, *Epidemiol Rev* (Band 17), Nr. 2, Seite 287-302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8654512>
- Speroff, L.; Rowan, J.; Symons, J.; Genant, H. und Wilborn, W. (1996): The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial, *Jama* (Band 276), Nr. 17, Seite 1397-403. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8892714>
- Tavani, A.; Braga, C.; La Vecchia, C.; Negri, E.; Russo, A. und Franceschi, S. (1997): Attributable risks for breast cancer in Italy: education, family history and reproductive and hormonal factors, *Int J Cancer* (Band 70), Nr. 2, Seite 159-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9009154>
- Titus-Ernstoff, L.; Longnecker, M. P.; Newcomb, P. A.; Dain, B.; Greenberg, E. R.; Mittendorf, R.; Stampfer, M. und Willett, W. (1998): Menstrual factors in relation to breast cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (Band 7), Nr. 9, Seite 783-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9752986>
- Tryggvadottir, L.; Tulinius, H.; Eyfjord, J. E. und Sigurvinsson, T. (2001): Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study, *Am J Epidemiol* (Band 154), Nr. 1, Seite 37-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11427403>
- <http://aje.oupjournals.org/cgi/content/full/154/1/37>
- <http://aje.oupjournals.org/cgi/content/abstract/154/1/37>
- von Werder, K. (1997): [Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis], *Fortschr Med* (Band 115), Nr. 29, Seite 44-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9445834>
- Wellens, R.; Malina, R. M.; Beunen, G. und Lefevre, J. (1990): Age at menarche in Flemish girls: current status and secular change in the 20th century, *Ann Hum Biol* (Band 17), Nr. 2, Seite 145-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2334109>

Wohlfahrt, J. und Melbye, M. (2001): Age at any birth is associated with breast cancer risk, *Epidemiology* (Band 12), Nr. 1, Seite 68-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11138822>

## **Anhang**

### **Erklärung an Eides statt**

Diese Dissertation wurde von mir, Alexandra Wallau, selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar, und die verwendeten Hilfsmittel und die Literatur sind vollständig angegeben.

## Lebenslauf

Alexandra Wallau

Geburtsdatum: 12.10.1974  
Geburtsort: Bad Kreuznach, Rheinland-Pfalz  
Eltern: Dr. med Arngard Wallau v. Winterfeld  
Dr.med Klaus Wallau  
1981-85: Besuch der Grundschule  
1985-94: Besuch des Gymnasiums an der Stadtmauer, Bad Kreuznach  
1994: Abitur  
1994-97: Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Freien  
Universität Berlin  
1997: Physikum und Wechsel an die Humboldt Universität Berlin  
1998: 1. Staatsexamen  
2000: 2.Staatsexamen  
12/2000-1/2001: 1. Trimester des PJ an der *Università Federico Secondo* in Neapel, Italien  
(Chirurgie)  
2/2000-3/2000 2. Trimester des PJ (erste Hälfte) an der *Università Federico Secondo* in  
Neapel, Italien (Innere Medizin)  
4/2000-5/2001 2. Trimester des PJ (zweite Hälfte) an der *University of Toronto* in  
Toronto, Kanada (Innere Medizin)  
6/2001-9/2001 3. Trimester des PJ am *Spital Interlaken* in Interlaken, Schweiz  
(Radiologie)  
12/2001: 3. Staatsexamen

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Willich für die Überlassung des Themas und die rücksichtsvolle und unbürokratische Begleitung während des gesamten Verlaufs der Erstellung dieser Arbeit

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Anja Kroke für ihre vielen wertvollen Anregungen und die verständnisvolle persönliche Unterstützung, die mir eine große Hilfe war. Herrn PD Dr. Boeing möchte ich für die Überlassung der Daten, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und für das große Interesse an meiner Arbeit danken.

Stellvertretend für alle anderen Mitarbeiter am Deutschen Institut für Ernährungsforschung möchte ich auch Dr. Kurt Hoffmann und Dr. Manuela Bergmann für die vielfältigen Anregungen und Hilfestellungen danken. Nicht zuletzt möchte ich mich für das freundliche und freundschaftliche Arbeitsumfeld bedanken, in dem ich an meiner Dissertation arbeiten konnte.