

Forschung zur besseren gesundheitlichen Versorgung von Frauen und zur Gleichstellung von Frauen in der Medizin

Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM)

Charité – Universitätsmedizin Berlin | Campus Charité Mitte

Hessische Str. 3-4, 10115 Berlin, <http://gender.charite.de>

Präambel

Die Margarete Ammon Stiftung hat in den letzten Jahren zwei eng miteinander verbundene Projektbereiche am Institut für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, gefördert. Die Ziele waren im ersten Bereich die Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Humanmedizin zur besseren gesundheitlichen Versorgung der Frauen - über die Unterstützung von Projekten und Vorträgen zur Frauengesundheit – und im zweiten Bereich die Förderung der Gleichstellung von Frauen in der Medizin (Bereich Gleichstellung, siehe dort). Die Maßnahmen haben in hohem Umfang zur Unterstützung und Verbreitung der Frauengesundheitsforschung und Geschlechterforschung in der Medizin und zur Unterstützung von Frauen in der Medizin beigetragen.

Bereich 1: Projektförderung – Forschung zur besseren gesundheitlichen Versorgung von Frauen

Im Bereich der Humanmedizin ist mittlerweile seit einigen Jahren bekannt, dass Frauen und Männer sich in ihren Erkrankungen, in ihren Beschwerden und den Krankheitsverläufen, unterscheiden, und zum Teil auch anders behandelt werden müssten. Leider werden diese wichtigen Erkenntnisse häufig nicht in die Praxis umgesetzt. Es wird auch zu wenig berücksichtigt, dass Frauen zum Teil andere Medikamentendosierungen und andere Behandlungsstrategien brauchen als Männer. So haben Frauen zum Teil andere Beschwerden beim Herzinfarkt, und Operationen an den Herzkranzgefäßen haben bei Ihnen andere Rahmenbedingungen und Verläufe. Bei der sehr häufigen Herzschwäche manifestieren sich bei Frauen in der Mehrzahl andere Formen als bei Männern. Auch die optimale Behandlungsstrategie bei Erkrankungen der Herzklappen, insbesondere der Aortenklappe, scheint sich bei Frauen und Männern zu unterscheiden und es gibt noch viel zu wenige Studien, die systematisch die Unterschiede untersuchen. Die Stress-induzierte Herzschwäche, Takotsubo Kardiomyopathie, betrifft zu 90 % nur Frauen und unterscheidet sich in ihrem Auftreten äußerst deutlich bei Frauen und Männern. Schließlich haben Alter und soziale Risikofaktoren bei Frauen ganz spezifische Effekte auf ihre Selbsteinschätzung Ihres Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen und damit auf ihr Vorsorgeverhalten. Auch zu Herz-Kreislaufprävention bei Frauen liegen nicht genügend Daten vor. Alle diese Bereiche sind unzureichend erforscht, da früher bedenkenlos die an Männern gewonnen Erkenntnisse auf die Frauen übertragen wurden.

Die oben genannten Beispiele betreffen nur einige Bereiche aus dem großen Spektrum der Geschlechterunterschiede in der Medizin, die aber miteinander zusammenhängen und die wir in unserem Projekt mit der Ammon Stiftung bearbeitet haben. Wir haben abschließend auch frauenspezifische Richtlinien für die Behandlung entwickelt, wir kümmern uns in der Grundlagenforschung um die Entstehungsmechanismen von Herz- Kreislauferkrankungen speziell bei Frauen und um den Einfluss der Geschlechtshormone. Alle diese Erkenntnisse haben wir dann in Lehrbüchern, Fachzeitschriften und vielen Artikeln für die Laienpresse zusammengefasst. Dies war der erste Teil unseres Projektes mit der Ammon Stiftung. Die einzelnen Projekte sind im Folgenden dargestellt

Operationen der Herzkranzgefäße bei Frauen

In diesem Projekt haben wir untersucht, ob Frauen nach Operationen der Herzkranzgefäße (Koronaroperationen) eine höhere Sterblichkeit haben als Männer und wir wollten potentiell behandelbare Risikofaktoren identifizieren, die diese Übersterblichkeit verursachen. Wir fanden, dass Frauen tatsächlich eine höhere Sterblichkeit und schlechtere Lebensqualität als altersgleiche Männer nach Koronaroperationen haben. Dabei spielen biologische und soziokulturelle Faktoren eine Rolle.

Unter anderem haben wir überprüft, wie männliche und weibliche Patienten die Ursachen ihrer Erkrankung bewerten und interpretieren. Patienten können die Ursachen ihrer Erkrankung entweder auf ihr eigenes Verhalten (z.b. Rauchen), oder auf äußere Ursachen, z.b. Stress, zurückführen. Tatsächlich sind Männer eher bereit, die Erkrankung auf ihr eigenes Verhalten zurückzuführen bzw. auf einen ungesunden Lebensstil, während Frauen sie eher als schicksalhaft aufnehmen und auch weniger zu aktiver Prävention bereit sind. Letzteres scheint enger mit Depression verknüpft zu sein.¹ Insofern ist es wichtig, diese Unterschiede zu verstehen und in der Behandlung zu berücksichtigen.

Dann haben wir uns mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Koronaroperationen beschäftigt und hier Männer und Frauen verglichen. Wir haben herausgefunden, dass Frauen, die sich einer Koronaroperation unterziehen müssen, eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität berichten als Männer. Dabei haben wir auch herausgefunden, dass diese schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Vorhersagefaktor für einen schlechteren postoperativen Verlauf ist. Depression, die bei Frauen häufiger ist, geht auch mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Rehabilitationsmaßnahmen sollten auf diese spezifischen Aspekte bei Frauen Rücksicht nehmen und sie in das Behandlungskonzept einbeziehen.²

Dann haben wir untersucht, ob der sozioökonomische Status die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor und nach Bypassoperation beeinflusst und haben tatsächlich einen Zusammenhang gefunden.³

Herzschwäche bei Frauen

Herzschwäche ist eine der häufigsten und wichtigsten Erkrankungen im Alter, etwa 10 % der 70jährigen sind betroffen, Frauen häufiger als Männer. Wir uns haben untersucht, wie sich Patienten mit Herzschwäche in Bezug auf Begleiterkrankungen unterscheiden. Wir fanden heraus, dass sich Blutarmut, erhöhter Harnsäurespiegel, Vorhofflimmern, Nierenfunktionsstörungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Diabetes bei Männern und Frauen negativ auswirken, dass jedoch die Bewertung dieser einzelnen Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern unterschiedlich ist.⁴

Weitere Arbeiten bezogen sich auf die genetischen Grundlagen unterschiedlicher Formen der Herzschwäche. Wir fanden, dass unterschiedlichen Spielarten der

Herzschwäche bei Frauen und Männern unterschiedliche genetische Varianten zugrunde liegen.⁵

Dann haben uns damit beschäftigt zu überprüfen, wie die Leitlinien für eine optimale medikamentöse Behandlung bei Herzschwäche, aussehen, ob Geschlechterunterschiede berücksichtigt werden, und wie sie umgesetzt werden. Wir fanden, dass die Umsetzung der Leitlinien noch nicht so optimal ist, wie man es wünschen würde, und dass die Behandlung bei Frauen schlechter ist als bei Männern. Insbesondere bei Frauen und bei älteren Patienten werden die bestehenden Leitlinien noch nicht gut genug beachtet und es gibt erheblichen Verbesserungsbedarf.⁶

Aortenklappen Ersatz bei Frauen

Aortenklappenstenosen sind eine häufige Klappenerkrankung, die Männer und Frauen im höheren Alter betrifft. Mehr als 12.000 Patienten in Deutschland müssen sich einer Aortenklappen Operation unterziehen, mehr als 70 % von Ihnen sind über 60 Jahre alt. Bei der Aortenklappenstenose ist die Herzklappe, die zwischen Herzkammer und Hauptschlagader sitzt, verengt. Sie degeneriert und verkalkt. Dies erhöht den Druck im Herzen, das sich daraufhin verändert und anpasst. Unsere früheren Untersuchungen haben schon darauf hingewiesen, dass das Geschlecht tatsächlich die Veränderungen im Herzen beeinflusst und diese Anpassungsreaktionen bei Männern und Frauen unterschiedlich verläuft. Und zwar passt sich das Frauenherz besser an als das Männerherz. Es entwickelt eher dickere Wände und bleibt relativ klein, während die Männerherzen eher dazu neigen sich stärker auszudehnen und dünnere Wände zu entwickeln, was die Spannung, die auf ein einzelnes Element in der Wand einwirkt, stark erhöht.

Wir haben nun in einer relativ großen Gruppe von 130 Patienten/innen untersucht welche Veränderungen diesen unterschiedlichen Anpassungsreaktionen bei Männern und Frau zugrunde liegen, und was das für die Patienten/innen bedeutet. Ganz wichtig ist, dass die Männer offensichtlich eine stärkere Neigung haben neues Bindegewebe zu bilden, was die Herzwände dann noch steifer macht und die Kontraktion behindert. Das Bindegewebe kann sich nur langsam zurückbilden und die männlichen Herzen erholen sich früh nach der Operation schlechter. In der jetzt abgeschlossenen Untersuchung konnten wir bestätigen, dass die Art der Umbauprozesse sich bei Frauen und Männern unterscheidet und bei den Frauen mit dem Überleben verbunden ist.

Diese neuen Erkenntnisse können dazu führen, dass der Zeitpunkt eines Aortenklappen-Ersatzes bei Männern und bei Frauen nun differenzierter betrachtet werden kann. Auch die Nachbehandlung mit Medikamenten, die den Blutdruck senken oder Bindegewebsneubildung verhindern, sollte bei Männern und Frauen spezifisch gewählt werden.^{7,8}

Leitlinien für die Behandlung von Herzerkrankungen bei Frauen in der Schwangerschaft

Schwangerschaft beeinflusst das Herz-Kreislaufsystem in einem hohen, aber schlecht erforschten Ausmaß. Daher haben wir uns damit beschäftigt, die Leitlinien für die Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Schwangerschaft zu verbessern. Dies war eine sehr herausgehobene Arbeit, die ich als Koordinatorin der Leitliniengruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) leisten durfte. Sie war auch entsprechend anspruchsvoll und hat sehr viel meiner Zeit und der meiner Mitarbeiterin Frau Seeland in Anspruch genommen. Die Leitlinie hat einen großen Erfolg und wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) übernommen.⁹ Mittlerweile arbeiten wir an einer 2. Auflage.

Zusammen mit meinen Mitarbeiterinnen konnte ich weitere Übersichtsarbeiten zu Herz-Kreislaufkrankungen in der Schwangerschaft an prominenter Stelle im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichen.¹⁰

Darüber hinaus konnte ich mich in einer europäischen Gruppe sehr systematisch mit einer schwangerschaftsassozierten Komplikation auseinandersetzen: der schwangerschaftsassozierten Herzmuskelschwäche.¹¹

Grundlagenforschung, Lehre und Lehrbücher

Schließlich konnten wir aufgrund der von Ihnen unterstützten Projekte eine Reihe grundlegender Arbeiten und Übersichtsarbeiten veröffentlichen. Dazu gehören eine Arbeit zur Herzinsuffizienz¹², sowie eine Arbeit zu den Effekten von Crataegus, besser bekannt als Weißdorn-Extrakt.¹⁰ Eher experimentell orientierte Arbeiten^{13, 14} beschäftigen sich wieder mit den Grundlagen der Herzmuskelerkrankungen, und eine deutsche Übersichtsarbeit fasst das Ganze zusammen.¹⁵

Weiter haben wir das erste systematische Lehrbuch zu Gendermedizin im Springer-Verlag veröffentlicht.¹⁶ Etwas später folgte das Handbuch zu Geschlechterunterschieden in der Pharmakotherapie¹⁷ und ein wichtiger Übersicht zu Geschlechterunterschieden in der Arzneimitteltherapie im Bundesgesundheitsblatt.¹⁸

Weitere Arbeiten - Drittmittelinwerbungen

Mit Hilfe der Anschubfinanzierung durch die Ammon Stiftung ist es gelungen, uns in dem äußerst kompetitiven nationalen Zentrum für Herz-Kreislaufkrankungen (DZHK) durchzusetzen. Als einzige Frau in dem Leitungsgremium konnte ich als Standortsprecherin für Berlin die Aspekte „Geschlechterunterschiede bei Herz-Kreislaufkrankungen“ und „Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen“ einbringen. Das ist in solchen Gremien sehr schwierig, und darauf bin ich entsprechend stolz. Insgesamt geht es hier um ein Förderprojekt des BMBF, das sich, wenn die volle Förderung in 2015 erreicht ist, auf 40 Mill. pro Jahr für den gesamten Verein - mit 7 Zentren allerdings – erstreckt, und das 10 Jahre weiterlaufen soll.

Weiter konnte ich an prominenter Stelle eine Übersichtsarbeit veröffentlichen „Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia“, die sich mit den Beschwerden der Frauen bei Myokardinfarkt und den Unterschieden zu den Beschwerden der Männer auseinandersetzt.¹⁹

Dann ist es gelungen, auch auf europäischer Ebene und zusammen mit einem sehr internationalen Autorenkollektiv, überwiegend Frauen, eine Arbeit zur Dringlichkeit der Beachtung von Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen im European Heart Journal 2011 zu veröffentlichen.²⁰ Wir haben uns auch grundlegend mit der Art und Weise auseinandergesetzt, wie Herz-Kreislaufkrankungen von Frauen in der medizinischen Fachzeitschrift dargestellt bzw. nicht so gut dargestellt werden.^{21, 22}

Unterstützung von Vorträgen und Publikationen zur Frauengesundheitsforschung für Laien

Vorträge und Publikationen in der Laienpresse sind wichtig für die Verbreitung der Ergebnisse der Geschlechterforschung. In den letzten Jahren habe ich als Leiterin des Institutes neben meinen fachspezifischen Artikeln einer Reihe wichtiger Zeitschriften, Rundfunk- und Fernsehveranstaltungen Interviews gegeben und Artikel für die Laienpresse verfasst. Dazu gehörten: Ärztezeitung, Apothekenumschau, ARD, Berliner Morgenpost, Berliner Zeitung, Bild der Frau, Bild am Sonntag, Der

Tagesspiegel, EMMA, Focus, Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung, Für Sie, Funk Uhr, Focus, Gesund & Fit, Gong, Hör Zu, Madame, NDR, RBB, Schleswig-Holstein Magazin, Süddeutsche Zeitung, Sendung Nano, Super Illu, Spiegel, Spiegel online, Stern, Tagesschau um 5, WDR Sendereihe "Quarks & Caspers", Zeit, uv.a. Diese zahlreichen Aktivitäten waren zum Teil nur mit Unterstützung, u.a. für Hilfskräfte für Recherchen, durch die Ammon- - Stiftung möglich. Das gleiche gilt für die unten aufgeführten Fachvorträge. Alle waren gut und wichtig, und haben dazu beigetragen, das Thema Frauengesundheitsforschung weiter zu verbreiten und neue Türen zu öffnen.

Projektbezogene Publikationen

1. Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, Hetzer R and Regitz-Zagrosek V. Causal attributions among patients undergoing coronary artery bypass surgery: gender aspects and relation to depressive symptomatology. *J Behav Med.* 2011;34:351-9.
2. Kendel F, Dunkel A, Muller-Tasch T, Steinberg K, Lehmkuhl E, Hetzer R and Regitz-Zagrosek V. Gender differences in health-related quality of life after coronary bypass surgery: results from a 1-year follow-up in propensity-matched men and women. *Psychosom Med.* 2011;73:280-5.
3. Sehrndt A, Stang A, Lehmkuhl E, Regitz-Zagrosek V and Babitsch B. [Investigation of the Influence of the Socioeconomic Status on the Health-Related Quality of Life in Patients Before and After Coronary Artery Bypass Grafting - An Example of the Use of Causal Diagrams (DAGs)]. *Gesundheitswesen.* 2011;73:903-5.
4. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen HD, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, Hasenfuss G, Pieske BM and Wachter R. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:755-64.
5. Waldmüller S, Erdmann J, Binner P, Gelbrich G, Pankuweit S, Geier C, Timmermann B, Haremza J, Perrot A, Scheer S, Wachter R, Schulze-Waltrup N, Dermintzoglou A, Schonberger J, Zeh W, Jurmann B, Brodherr T, Borgel J, Farr M, Milting H, Blankenfeldt W, Reinhardt R, Ozcelik C, Osterziel KJ, Loeffler M, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, Schunkert H and Scheffold T. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1185-92.
6. Zugck C, Franke J, Gelbrich G, Frankenstein L, Scheffold T, Pankuweit S, Duengen HD, Regitz-Zagrosek V, Pieske B, Neumann T, Rauchhaus M, Angermann CE, Katus HA, Ertl GE and Stork S. Implementation of pharmacotherapy guidelines in heart failure: experience from the German Competence Network Heart Failure. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:263-72.
7. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, Dandel M, Kararigas G, Mahmoodzadeh S, Knosalla C, Hetzer R and Regitz-Zagrosek V. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovascular imaging.* 2014;7:1073-80.
8. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Krabatsch T, Dunkel A, Dandel M, Dworatzek E, Mahmoodzadeh S, Schubert C, Becher E, Hampf H and Hetzer R. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation.* 2010;122:S23-8.
9. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aguiar C, Al-Attar N, Garcia AA, Antoniou A, Coman I, Elkayam U, Gomez-Sanchez MA, Gotcheva N, Hilfiker-Kleiner D, Kiss RG, Kitsiou A, Konings KT, Lip GY, Manolis A, Mebaaza A, Mintale I, Morice MC, Mulder BJ, Pasquet A, Price S, Priori SG, Salvador MJ, Shotan A, Silversides CK, Skouby SO, Stein JI, Tornos P, Vejlstrup N, Walker F and Warnes C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force

on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147-97.

10. Regitz-Zagrosek V, Seeland U, Geibel-Zehender A, Gohlke-Barwolf C, Kruck I and Schaefer C. Cardiovascular diseases in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:267-73.

11. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F and McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:767-78.

12. Pankonien I, Alvarez JL, Doller A, Kohncke C, Rotte D, Regitz-Zagrosek V, Morano I and Haase H. Ahnak1 is a tuneable modulator of cardiac Ca(v)1.2 calcium channel activity. *Journal of muscle research and cell motility.* 2011;32:281-90.

13. Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Sprang C, Thalke B, Bohm C, Benz V, Gurgun D, Dragun D, Schubert C, Mai K, Stawowy P, Spranger J, Regitz-Zagrosek V, Unger T and Kintscher U. Sex differences in physiological cardiac hypertrophy are associated with exercise-mediated changes in energy substrate availability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H115-22.

14. Villard E, Perret C, Gary F, Proust C, Dilanian G, Hengstenberg C, Ruppert V, Arbustini E, Wichter T, Germain M, Dubourg O, Tavazzi L, Aumont MC, DeGroot P, Fauchier L, Trochu JN, Gibelin P, Aupetit JF, Stark K, Erdmann J, Hetzer R, Roberts AM, Barton PJ, Regitz-Zagrosek V, Aslam U, Duboscq-Bidot L, Meyborg M, Maisch B, Madeira H, Waldenstrom A, Galve E, Cleland JG, Dorent R, Roizes G, Zeller T, Blankenberg S, Goodall AH, Cook S, Tregouet DA, Tiret L, Isnard R, Komajda M, Charron P and Cambien F. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011;32:1065-76.

15. Regitz-Zagrosek V and Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161:109-16.

16. Oertelt-Prigione S and Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine. 2011:201.

17. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology.* 2012;214:600.

18. Regitz-Zagrosek V. [Sex and gender differences in pharmacotherapy]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2014;57:1067-73.

19. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 2011;32:3064-6.

20. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K and Strambadiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J.* 2011;32:1362-8.

21. Oertelt-Prigione S, Wiedmann S, Endres M, Nolte CH, Regitz-Zagrosek V and Heuschmann P. Stroke and myocardial infarction: a comparative systematic evaluation of gender-specific analysis, funding and authorship patterns in cardiovascular research. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:373-81.

22. Oertelt-Prigione S, Parol R, Krohn S, Preissner R and Regitz-Zagrosek V. Analysis of sex and gender-specific research reveals a common increase in publications and marked differences between disciplines. *BMC Med.* 2010;8:70.