

Aus der Klinik für Allgemeinmedizin, Naturheilkunde und Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Wirksamkeit Kneippscher Hydrotherapie im
ambulanten Setting bei menopausalen Beschwerden -
eine randomisierte, klinische Pilotstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Miriam Ortiz
aus Bad Rothenfelde (Strang)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Dören

2. Prof. Dr. med. C. Witt

3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Michalsen

Datum der Promotion: 14.06.2009

Abstract

Die sichere Behandlung menopausaler Beschwerden ist seit der Diskussionen um die Hormonersatztherapie immer wieder Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Ziel dieser randomisierten, kontrollierten, klinischen Pilotstudie im Warteguppendedesign war es, erstmals die Veränderung menopausaler Beschwerden durch Selbstbehandlung mit Kaltwasseranwendungen nach Kneipp zu untersuchen. Des Weiteren wurden Praktikabilität und Verträglichkeit der Anwendungen ermittelt. Dazu wurden 80 Patientinnen nach Einschluss in die Studie in eine Sofortbehandlungsgruppe und eine Wartegruppe als Kontrollgruppe randomisiert. Einschlusskriterien waren u. a. ein Mindestscore von 10 Punkten auf dem validierten Symptomfragebogen Menopause Rating Scale II (MRS II) und Beschwerdepersistenz seit mindestens 6 Monaten. Um die Effekte der Hydrotherapie darzustellen, wurden der Beschwerdeverlauf anhand der MRS II innerhalb der ersten 6 Wochen Hydrotherapie der Selbstbehandlungsgruppe mit dem der 6-wöchigen Wartezeit der Wartegruppe verglichen. Die Gesamtdauer der Kneippischen Anwendungen betrug in beiden Gruppen 12 Wochen.

Ergebnisse: 80 Patientinnen wurden eingeschlossen, 60 Patientinnen (Alter $54,6 \pm 4,6$; Body Mass Index $24,0 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$) beendeten die Pilotstudie protokollgemäß. Innerhalb der ersten 6 Wochen verringerten sich die Beschwerden stärker in der Sofortbehandlungsgruppe, der Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant (Sofortbehandlungsgruppe $V2-V0 = -6,1 \pm 6,6$ vs. Wartegruppe $V0$ -Baseline = $-4,0 \pm 3,0$; Mann-Whitney-U-Test $p = 0,328$). Gruppenunterschiede zu Gunsten der Hydrotherapie traten lediglich für die Items Hitzewallungen und Schlafstörungen der MRS II auf. Nach 12 Wochen Intervention zeigten beide Gruppen eine signifikante Symptomreduktion anhand des MRS II Gesamtscores um ca. 40 % (Gesamt $V0-V3 = 7,4 \pm 5,5$; Wilcoxon-Test $p < 0,01$). Die Patientinnenurteile zur Praktikabilität der Anwendungen fielen außerordentlich positiv aus. Für eine hohe Akzeptanz spricht, dass am Ende der Studie nahezu alle Studienteilnehmerinnen die Anwendungen fortsetzen wollten. Die Verträglichkeit der Anwendungen war insgesamt gut.

Schlussfolgerung: Diese randomisierte, kontrollierte, klinische Pilotstudie liefert Hinweise auf eine mögliche Symptomlinderung menopausaler Beschwerden, vor allem hinsichtlich Hitzewallungen und Schlafstörungen, durch eine ambulante Kneippische Hydrotherapie. Weitere Studien sind notwendig, um diese Aussage zu bestätigen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungen.....	v
1. Einleitung	1
1.1 Kneippsche Hydrotherapie im historischen Kontext.....	1
1.2 Physiologische Grundlagen der Thermoregulation unter besonderer Berücksichtigung von Kaltwasserreizen.....	2
1.2.1 Hydrotherapeutische Kaltreize	5
1.2.2 Therapeutische Wirkmuster von seriellen Reiztherapien - Adaptation	6
1.3 Therapeutische Wirkung der Kneippschen Hydrotherapie	8
1.3.1 Erkrankungen der peripheren Gefäße und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	8
1.3.2 Stress und Schlafstörungen	10
1.3.3 Menopausale Beschwerden	11
1.4 Das Klimakterium	11
1.4.1 Einflussfaktoren für das Erleben des Klimakteriums.....	12
1.4.2 Menopausale Symptome und Beschwerden	14
1.5 Therapie der menopausalen Beschwerden.....	20
1.5.1 Hormontherapie.....	20
1.5.2 Naturheilkundliche Therapieansätze	22
2. Fragestellung	27
3. Methoden.....	29
3.1 Ziel der Studie.....	29
3.2 Studiendesign	29
3.3 Patientinnen	30
3.4 Intervention	31
3.4.1 Anwendungen	31
3.5 Begleittherapie	34

3.6 Zielparameter	34
3.6.1 Primärer Parameter	34
3.6.2 Sekundäre Parameter	35
3.7 Messinstrumente/Untersuchungsmethoden.....	35
3.7.1 Menopause Rating Scale II	35
3.7.2 Symptomfragebogen Menopause.....	36
3.7.3 Temperaturfragebogen.....	36
3.7.4 Patientinnentagebuch.....	37
3.7.5 Körperliche Untersuchung	37
3.7.6 Dokumentation zur Verträglichkeit, Praktikabilität und Akzeptanz.....	37
3.8 Studienablauf	38
3.8.1 Visiten.....	38
Studieneinschluss/Visite-1.....	38
3.9 Beendigung der Studie.....	40
3.10 Unerwünschte Ereignisse	40
3.11 Biometrie.....	41
3.11.1 Fallzahl	41
3.11.2 Randomisierung	41
3.11.3 Auswertung	42
3.12 Patientinneninformation	42
3.13 Ethikkommission	42
3.14 Dokumentation.....	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Auswertungskollektive.....	44
4.1.1 Drop outs.....	45
4.2 Allgemeine demographische und anamnestische Daten	46

4.3 Gynäkologische Anamnese	48
4.3.1 Therapie der menopausalen Beschwerden	48
4.4 Begleit- und Vorerkrankungen	50
4.5 Körperliche Untersuchung.....	51
4.5.1 Körperliche Veränderungen seit Beginn der Wechseljahre im ITT-Kollektiv..	51
4.6 Auswertung Menopause Rating Scale II	52
4.6.1 Menopause Rating Scale II Summenscore im Studienverlauf.....	52
4.6.2 Vergleich 6 Wochen Hydrotherapie vs. Wartezeit anhand der MRS II Scoredifferenzen (primärer Zielparameter).....	54
4.6.3 MRS II Scoredifferenzen während der 12-wöchigen Hydrotherapie	55
4.6.4 Subskalen MRS II: Gruppenvergleich und Verlauf im Therapieintervall	56
4.7 Symptomfragebogen Menopause (SFM)	62
4.8 Temperaturfragebogen	63
4.9 Patientinnenurteile zu Praktikabilität und Wirksamkeit der Hydrotherapie	64
4.10 Sonstige Erhebungen am Studienende.....	65
4.11 Visitenabfragen zu Art und Durchführung der Hydrotherapie.....	66
4.11.1 Fragen zu den Anwendungen	67
4.12 Tagebuch	70
4.13 Unerwünschte Ereignisse	71
5. Diskussion	73
5.1 Interpretation der Ergebnisse	73
5.1.1 Patientinnen	73
5.1.2 Therapeutische Effekte Kneippscher Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden anhand der MRS II.....	74
5.1.3 Vergleich der therapeutischen Effekte mit anderen Behandlungsmethoden .	77
5.1.4 Wirksamkeit der einzelnen Anwendungen.....	79
5.1.5 Akzeptanz und Praktikabilität der Kneippschen Hydrotherapie	80

5.1.6 Verträglichkeit der Kneippschen Hydrotherapie	82
5.1.7 Temperaturempfindung	84
5.2 Limitationen.....	85
5.2.1 Mögliche Einflüsse auf Studienverlauf und erhobene Parameter	85
5.3 Perspektiven	88
6. Zusammenfassung	92
Literaturverzeichnis	94
Danksagung	104
Lebenslauf.....	105

Abkürzungen

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAM	Complementary and Alternative Medicine
cm	Zentimeter
CRF	Case Report Form
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d. h.	das heißt
DVO	Dachverband Osteologie
et al.	et alri
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
Hg	Quecksilber
ITT	Intention to treat
Kap.	Kapitel
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzbereiche
kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon

m	Meter
mm	Millimeter
MRS II	Menopause Rating Scale II
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
PP	Per Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial
SBG	Sofortbehandlungsgruppe
SD	Standardabweichung
SFM	Symptomfragebogen Menopause
sog.	so genannt
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEs	Unerwünschte Ereignisse
V	Visite
v. a.	vor allem
vs.	versus
WG	Wartegruppe
WHI Studie	Womens Health Initiative Studie
WHIMS	Womens Health Initiative Memory Study
WHO	World Health Organization
Wo	Woche
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Gegenstand dieser Arbeit sind die Kaltwasseranwendungen nach KNEIPP in ihren Auswirkungen auf menopausale Beschwerden. Um die Entstehung der Kneippschen Therapie und deren Bedeutung bis in die Gegenwart zu verdeutlichen, wird in der Einleitung zunächst der historische Kontext dargestellt.

1.1 Kneippsche Hydrotherapie im historischen Kontext

Heute umfasst die Hydrotherapie unterschiedlichste Ansätze und Theorien. Im weitesten Sinne versteht man unter Hydrotherapie die methodische Anwendung von festem, flüssigem und dampfförmigem Wasser zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken.

Der schwäbische Pfarrer und Laienheiler SEBASTIAN KNEIPP (1821-1897) trug zur Popularität der Hydrotherapie in Deutschland und bis in den amerikanischen Raum hinein besonders bei. Hydrotherapie fand zu seiner Zeit als Therapieverfahren bereits Anwendung. Angeregt durch das Buch des Arztes und Mitbegründers der Hydrotherapie JOHANN SIGMUND HAHN (1696-1773) "Unterricht von Krafft und Würckung des frischen Wassers...", heilte KNEIPP seine Tuberkulose durch regelmäßige Tauchbäder in der kalten Donau. Diese Erfahrung motivierte ihn zur intensiven Auseinandersetzung mit der Hydrotherapie. Im Laufe der Jahre und mit zunehmender Erfahrung entwickelte er differenzierte Therapieschemata zu den unterschiedlichsten Indikationen. Auf Grund der zunehmenden Popularität seiner Person und seiner Behandlungserfolge erhielt er gewaltigen Patientenzulauf innerhalb des Dominikanerklosters im schwäbischen Wörishofen, wo er als Beichtvater praktizierte. Von dort aus etablierte sich die Kneippsche Hydrotherapie schließlich dauerhaft als ein bis heute anerkanntes Heilverfahren (UEHLEKE 1996).

KNEIPP hat die Systematisierung hydrotherapeutischer Anwendungen für nachfolgende Generationen von Therapeuten gefördert. Man unterscheidet noch heute in der Kneippschen Hydrotherapie über 100 verschiedene Wasseranwendungen, in Form von Waschungen, Güssen, Bädern, Wickeln, Dämpfen, Packungen und Übungen zur Krankheitsprävention, wie z. B. Wassertreten und Taulaufen, wobei neben den vorrangigen Kaltanwendungen auch Warmanwendungen eingesetzt werden. Die Hydrotherapie ist eine der fünf ineinander greifenden Einzelkomponenten des ganzheitlichen The-

rapiekonzeptes nach Kneipp. Die fünf Säulen, bestehend aus Ordnungs-, Ernährungs-, Bewegungs-, Phyto- und Hydrotherapie wurden in ihrer Systematik so erst im 20. Jahrhundert formuliert. Die Hydrotherapie gehört zu den klassischen Naturheilverfahren und ist historisch gesehen sogar deren Basis (UEHLEKE 2007).

Die Popularität der Kneippschen Methoden ist sicherlich nicht zuletzt ihrer guten Umsetzbarkeit geschuldet. Kneipp hatte sich explizit auf einfache und kostengünstige Therapeutika beschränkt. Wasser als natürliches Element, die wichtigsten und ungiftigen Kräuter (ca. 80) seiner unmittelbaren Umgebung, eine einfache Ernährung und der Glaube zu Gott schienen ihm die beste Medizin, gerade auch für die ärmere Bevölkerung, zu sein.

Im Gegensatz zu vielen anderen Formen der Hydrotherapie hat sich die Anwendung der Kneippschen Hydrotherapie bis in die Gegenwart fortgesetzt. Sie wird isoliert oder als Bestandteil des komplexen Kneippschen Therapiekonzeptes heute im Rahmen von stationären Behandlungen vor allem in Kur- und Rehabilitationskliniken z. B. als 3-wöchige Kneippkur praktiziert. Politische und organisatorische Strukturen tragen zur Etablierung der Kneippschen Therapie entscheidend bei: In Kneippkurorten finden sich oft eine Vielzahl von ambulanten Behandlungsangeboten, Wassertretstellen etc. Informationen und Gruppenveranstaltungen zur Prävention und Therapie von Erkrankungen werden bundesweit von über 660 örtlichen Kneippvereinen mit ca. 200.000 Mitgliedern angeboten. Deren Dachverband „Kneippbund“ unterstützte im präventiven Bereich während der letzten Jahre die Gründung zertifizierter Kneippkindergärten und einzelner Schulprojekte zur Kneipptherapie. Zusätzlich gibt es den Kneipp Ärztebund und den Verbund der Kneippschen Bademeister (UEHLEKE 1998).

1.2 Physiologische Grundlagen der Thermoregulation unter besonderer Berücksichtigung von Kaltwasserreizen

Die Funktion der Thermoregulation besteht in der Konstanthaltung der Körperkerntemperatur. Als Stellglieder fungieren im Wesentlichen die Wärmebildung in den Organen und der Muskulatur, die, bedingt durch ihre Stoffwechselaktivität bzw. Kältezittern oder Willkürbewegung, für die Wärmeproduktion sorgen. Die Wärmeabgabe wird überwiegend über die Hautdurchblutung reguliert. Bei der Temperaturabgabe über die Körperoberfläche spielen außerdem die Atmung und Schweißabsonderung eine Rolle. Die

Regulation der Stellglieder erfolgt über unterschiedliche nervale und humorale Strukturen.

Über Thermorezeptoren in der Haut nimmt der Mensch Temperaturunterschiede an der Körperoberfläche wahr. Sie sind in unterschiedlicher Dichte über den Körper verteilt. Die größte Rezeptordichte findet man im Versorgungsbereich des Trigemminusnervs, und hier besonders naso-oral. Die geringste Dichte findet sich an den unteren Extremitäten. Kälterezeptoren liegen oberflächlich und sind zum Teil auch mit schnell leitenden, markhaltigen Fasern verbunden, so dass Kaltreize schneller wahrgenommen werden als Warmreize. Die Wahrnehmungssensibilität für Kaltreize steigt mit der Vergrößerung der Reizfläche. Je größer also die Reizfläche ist, desto sensibler werden Temperaturdifferenzen wahrgenommen. Dies ist neben dem Ort der Reizapplikation ein wichtiger Aspekt für die Reizdosierung (BREITHAUPT et al. 1990).

Thermorezeptoren reagieren besonders auf die Geschwindigkeit von Temperaturveränderungen. Auf einen raschen Temperaturwechsel folgt eine stärkere Reizantwort als auf einen langsamen Temperaturwechsel (GOLENHOFEN et al. 1970).

Neben spezifischen Thermorezeptoren an der Körperoberfläche wurden zusätzliche Thermorezeptoren zur Erfassung der Körperkerntemperatur im Körperinneren, wie z. B. in der hinteren Bauchhöhle, der Muskulatur, aber auch im Zervikalmark, im unteren Hirnstamm und im vorderen Hypothalamus (Regio preoptica), beim Menschen oder im Tiermodell nachgewiesen (BRÜCK 1988; DEAN 1989).

Die Informationen aus viszeralen und somatischen Afferenzen werden im Rückenmark durch aufsteigende Strukturen (Tractus spinothalamicus) auf zerebrale Zentren übertragen. Die für die thermische Informationsverarbeitung zuständigen Strukturen sind in der präoptischen anterioren Region des Hypothalamus lokalisiert. Die einlaufenden Impulse von äußeren und inneren Thermorezeptoren werden hier integriert und, sofern es durch eine Abweichung vom Sollwert notwendig werden sollte, in Steuersignale für die Stellglieder der Thermoregulation umgesetzt (THEWS et al. 2001). Beim Überschreiten bestimmter Schwellenwerte im Hypothalamus kommt es in Abhängigkeit vom Temperaturreiz zu Veränderungen der Hautdurchblutung, Kältezittern oder Schweißsekretion (CHARKOUDIAN 2003).

Zentralnervös spielt neben dem Hypothalamus vor allem der Thalamus als Schaltstelle der vegetativen Efferenzen und Afferenzen aus den Hautsinnesorganen und dessen

Verknüpfung mit dem Hypothalamus, der Großhirnrinde und dem Limbischen System eine wichtige Rolle. Der Hypothalamus wiederum nimmt eine zentrale Position für die Regulation so wesentlicher vegetativer Funktionen, wie Temperaturregulation, Schlaf-Wachrhythmus, Wasser-Elektrolythaushalt und Säure-Basenhaushalt, ein. Er koordiniert dazu die neuroendokrine Kopplung, d. h. das Zusammenspiel zwischen vegetativem Nervensystem und endokrinem System. Im Hypothalamus liegen übergeordnete vegetative Zentren, die einerseits die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus und andererseits die Hormonabgabe aus der Hypophyse steuern. Hypophyse und Hypothalamus bilden als sog. hypothalamo-hypophysäres System eine übergeordnete Funktionseinheit für die hormonale Regulation (THEWS et al. 2001).

Die vielfältigen Interaktionen dieser Hirnareale mit dem Limbischen System bewirken, neben der unbewussten vegetativen Reaktion des Körpers, die Verarbeitung von Sinnesreizen zu Wahrnehmungen und Empfindungen. Dadurch lassen sich auch sehr komplexe Wirkungen der Hydrotherapie, wie z. B. die Besserung der allgemeinen Befindlichkeit, erklären (BROCK 1999).

Für die Hydrotherapie spielen die Stellglieder der Thermoregulation eine sehr wichtige Rolle. Das wichtigste Element stellt hierbei die periphere Gefäßregulation dar. Wir unterscheiden für die Gefäßregulation lokale Regulationsmechanismen von Prozessen, die über die Wirkung von Katecholaminen/Hormonen den gesamten Organismus beeinflussen.

Bei der Aktivierung des Sympathikus, z. B. durch Kältereize, kommt es zur vermehrten Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die im Nebennierenmark gebildet werden. An den Gefäßen kommt es durch Aktivierung der α_1 -Rezeptoren zur Kontraktion der Gefäßmuskulatur, während die Aktivierung der β_2 -Rezeptoren eine Erschlaffung zu Folge hat. Noradrenalin reagiert hauptsächlich mit α_1 -Rezeptoren und bewirkt auf diese Art und Weise eine Vasokonstriktion. Adrenalin dagegen aktiviert α_1 - und β_2 -Rezeptoren in gleichem Maße. Dabei können in verschiedenen Gefäßregionen verschiedene Effekte ausgelöst werden, weil die beiden Rezeptortypen inhomogen verteilt sind. Die Adrenalinwirkung ist auch von der jeweiligen AdrenalinKonzentration abhängig (THEWS et al. 2001).

Die genannten Regulationsmechanismen führen dazu, dass die Hautgefäße sich bei Erwärmung der Außentemperatur oder Erhöhung der Körpertemperatur dilatieren und

bei Absinken der Außentemperatur oder Körpertemperatur initial kontrahieren. Starke und lang anhaltende Kälteeinwirkungen mit Hauttemperaturen unter 15 °C führen zu einer temporären Kältevasodilatation, der so genannten Lewisschen Reaktion, die bei fortgesetzter Kühlung durch vasokonstriktorische Phasen unterbrochen wird (Hunting Phänomen).

Der Körper versucht den (drohenden) Verlust von Körperwärme jedoch auch durch gesteigerte Wärmeproduktion, die bei der Aktivierung von Kreislauf und Stoffwechsel entsteht, zu kompensieren. Durch die Aktivierung des Sympathikus kommt es zur Grundumsatzerhöhung, Fett- und Glucosestoffwechsel sind deutlich gesteigert (TIKUISIS et al. 1989; YOUNG et al. 1986).

Außer diesen unwillkürlichen Reaktionen kann es bei Kälteexposition auch zu vielfältigen Verhaltensänderungen, wie gesteigertem Bewegungsdrang oder Wunsch nach wärmerer Bekleidung, kommen. Im Rahmen Kneippscher Therapien wird die wünschenswerte Wiedererwärmung nach Kaltwasserapplikation gegebenenfalls durch anschließende Bewegung unterstützt.

1.2.1 Hydrotherapeutische Kaltreize

Wasser ist als Element vor allem wegen seiner Eigenschaften als hervorragendes Lösungsmittel und auf Grund seiner hohen spezifischen Wärmekapazität und Leitfähigkeit vielseitig therapeutisch nutzbar.

Unter hydrotherapeutischen Kaltanwendungen (z. B. Waschungen, Güsse, Bäder) versteht man kurzfristige, lokale Anwendungen im Temperaturbereich zwischen 12-16 °C, die nicht die gesamte Körpertemperatur verändern, sondern primär lokal über die periphere Gefäßregulation wirken (SCHNIZER et al. 1986). Da es nur bedingt zu Veränderungen des Wärmehaushaltes im Körper kommt, handelt es sich um eine unspezifische Reiztherapie. Die Reizstärke ist abhängig von der Wassertemperatur, Art und Geschwindigkeit der Applikation, Reizort und Größe der behandelten Fläche. Die Reizantwortung ist neben Reizeigenschaften von individuellen Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Konstitution und Gesundheitszustand, abhängig.

Nach kurzen Kaltreizen kommt es primär zur Vasokonstriktion, wobei das Maximum bei einer Abkühlung von normaler Hauttemperatur auf 15 °C zu beobachten ist. Nach Beendigung des Reizes tritt eine reaktive Hyperämie auf.

In einer experimentellen Untersuchung zur Mikrozirkulation der Haut an gesunden Probanden wurden mittels Laser-Doppler-Flussmessung die stärksten reaktiven hyperämischen Reaktionen nach Abkühlung auf 8 °C bei einer Kühldauer von 2 Minuten erreicht. Dabei kam es zu kurzfristigen Steigerungen der Durchblutung um bis zu 80 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei Kühlphasen von mehr als 10 Minuten traten schon während der Kühlung vasodilatatorische Phasen im Sinne einer Lewisschen Reaktion auf. Die reaktive Hyperämie nach Beendigung dieser längeren Kühlung fiel entsprechend geringer aus. Als Kaltreiz dienten in dieser Untersuchung Unterarmbäder (GRÖTSCH 1991).

Der reaktiven Hyperämie kommt eine besondere therapeutische Bedeutung im Rahmen der Kneippschen Hydrotherapie zu, weil sie mit einer muskulären Entspannung und einem subjektiven Wohlgefühl einhergeht. Es kommt zur Be- oder Entlastung einzelner Kreislaufbezirke. Durch die Hyperämie werden jedoch auch lokale Stoffwechselprozesse angeregt und im Zusammenhang mit seriellen Kaltwasseranwendungen die Reagibilität des Organismus auf Kältereize im Sinne eines Gefäßtrainings gefördert (SCHNIZER et al. 1986).

Körpereigene Strukturen machen es möglich, die beschriebenen Durchblutungsreaktionen auch fern vom unmittelbaren Ort der Anwendung therapeutisch zu nutzen. Auf der Ebene des vegetativen Nervensystems kommt es rezeptorvermittelt zur Aktivierung von spinalen Reflexbögen zwischen unterschiedlichen Strukturen. Kuti-kutane Reflexe sind an der konsensuellen Durchblutungsreaktion der Haut kontralateral oder Reizort-fern beteiligt und sind therapeutisch vor allem dann günstig, wenn auf Grund bestimmter Erkrankungen (z. B. Ulcus cruris) eine Behandlung nicht lokal erfolgen kann (MÜLLER-LIMROTH 1986). Die konsensuelle Gefäßreaktion zeigt sich gleichsinnig, aber von geringerer Ausprägung als die lokale Reaktion auf den Primärreiz.

Kuti-viszerale Reflexe werden bei der Behandlung durch Wickel und Packungen häufig genutzt, um über die Förderung der Durchblutung den Stoffwechsel einzelner Organe zu fördern (z. B. Leberwickel). Zur Nutzung dieser Reflexbögen ist die genaue Kenntnis der Headschen Zonen hilfreich.

1.2.2 Therapeutische Wirkmuster von seriellen Reiztherapien - Adaptation

Jede Reaktion des Vegetativums auf Reize besteht aus einer primär aktivierenden und einer sekundär kompensierenden Reaktion im Sinne einer allgemeinen normalisieren-

den Regulation. Einmalige Reize (z. B. Muskelanspannung, Hautreize) lösen im Allgemeinen über lokale, reflexgesteuerte Mechanismen nach einer unmittelbaren Reizantwort die Erholung des Körpers, im Sinne einer Wiederkehr zum vorherigen Zustand, aus (BERLINER 1992). Bei regelmäßig wiederkehrenden Reizen kommt es frequenzabhängig über Gewöhnung (Habituation) zur Toleranzsteigerung des Organismus. Es kommt zu längerfristigen vegetativen und physiologischen Umstellungsprozessen, die die Reizantwort ökonomisieren, regulieren und therapeutisch eine normalisierende Bedeutung haben. Diesen Prozess bezeichnet man auch als Adaptation, das Resultat als Adaptat. Typischerweise braucht es oft mehrere Wochen bis zur Entwicklung eines stabilen Adaptates (HILDEBRANDT et al. 1996).

Durch Adaptation kommt es nach regelmäßiger Kälteexposition im Tierversuch zu einer Abnahme der sympathikotonen Reizbeantwortung durch Katecholaminausschüttung (BARRAND et al. 1981). Dieses Ergebnis konnte für den Menschen bestätigt werden. Bei Winterschwimmern kommt es nach drei Monaten, infolge einer Adaptation, zu einer deutlich erniedrigten Katecholaminausschüttung nach kurzen Kaltreizen und zur Erhöhung der Reizschwelle für das Kältezittern (HUTTUNEN et al. 2001). Auch die reaktive Herzfrequenzerhöhung fällt nach seriellen Kaltwasserbädern, als Ausdruck einer geringeren sympathikotonen Reizbeantwortung, deutlich niedriger aus (BRENKE et al. 1982).

Adaptationseffekte wurden im Kneippkurverlauf vielfach und anhand unterschiedlichster Parameter untersucht. Am Beispiel der Kortisolausschüttung bei Rheumapatienten während einer Kneippkur konnte festgestellt werden, dass deren Maximalausschüttung sich von den Nacht-, in die Morgenstunden verschob, was tendenziell einer Normalisierung entspricht (DOTZER 1984). Die Regulierung und Harmonisierung verschiedener Störungen des Herzkreislaufsystems oder des Schlafes zeigten im Kurverlauf Normalisierungstendenzen (WALTHER 1990).

Interessant für therapeutische Aspekte ist die so genannte Kreuzadaptation, bei der durch die Adaptation an einen spezifischen Reiz (z. B. Kälte) auch andere Reize geringer beantwortet werden. Am Tiermodell konnte sich die Toleranzsteigerung gegenüber seriellem Immobilisationsstress auf die Reaktion nach Kältestress übertragen lassen. Bei den Versuchstieren kam es zu einer verbesserten Toleranz gegenüber Kaltreizen in Bezug auf den Erhalt der Körpertemperatur, wahrscheinlich durch eine stressbedingte Zunahme von braunem Fettgewebe (KUROSHIMA et al. 1984). In einer weiteren tierexperimentellen Studie wurde untersucht, ob die Adaptation an seriellen Kälte- und Immo-

lisationsstress zur geringeren Ausprägung von Magengeschwüren nach einem definierten Maximalstress führt. Für beide Stressarten konnte zum einen gezeigt werden, dass die Bildung von Magengeschwüren als Folge von Adaptation deutlich geringer ausfiel; zum anderen konnte nach Adaptation an Hypothermie die Ulzerbildung nach Maximalstress durch Immobilisation minimiert werden und umgekehrt. Die Versuchstiere zeigten im Sinne einer Kreuzadaptation eine veränderte Reaktion auf einen Stressor, an den sie nicht durch wiederholte Exposition adaptiert waren (REIMANN et al.).

1.3 Therapeutische Wirkung der Kneippschen Hydrotherapie

Auf Grund der beschriebenen körperlichen Reaktionen auf kaltes Wasser hat die Kneippsche Hydrotherapie vor allem dort therapeutische Bedeutung, wo sich die Erkrankung an einem, an der Reaktion beteiligten, Organsystem ausmachen lässt.

Kaltes Wasser wirkt primär als starker Sympathikusreiz. Durch Adaptation kommt es zur Senkung des Sympathikotonus; also besteht die therapeutische Relevanz der Kneippschen Hydrotherapie vor allem in der Behandlung von Erkrankungen und Syndromen, die mit einem generell erhöhten Sympathikotonus oder einer erhöhten sympathikotonen Reagibilität einhergehen. Dazu gehören neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch Schlafstörungen, Unruhe und Nervosität.

Eine Abhärtung im immunologischen Sinne stellt ebenfalls eine klassische Indikation für Kneippsche Hydrotherapie dar, soll aber in dieser Arbeit nicht näher betrachtet werden.

1.3.1 Erkrankungen der peripheren Gefäße und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die peripheren Gefäße reagieren, wie bereits beschrieben, als wichtiges Stellglied der Thermoregulation auf Kalt- und Warmwasserreize. Gerade daher liegt die Behandlung von Gefäßerkrankungen durch Kneippsche Hydrotherapie nahe.

Bei der chronisch venösen Insuffizienz steht neben zahlreichen anderen Veränderungen vor allem die Degeneration der Muskelschicht der Venenwand im Vordergrund. Die Kaltwasseranwendungen nach Kneipp wirken zum einen durch den Temperaturreiz vasokonstriktorisch und bei Teilbädern, wie dem Fußbad, vor allem durch die Hydrostase auf die Venenhämodynamik. Beim Baden ab 40 cm Wassersäule als auch beim Schwimmen übertrifft die Kompressionswirkung des Wassers in der Regel die eines Kompressionsstrumpfes (BERGEMANN et al. 1996).

ERNST, SARADETH und RESCH untersuchten im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie an 16 männlichen und 45 weiblichen Studienteilnehmern bzw. -teilnehmerinnen die Auswirkungen Kneippscher Hydrotherapie auf primäre Varikosis während eines 4-wöchigen Kneippkuraufenthaltes. Nach Randomisierung erhielt die Hälfte der Patientinnen und Patienten über 3,5 Wochen Kneippsche Hydrotherapie als „Add on“ in Form von wechselwarmen Fußbädern oder kalten Kniegüssen. Nach Abschluss der Behandlung konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringere Bein volumina, sowie Knöchel- und Wadenumfänge gemessen werden; obgleich rheologische Parameter, wie die venöse Füllungszeit, günstiger in der Kontrollgruppe ausfielen. Die Probanden der Therapiegruppe gaben subjektiv signifikant weniger Varikosis typische Beschwerden an (ERNST et al. 1991).

Äußerliche Temperaturreize betreffen mittelbar ebenfalls Blutdruck und Herzzeitvolumen, da der zur Thermoregulation notwendige Transfer von Wärme mit dem Umverteilen von Blutvolumina einhergeht. In einer randomisierten Studie an 39 ambulanten Patientinnen und Patienten, davon 29 Frauen und 10 Männer, mit Hypertonie Stadium I-II nach WHO waren die Gruppenunterschiede bezüglich der Veränderungen des Blutdruckes (manuell gemessen und 24-Stunden-Blutdruckmessung) nach 6 Wochen häuslicher Kneipptherapie jedoch nicht signifikant verschieden. Untersucht wurde die Wirkung von Knie-, Schenkel-, Arm- und Obergüssen, welche täglich zweimal mit 15 °C kaltem Wasser durchgeführt wurden. Für die Blutdruckanstiege während der ebenfalls durchgeführten Fahrradergometrie ergaben sich lediglich tendenziell geringere Werte nach sechs Wochen Therapie (ROKOSCH 2004).

Kurze Kaltwasserreize bewirken ein Training des arteriellen und venösen Systems ohne wesentliche Herzbelastung. Daher sind Kneippsche Anwendungen auch bei Herzinsuffizienz bis NYHA III möglich (HENTSCHEL 1999). Im Rahmen einer 1990 durchgeführten Pilotstudie wurden in der Abteilung für Naturheilkunde der Charité Berlin 24 Patientinnen und Patienten mit leichter Herzinsuffizienz NYHA I-II auf ihr Blutdruckverhalten und ihre Belastbarkeit mittels Fahrradergometer untersucht. Alle Patienten erhielten eine sorgfältige Schulung für verschiedene Kaltwasser- und wechselwarme Anwendungen. Bereits nach vier Wochen regelmäßiger selbst durchgeführter Kneippanwendungen zeigten sich Hinweise auf Belastungssteigerung. Nach 6 Wochen konnten diese Hinweise statistisch gesichert werden. Der Blutdruckanstieg unter Belastung wurde nur tendenziell gesenkt (SCHELLSCHMIDT et al. 1990).

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Auswirkung einer häuslichen Kneippschen Hydrotherapie auf die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von 15 Patienten (5 Männer, 10 Frauen), die an Herzinsuffizienz NYHA II-III erkrankt waren, untersucht. Eine Gruppe begann sofort mit der Behandlung, die Wartegruppe (als Kontrollgruppe) fing nach 6 Wochen Wartezeit mit der Kneipptherapie an. Zur Auswahl wurden warme oder kalte Arm- oder Fußbäder und Wickel sowie kalte Teilgüsse gestellt. Nach 6 Wochen konnte gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Ruhe- und Belastungsherzfrequenz festgestellt werden; die Blutdruckwerte in Ruhe waren nach Hydrotherapie jedoch nicht signifikant erniedrigt. Die Herzfrequenz in der Hydrotherapiegruppe während der Ergometrie war bei 50 Watt signifikant erniedrigt. Die Blutdruckwerte der Therapiegruppe blieben während der gesamten Belastung geringfügig, aber nicht signifikant erniedrigt. Der Quotient aus Herzfrequenz und Blutdruck war in der Therapiegruppe für die Belastung bei 100 Watt signifikant erniedrigt. Es kam zu einer Abnahme der krankheitsbedingten Symptome und zur Zunahme der Lebensqualität. Die Leistungsfähigkeit, als anerkannter Surrogatparameter für die Herzinsuffizienz, blieb unverändert. Leider wurden in dieser Studie die Effekte von Kalt- und Warmanwendungen nicht differenziert. Des Weiteren bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse durch Begleitmedikation der Patienten beeinflusst wurden, da etliche Patienten Beta-Blocker einnahmen, die Einfluss auf die Herzfrequenz haben können (MICHALSEN et al. 2003).

1.3.2 Stress und Schlafstörungen

Auf Grund der bereits beschriebenen Wirkungen von Kaltwasserreizen auf das vegetative Nervensystem und seine Steuerungshormone stellt die Kneippsche Hydrotherapie eine klassische Indikation zur Behandlung von Schlafstörungen und Unruhezuständen dar. Gerade die durch Adaptation zu erwartende Senkung des Sympathikotonus lässt theoretisch eine therapeutische Einflussnahme vermuten. SEBASTIAN KNEIPP empfiehlt in seinem Buch „Meine Wasserkur“ bei Schlaflosigkeit und „Nervenleiden“ Anwendungen, wie den Spanischen Mantel, Kopfdampf, Oberguss, Knieguss, kurze Wickel und Ganzkörperwaschungen, neben regelmäßiger, ermüdender Bewegung (KNEIPP 1886).

Beobachtungsstudien zu diesem Thema wurden bislang fast ausschließlich im Rahmen von Kneippkuren durchgeführt. 1974 konnte an einer nicht kontrollierten Beobachtungsstudie an 1.925 stationären Kneippkur-Patienten mit funktionellen Herzkreislaufbe-

schwerden eine Verminderung von Schlafstörungen, Beschwerdehäufigkeit und innerer Unruhe bei gleichzeitiger Verbesserung der Stimmung und des Allgemeinbefindens festgestellt werden (HILDEBRANDT et al. 1974). Allerdings waren dabei die Begleitfaktoren durch das Kur-Setting und die begleitenden therapeutischen Komponenten so groß, dass sich ein gesonderter Effekt für die Kneippsche Hydrotherapie schwer ausmachen lässt.

In einer bislang noch nicht publizierten offenen Beobachtungsstudie der Abteilung für Naturheilkunde der Charité, in der erstmals der Einfluss einer Kneippschen Hydrotherapie unter ambulanten Bedingungen auf neurotische und somatoforme Störungen untersucht wurde, konnte ein positiver Einfluss bestätigt werden. Die Patienten sollten dabei, nach einer Anleitung durch eine geschulte Bademeisterin, ambulant mindestens zweimal täglich kalte Fußbäder oder kalte Kniegüsse durchführen oder zum Schlafen nasse Kneippstrümpfe anziehen. Eine kontrollierte Studie wäre zur Bestätigung der Ergebnisse wünschenswert.

1.3.3 Menopausale Beschwerden

Die Hydrotherapie nach Kneipp hat in der naturheilkundlichen Therapie des klimakterischen Syndroms seit langem einen festen Platz und wird entsprechend in etlichen Ratgebern sowie auch in der Fachliteratur zum Thema empfohlen (BRÜGGEMANN 1986; BEER 2005; GERHARD 2002). In Abhängigkeit vom Konstitutionstyp und der Symptomatik der Frau werden kurze kalte oder wechselwarme Anwendungen, wie Armguss, Knieguss oder Gesichtsguss, beschrieben. Auch kalte Teilbäder und Waschungen können zur Behandlung eingesetzt werden. Für die balneologische Behandlung werden Badezusätze, wie Lavendel, Melisse, Rosmarin, Heublumen und Schafgarbe, empfohlen. Ebenfalls bewährt haben sich CO₂-Gasbehandlungen. Klinische Studien zu diesem Thema fehlen bisher allerdings.

1.4 Das Klimakterium

Der Begriff Klimakterium dient, ähnlich wie „Wechseljahre“, oft als Oberbegriff für eine natürliche Lebensphase der Frau, die durch wesentliche hormonelle Veränderungen und damit verbundene körperliche und seelische Prozesse gekennzeichnet ist. Gemäß der WHO Definition von 1996 stellt die Prämenopause entweder den gesamten Zeitraum oder die letzten 1-2 Jahre vor der Menopause dar. Die Perimenopause beschreibt

die Phase der hormonellen Umstellung unmittelbar vor bis 12 Monate nach der letzten Menstruation. Die Postmenopause bezeichnet den Zeitraum danach (WHO Scientific Group on Research on the Menopause 1996).

Ursache ist die normalerweise altersbedingt abnehmende Funktion der Ovarien und der damit verbundene sinkende Spiegel der Sexualhormone Estradiol und Progesteron. Die spürbare hormonelle Umstellung im Klimakterium kann von einigen Monaten bis zu mehr als zehn Jahren dauern. Sie beginnt in der Regel zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Es kommt dabei (bei nicht hysterektomierten) Frauen zunächst zu Zyklusveränderungen und schließlich zum Sistieren der monatlichen Menstruation und damit zum Ende des reproduktiven Lebensabschnittes. In dieser Zeit können jedoch auch Symptome auftreten, die mit der veränderten hormonellen Situation in Zusammenhang gebracht werden. Darunter fallen Beschwerden, wie Hitzewallungen, depressive Verstimmungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Beschwerden im urogenitalen Bereich sowie Haut- und Schleimhauttrockenheit (BRAENDLE 2005). Im Einzelnen können die Symptome in einer solchen Intensität auftreten, dass die Betroffenen eine erhebliche Beeinträchtigung bis hin zur Arbeitsunfähigkeit bzw. zur Alltagsuntauglichkeit erfahren. Über die Ursache dieser sehr unterschiedlichen Symptome gibt es keinen klaren Konsens. Mittlerweile gibt es Hinweise, dass lediglich Hitzewallungen und vaginale Trockenheit im direkten Zusammenhang mit der ovariellen Funktionsveränderung (retrospektiv erkennbar am Eintritt der Menopause) stehen (NELSON et al. 2005).

1.4.1 Einflussfaktoren für das Erleben des Klimakteriums

Ausprägung und Vorhandensein von Wechseljahresbeschwerden sind individuell sehr unterschiedlich und werden zudem auch nicht gleichermaßen verarbeitet und erlebt.

Ein wichtiger Gesichtspunkt ist die Lebensphase, in der sich die Frau zur Zeit des Klimakteriums befindet. In Europa liegt heute die mittlere Lebenserwartung für Frauen bei ca. 81 Jahren, das mittlere Alter beim Eintritt der Menopause bei ca. 51 Jahren. Die postmenopausalen Jahre umfassen heute also fast ein Drittel der gesamten Lebensdauer und beginnen zumeist gegen Ende des mittleren Lebensabschnittes, der oft noch mit einer intensiven physischen und psychischen Beanspruchung einhergeht.

Häufig markiert der Beginn der Wechseljahre mit dem Ende der Reproduktionsfähigkeit den Übergang in den nächsten Lebensabschnitt. Die zunehmende Inzidenz von Erkan-

kungen oder die Angst vor Krankheiten und dem Älterwerden und den damit verbundenen Veränderungen stehen positiven Aspekten gegenüber. Mit dem Ende der monatlichen Blutungen kommt es gleichzeitig zum Ende einer bisweilen unangenehmen Regelmäßigkeit von Dysmenorrhöen oder prämenstruellem Syndrom. Fragen der Empfängnisverhütung spielen keine Rolle mehr. Frauen mit älteren Kindern können die zunehmende Unabhängigkeit von der Familie genießen und sich wieder mehr auf sich selbst besinnen. Eine damit oftmals verbundene Neuorientierung in wichtigen Lebensbereichen, wie Partnerschaft und Beruf, können eine Krise bedeuten, aber auch als Chance genutzt werden.

Es liegt nahe, dass das Erleben der Wechseljahre nicht nur wesentlich von der individuellen Lebenssituation, sondern auch vom psychosozialen und kulturellen Umfeld der jeweiligen Frau abhängt. Das Auftreten von relativ spezifischen Symptomen, wie Hitzewallungen, ist auch im Vergleich verschiedener Ethnien durchaus unterschiedlich. Bekanntermaßen werden Hitzewallungen von japanischen Frauen weitaus weniger als Symptom beschrieben als von deutschen Frauen. Einschränkend muss man jedoch sagen, dass die Qualität der Studien zu diesem Thema sehr uneinheitlich ist und somit ein wirklicher Vergleich und auch die Bewertung der Unterschiedlichkeit von klimakterischen Beschwerden in verschiedenen Kulturkreisen schwer fallen (MELBY et al. 2005).

In der amerikanischen Studie „Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN)“ wurde zwischen den Jahren 1995 und 1997 zunächst eine Querschnitterhebung zu menopausalen Symptomen, dem Erleben und der Einstellung gegenüber der Menopause mittels Interviews und Fragebögen an über 16.000 multiethnischen Frauen zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr aus verschiedenen Teilen der USA durchgeführt. Dabei kamen 12.226 Befragungen an afro-amerikanischen, kaukasischen, chinesisch-amerikanischen, japanisch-amerikanischen und hispanischen Frauen zur Auswertung. In einem zweiten Schritt wurde aus diesem Pool eine Kohorte von 3.302 Studienteilnehmerinnen für eine Longitudinalstudie ausgewählt, in der der Verlauf der Menopause beobachtet werden sollte. In der Querschnitterhebung zeigten sich zwei Faktoren konsistent für alle Ethnien: die menopauseabhängigen Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen sowie psychische/psychosomatische Beschwerden, deren Ursachen jedoch vielfältig sein können. Hinsichtlich der Einstellung gegenüber den Wechseljahren zeigten Afro-Amerikanerinnen die positivste Haltung; am wenigsten positiv erschien die der asiatischen Frauen. Die Autoren legen nahe, dass auch andere individuelle Faktoren

und der Integrationsstatus für die Beziehung zur Menopause eine Rolle spielen (SOMMER et al. 1999).

1.4.2 Menopausale Symptome und Beschwerden

Die Symptome des Klimakteriums sind vielfältig und werden unterschiedlich häufig und intensiv beschrieben. Viele dieser häufig beschriebenen Beschwerden sind unspezifisch und gehen nicht zwangsläufig mit einer verminderten Estradiolsekretion einher. Sie können auch bei zahlreichen anderen organischen und nicht-organischen Erkrankungen auftreten oder andere Altersstufen betreffen. Gerade im Bereich der psychovegetativen Syndrome gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die die Beschwerdeinzidenz und -ausprägung beeinflussen können. Nicht zuletzt bestimmen auch zunehmende Komorbiditäten im Alter entscheidend das Vorhandensein vieler, immer wieder in Zusammenhang mit den Wechseljahren zitierten Beschwerden (SCHWARZ et al. 2007).

Entsprechend wurden Symptomfragebögen, wie der Kuppermann-Index, die Greenscale oder die von uns verwendete Menopause Rating Scale II, unterschiedlich konzipiert. Die von uns eingesetzte Menopause Rating Scale II berücksichtigt in der Abfrage eine Vielfalt von Symptomen. In der folgenden Abbildung wird die Verteilung von Beschwerden und deren Stärke nach einer Stichprobenbefragung an 479 Frauen im Rahmen der Validierungsuntersuchung der Menopause Rating Scale II gezeigt.

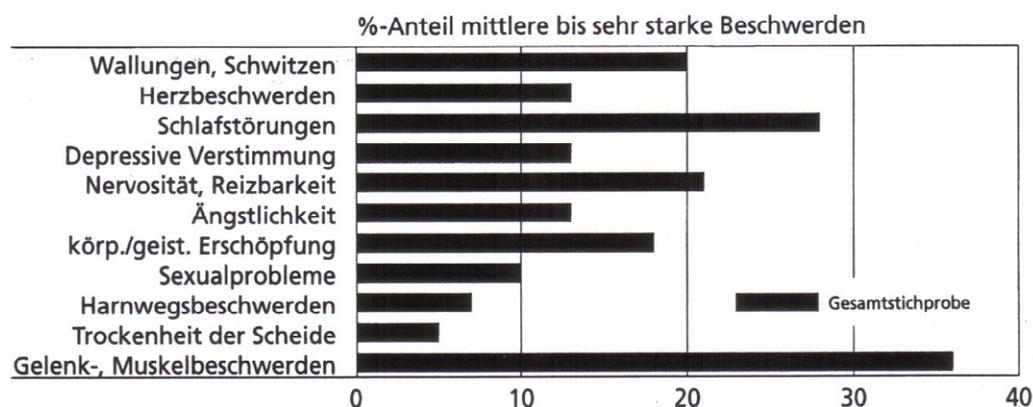


Abb. 1: Menopause Rating Scale II: Beschwerden bei Frauen im Alter von 45 bis 60 Jahren, (HAUSER et al. 1999)

In der Faktorenanalyse der MRS II wurden drei unterschiedliche Beschwerdetypen ermittelt, bei denen bestimmte Symptome jeweils im Vordergrund standen. Der „vasomotorisch-vegetative Typ“ umfasst Hitzewallungen, Schwitzen, Schlafstörungen und Herzbeschwerden, wie Herzrasen und Palpitationen. Der „psychische Typ“ schildert vor al-

lem depressive Verstimmungen, Ängstlichkeit, Störungen der Sexualität, Nervosität und Reizbarkeit. Dem „urogenitalen Typ“ werden Beschwerden der Harnwege, Scheidentrockenheit und Muskel- und Gelenkbeschwerden zugeordnet. Die wichtigsten Symptome werden im Folgenden dargestellt.

Hitzewallungen

Die aufsteigende Hitzewallung mit Schweißausbruch ist ein Leitsymptom, das viele Frauen vor allem zu Beginn der Wechseljahresbeschwerden erleben. Die Angaben über Inzidenzen variieren dabei erheblich. Der überwiegende Teil der symptomatischen Frauen beschreibt vor allem im ersten Jahr nach der letzten Regelblutung Hitzewallungen; nicht selten bestehen die Beschwerden über einen Zeitraum von mehreren Jahren (NIH 2002).

Zu Beginn der Wallung kommt es zur gesteigerten Wärmeabgabe über eine vermehrte Durchblutung der Haut, die sich in Form einer Rötung zeigt. Begleitend kommt es häufig ebenfalls zu verstärkter diffuser Transpiration. Zumeist geht die als Welle empfundene Hitze vom Kopf oder Halsbereich aus. Die Hitzewelle wird begleitet von einer Steigerung der Herz- und Atemfrequenz; der Blutdruck bleibt zumeist stabil, kann aber insgesamt bei Frauen mit Hitzewallungen erhöht sein (BRAENDLE 2005). Hinweise darauf liefert eine Studie, bei der Blutdruck und Pulsverhalten von insgesamt 20 Frauen zwischen 44 und 55 Jahren im Rahmen einer 24-Stunden-Messung untersucht wurden. Die Studienteilnehmerinnen, die während der Studie oder vorher Hitzewallungen hatten, wiesen höhere diastolische Blutdruckwerte während des Nachtschlafes und höhere Belastungsblutdruckwerte auf als die der asymptomatischen Gruppe. Auch die durchschnittliche Herzfrequenz war bei den symptomatischen Studienteilnehmerinnen erhöht (JAMES et al. 2004).

Nach der Hitzewallung kommt es im Rahmen der Rückregulation der Körpertemperatur zur Vasokonstriktion und zur Induktion einer Kälteempfindung, um durch Muskelzittern die Körpertemperatur wieder anzuheben. Dieses Frieren wird nicht von allen Frauen beschrieben und ist natürlich auch abhängig von der Stärke der begleitenden Transpiration. Infolge dessen kann es zu gehäuften Infekten der oberen Atemwege kommen. Hitzewallungen werden häufig begleitet von Herzrasen, Palpitationen, Unwohlsein, Unruhe und Erschöpfung. Treten sie während der Nacht auf, kommt es oft zu Schlafstörungen, wobei die Hitzewallung unmittelbar vor dem Erwachen oder danach stattfinden kann. In

der Folge kann es dann wiederum zu Erschöpfung, Reizbarkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit kommen. Die allgemeine Lebensqualität kann stark beeinträchtigt sein (OHAYON 2006).

Auslösende Faktoren für die Hitzewallung finden sich nicht immer; häufig sind es jedoch psychischer Stress, warme Räumlichkeiten, Kaffee, Alkohol oder heiße Speisen (SWARTZMAN et al. 1990). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Hitzewallungen werden unterschiedliche Faktoren kontrovers diskutiert. Der Estrogenentzug kommt als eindimensionaler Faktor sicherlich nicht in Frage. Da es weder vor der Menarche noch bei allen postmenopausalen Frauen zu Hitzewallungen kommt, wird eher der Prozess des Absinkens bzw. Schwankens des Estrogens in den kausalen Zusammenhang gestellt. In einer Übersichtsarbeit zu diesem Thema von WHITEMAN et al. (2003) wurde neben erhöhtem oder erniedrigtem Body Mass Index, erhöhten Gonadotropinspiegeln oder anderen hormonellen Veränderungen, wie z. B. erhöhten TSH- oder β -Endorphinspiegeln, ethnischen und genetischen Faktoren, Tubenligation oder chirurgisch induzierter Menopause einzig das Rauchen als konsistenter, epidemiologisch gesicherter Risikofaktor für das Auftreten von Hitzewallungen beschrieben. Welche pathophysiologischen Mechanismen hier zu Grunde liegen bleibt unklar.

Plausibel ist jedoch, dass bei Hitzewallungen veränderte Stellvorgänge der Thermoregulation im Hypothalamus eine Rolle spielen, wobei sich die Hauptzentren zur Regelung der Körpertemperatur in den preoptischen rostralen Hypothalamusregionen befinden. Anscheinend besteht vor einer Hitzewallung zumeist eine insgesamt erhöhte Körperkerntemperatur. In Untersuchungen über den zirkadianen Verlauf der Körperkerntemperatur und dem Auftreten von Hitzewallungen konnte eine positive Koinzidenz festgestellt werden. Kurz vor der Hitzewallung kommt es jedoch abrupt zu einer Absenkung des Sollwertes der Körpertemperatur und damit zur Vasodilatation und Schwitzen (FREEDMAN 2002). Der Schwellenwert für das Schwitzen ist bei symptomatischen postmenopausalen Frauen signifikant niedriger als bei asymptomatischen Frauen. Wahrscheinlich kommt es über erhöhte ZNS-Noradrenalinwerte vor und während der Hitzewallung zur Verkleinerung der thermoneutralen Zone im Hypothalamus und damit zu dieser Schwellenwertveränderung (FREEDMAN et al. 2005). Dieser erniedrigte Schwellenwert lässt sich durch Estrogengabe wieder erhöhen, was den therapeutischen Nutzen plausibel macht (FREEDMAN et al. 2002). Entgegen früherer Annahmen, dass die pulsatile Freisetzung von LH die Ursache der Hitzewallungen sei, wurde in neueren Un-

tersuchungen postuliert, dass womöglich ein dem Hypothalamus übergeordneter Faktor durch eine zentrale noradrenerge Aktivierung die Hitzewallungen auslöse (CASPER et al. 1979; FREEDMAN et al. 2005). Möglicherweise ist auch die in hypothalamischen Zentren fehlende Hemmung der Neurotransmittersekretion von Noradrenalin und Dopamin durch β -Endorphine bei Estrogenentzug ein Erklärungsansatz für dieses Phänomen. Die zum Teil widersprüchlichen Erklärungsmodelle zeigen deutlich, dass dieser Bereich noch weiterer Erforschung bedarf.

Psychische Symptome

Das Auftreten von depressiven Verstimmungen, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit sowie die Abnahme von Libido, Leistungsvermögen, Konzentrationsfähigkeit und Antrieb werden häufig mit dem menopausalen Status in Verbindung gebracht. Nicht selten werden die Berg- und Talfahrten der Gefühle mit denen der Pubertät verglichen. Die hormonellen Veränderungen dienen dann der einzelnen Frau und ihrer Umgebung oft als entlastende Erklärung (DUDDECK et al. 2005).

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben. Die umfangreichste systematische Übersichtsarbeit zum Thema menopausaler Symptome findet lediglich für die Symptome Hitzewallungen und Scheidentrockenheit einen eindeutigen Zusammenhang zur Menopause. Stimmungsschwankungen und die Entwicklung psychischer Erkrankungen zeigen beim Großteil der in dieser Untersuchung berücksichtigten Studien keine Korrelation zum Menopausestatus (NELSON 2005). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Studie „Study of Health in Pomerania (SHIP)“, einem Bevölkerungssurvey zu Lebensqualität, soziodemografischen, psychosozialen und Lifestyle Faktoren in Mecklenburg-Vorpommern. Im Rahmen dieses Surveys wurden die Daten von 1.119 prä- und postmenopausalen Frauen hinsichtlich des Einflusses von Menopausestatus und anderen Determinanten auf die Lebensqualität gesondert ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten keine Assoziation zwischen Menopausestatus und Lebensqualität sowie Stimmung. Eine negative Stimmungslage korrelierte vielmehr mit der zunehmenden Anzahl chronischer Erkrankungen, sozioökonomischer Belastung und Abnahme eines subjektiven Gesundheitsgefühls (SCHWARZ et al. 2007).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der SWAN-Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Menopausestatus und Distress. Dabei waren perimenopausale Frauen etwas stärker betroffen als prä- und postmenopausale Frauen. Das Stresserleben war deutlich

abhängig von Schlafstörungen und vasomotorischen Symptomen (BROMBERGER et al. 2001). Eine Verschlechterung der Lebensqualität anhand von 5 Subskalen des Short Form 36 Fragebogens zeigte sich für perimenopausale Frauen im Vergleich zu prä- und postmenopausalen jedoch nicht (AVIS et al. 2003, 2007).

Die beschriebenen psychischen Symptome treten jedoch nicht nur bei Frauen in den Wechseljahren auf. Auch Männer zeigen im Rahmen der sog. „Andropause“, auch Late onset Hypogonadism (LOH), ähnliche Symptome. Auch hier werden Ursachen und Wirkung, vor allem hinsichtlich der möglichen therapeutischen Konsequenzen einer Hormonersatztherapie, kontrovers diskutiert. Allein der Testosteronabfall scheint nicht verantwortlich für die Vielfalt der Symptome zu sein (WESPES et al. 2002). In einer Untersuchung von CALVARESI et al. wurden 451 australische Männer und 766 Frauen zwischen 39 und 65 Jahren zu 47 unterschiedlichen vasomotorischen, somatischen und psychischen Symptomen befragt. Die Symptome wurden dabei verschiedenen Menopausefragebögen entnommen. Außerdem wurde die körperliche und psychische Gesundheit mit Hilfe standardisierter Fragebögen evaluiert. Dabei zeigte sich, dass Gesundheit und psychisches Wohlbefinden eine wichtige Rolle für das Entstehen der abgefragten Symptome spielten. Interessanterweise gaben Männer und Frauen gleiche Symptome (inklusive der vasomotorischen) an, wobei Frauen insgesamt mehr darunter zu leiden schienen und einzelne Symptome deutlich mit dem Menopausestatus korrelierten (CALVARESI et al. 2002).

Gerade die psychischen Aspekte der Wechseljahresbeschwerden werden sicherlich maßgeblich durch das soziale und kulturelle Umfeld, durch einschneidende Lebensereignisse, wie z. B. schwere Erkrankungen, zunehmende Komorbiditäten, Stress und die psychischen Vorerkrankungen der Frau, mitbestimmt. Außerdem scheint anamnestisch das prämenstruelle Syndrom im Sinne einer positiven Korrelation eine Rolle zu spielen (HOCHSTRASSER 2003).

Urogenitale und somatische Symptome

Estrogenrezeptoren finden sich in vielen nicht-reproduktiven Teilen des Körpers. Daher sind die organischen Manifestationen des Estrogenmangels sehr vielfältig. Oft treten sie erst ein bis zwei Jahre nach der Menopause auf, wenn sich die niedrigen Estrogenspiegel manifestiert haben. Im urogenitalen Bereich werden vielfältige Symptome beschrieben, die neben der häufigen allgemeinen Abnahme der Libido auch zur Veränderung

der Sexualität beitragen können. So wird die Vaginalschleimhaut atrophisch und trockener auf Grund des Estrogenabfalls, Labien und Vagina schrumpfen, die Oberflächenstruktur der Vagina verändert sich und die Fähigkeit zur Lubrifikation nimmt ab. Dies kann zu Wundsein, größerer Anfälligkeit für Infektionen und zu Kohabitationsproblemen führen. Unter Estrogenmangel kann es durch Atrophie des Urethraepithels zur so genannten senilen Urethritis kommen. Hinzu kommt die zunehmende Erschlaffung des umliegenden Bindegewebes. Eine konsekutive Senkung der Gebärmutter kann zur Veränderung des Vesikourethralwinkels, zum Nachlassen des Urethralverschlusses und letztlich zu Inkontinenzbeschwerden und gehäuften Harnwegsinfekten führen (ROBINSON et al. 2003).

Hautveränderungen werden als Folge des physiologischen Alterungsprozesses beobachtet. Sie sind jedoch auch, abgesehen von spezifischen Erkrankungen, von einer Vielzahl anderer Faktoren, wie z. B. genetischen Faktoren, Rauchen oder Sonneneinstrahlung, abhängig. Inwiefern die hormonelle Umstellung eine Rolle spielt, ist unklar. Zunehmende Trockenheit und Faltenbildung treten zusammen mit verringerter Hautdicke und Abnahme der Hautelastizität durch Verminderung der kollagenen Fasern auf. Die Mikrozirkulation der Haut nimmt ab (THIRION et al. 2006). Diese Veränderungen betreffen ebenfalls Mundschleimhaut und Konjunktiven. Am Auge kann es dadurch und durch Abnahme der Tränenflüssigkeit zu häufigeren Entzündungen kommen.

Das Wachstum der Kopf-, Achsel- und Schambehaarung kann nach der Menopause nachlassen. Eine wichtige Rolle spielt dabei wahrscheinlich der relative Androgenüberschuss. Dadurch kann es auch zur Zunahme der Gesichtsbehaarung kommen.

Gelenk- und Muskelbeschwerden treten nicht selten im Zusammenhang mit einem veränderten Knochenstoffwechsel auf. Die Osteoporose ist eine der wichtigsten Erkrankungen in der Postmenopause. Vor allem in den ersten 10 Jahren nach der Menopause erfolgt ein rascher Knochenabbau (high turnover) bis sich dann die metabolischen Prozesse wieder verlangsamen und der Knochenabbau ebenso schnell erfolgt wie beim altersgleichen Mann (low turnover). Dabei liegt die Prävalenz auf Grundlage des WHO Standards eines Knochendichte T-Wertes $< -2,5$ für 55-jährige Frauen bei 7 %. Sie steigt auf 19 % im Alter von 80 Jahren. Die jährliche Inzidenz der atraumatischen Wirbelkörperfraktur als Symptom der Osteoporose liegt für die 50-79-jährigen Frauen bei 1 %, für die Männer bei 0,6 % (DVO Leitlinie 2006).

1.5 Therapie der menopausalen Beschwerden

1.5.1 Hormontherapie

Die Hormontherapie war bis etwa 2002 eine viel genutzte und standardisierte Therapieoption. Die Mehrzahl der Gynäkologinnen und Gynäkologen war bis dahin von den Vorzügen der künstlichen Hormone überzeugt, so dass diese fast routinemäßig verschrieben wurden. Auf Grund der erhöhten Inzidenz von Krebserkrankungen unter ausschließlicher Estrogentherapie (insbesondere dem Endometriumkarzinom) werden seit den 80er Jahren, außer bei hysterektomierten Patientinnen, Kombinationspräparate mit Gestagenen verordnet (KUHL 1994; TEVELDE 1994).

Mittlerweile wurden die Modalitäten zur Hormonverschreibung auf Grund der Ergebnisse verschiedener Studien zur Überprüfung der Indikationen und Risiken der Hormontherapie verändert, wobei sich die Verschreibungsgewohnheiten nur zögerlich anpassten (ZAWINELL et al. 2003).

In der Auswertung der Studie „Womens Health Initiative Study“, der bislang größten randomisierten, plazebokontrollierten Primärpräventionsstudie mit insgesamt 16.608 Probandinnen in 2002, zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, Schlaganfälle, Herzinfarkte und Brustkrebs unter kombinierter Estrogen-Gestagentherapie (Writing group for the Women`s Health Initiative Investigators 2002). Unter Estrogenmonotherapie bei hysterektomierten Frauen bestand ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Die Studie wurde wegen dieser Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Die bei der WHI Studie ermittelte Reduktion von Schenkelhalsfrakturen und geringere Inzidenz von kolorektalen Karzinomen (letzteres nur im Estrogen-Gestagen-Arm) ist bislang in keiner vergleichbaren Studie mit anderen Estrogen-Gestagenkombinationen untersucht worden. Es ist nicht unumstritten, ob diese Ergebnisse übertragbar sind auf andere Hormonpräparate zur Behandlung der Wechseljahresbeschwerden (WARREN 2004).

Bezüglich dementiver Erkrankungen kam man in der mit der WHI assoziierten WHIMS Studie (Womens Health Initiative Memory Study) zu dem Schluss, dass in der Estrogen-Gestagen-Gruppe sowohl vaskulär bedingte Demenzerkrankungen als auch Morbus Alzheimer signifikant häufiger auftraten als in der Plazebogruppe (SHUMAKER et al. 2003).

Die Ergebnisse aus HERS I (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy Study) und HERS II zeigten schon 1998, dass Hormontherapie kein Mittel zur Sekundärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen ist; im ersten Jahr der Einnahme erhöhte sich das KHK-Risiko sogar um 50 % (HULLEY et al. 1998; GRADY et al. 2002).

Auch Observationstudien, wie die Million Women Study der britischen Gesundheitsbehörden, zeigten kritische Ergebnisse. Die zwischen 1996 und 2001 erhobenen Daten von 1.084.110 britischen Frauen wurden unter anderem auf Vorkommen und Ausmaße bzw. Sterblichkeit von Brustkrebs untersucht. Es wurden ca. 9.000 Brustkrebsdiagnosen ausgewertet. Etwa die Hälfte der Probandinnen nutzte Hormontherapie. Dabei ergab sich das höchste Brustkrebsrisiko für Patientinnen mit Progesteron-Estrogenkombinationen; aber auch für Monotherapien mit Estrogen oder Tibolon bestand offensichtlich ein erhöhtes Risiko, das mit Dauer der Anwendung deutlich stieg (BERAL et al. 2003).

Diese zum Teil auch widersprüchlichen Erkenntnisse aus klinischen Studien und Beobachtungsstudien führten zu einer starken Verunsicherung von Patientinnen, Ärztinnen und Ärzten. Infolge dessen kam es zu deutlich restriktiveren Empfehlungen zur Verordnung von Hormonpräparaten. So forderte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE) eine strengere Indikationsstellung und nahm eine Neubewertung der Indikationen vor. Estrogen- bzw. Estrogen-Gestagen-Präparate sollen demnach lediglich zur Beseitigung bzw. Reduktion starker vasomotorischer Symptome und Anzeichen urogenitaler Atrophisierung eingesetzt werden. Vom Einsatz der Hormone als Osteoporoseprophylaxe wird abgeraten (AKDAE 2003). Die Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in 2004 empfiehlt die Hormontherapie ebenfalls nur bei bestehenden stärksten Beschwerden und nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung mit der Rat suchenden Frau. Die Dosierung und Dauer der Therapie sollte so gering wie möglich gewählt werden. Die Wirksamkeit von Hormontherapie wird anerkannt; die dann zur Erreichung dieses Ziels notwendige Langzeitprophylaxe wegen der Risiken einer Langzeittherapie kritisch diskutiert (DGGG 2004). Eine lebhafte Debatte um die Übertragbarkeit und Gültigkeit der Ergebnisse der zitierten Studien für andere Präparate und für die Allgemeinheit der behandelten Frauen reißt bis heute nicht ab. Immer wieder gibt es Kritik an der Bewertung und Durchführung der zitierten Stu-

dien (MUECK et al. 2004; KUHLE 2003). Insgesamt kommt es jedoch zu einem veränderten Verordnungsverhalten der niedergelassenen Kollegen (BUCKSCH et al. 2003).

1.5.2 Naturheilkundliche Therapieansätze

Die Therapieansätze in der klassischen Naturheilkunde sind vielfältig und häufig nicht auf ein Verfahren beschränkt. Im Sinne eines synergistischen Therapiekonzeptes stehen in der Naturheilkunde Elemente aus Hydrotherapie, Phytotherapie, Ordnungstherapie, Bewegung und Ernährung als Verfahren ergänzend nebeneinander. Um einen Überblick zu geben, werden im Folgenden die wichtigsten Ansätze kurz dargestellt.

Phytotherapie

Eine wichtige Gruppe von pflanzlichen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden bezieht ihre Extrakte aus Pflanzen, in denen Inhaltsstoffe mit Estrogen-ähnlicher Wirkung enthalten sind, die so genannten Phytoestrogene. Darunter versteht man im Wesentlichen Isoflavone, Lignane, Coumestane, Mykoestrogene und Resveratrol. Es handelt sich dabei um nicht-steroidale Substanzen, die mehr oder weniger stark mit Estradiol um Bindungsstellen an Estrogen-Rezeptoren konkurrieren. Dort wirken sie allerdings sehr viel schwächer als Estrogen (STARK et al. 2002). Besonders konzentriert liegen Isoflavone in Soja oder Rotklee vor. Die geringere Ausprägung menopausaler Beschwerden bei Asiatinnen, die sich sojareich ernähren, führte zu der Vermutung, dass hier ein therapeutischer Nutzen vorliegen könnte. Hinsichtlich der Effektivität bei der Behandlung von Hitzewallungen mit Isoflavonextrakten aus Soja oder Rotklee sind die Ergebnisse verschiedener Metaanalysen und Reviews seit Jahren nicht einheitlich, so dass momentan keine Therapieempfehlung gegeben werden kann (NELSON et al. 2006; CAROLL 2006). Auch bezogen auf die Gesamtheit der Symptome ergab sich in einer Übersichtsarbeit, die RCTs aus den Jahren 1966-2004 berücksichtigte, keine eindeutige Überlegenheit für Phytoestrogene (KREBS et al. 2004). Lediglich in einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Rotklee wurde eine grenzwertig signifikante Überlegenheit von Rotkleepräparaten hinsichtlich der Linderung von Hitzewallungen gegenüber Placebo gefunden. Die Autoren stellen die klinische Relevanz dieses Ergebnisses jedoch in Frage (COON et al. 2007). Zu berücksichtigen bleibt auch die unklare Sicherheit der oft hochdosierten Phytoestrogenprodukte in Bezug auf Langzeiteffekte und Risiken, wie z. B. eine mögliche Steigerung des Brustkrebsrisikos gerade bei postmenopausalen Frauen oder die Auswirkungen auf hormon-

sensible Mammakarzinome (MESSINA et al. 2006). Die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln gibt ausdrücklich zu bedenken, dass die Unbedenklichkeit von Isoflavonpräparaten auf Soja- oder Rotkleebasis als Nahrungsergänzungsmittel nicht aus der traditionellen Verwendung von Soja-Lebensmitteln abgeleitet werden kann. Das Potential, nachteilige gesundheitliche Veränderungen auszulösen, sei nicht ausreichend untersucht und die Zusammensetzung der Präparate uneinheitlich und nicht standardisiert. Besonders kritisch wird die Tatsache gesehen, dass es sich bei der Hauptzielgruppe um postmenopausale Frauen handelt, die eine besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen, wie Ausbildung einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion oder präkanzerogene Veränderungen der Brust, darstellen (DFG-Senatskommission 2006).

Extrakte aus der Wurzel von *Cimicifuga Racemosa* (Traubensilberkerze) werden ebenfalls zur Behandlung menopausaler Beschwerden eingesetzt. Sie enthalten unter anderem unterschiedliche chemische Substanzen, wie Phenole, Flavonoide, Triterpen-Glykoside und ätherische Öle. Die therapeutischen Effekte der pflanzlichen Zubereitungen erklärt man sich durch einen Synergismus dieser unterschiedlichen Substanzen. In einer Übersichtarbeit aus 2001 konnten keine einheitlich positiven Effekte der Therapie mit Extrakten aus *Cimicifuga Racemosa* beschrieben werden (BORELLI et al. 2002). Eine neuere randomisierte, kontrollierte Studie an 62 Patientinnen zeigte eine eindeutige Symptomlinderung und eine günstige Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch *Cimicifuga*, die mit der Wirkung von Estrogen vergleichbar war (WUTTKE et al. 2002). Daten zur Langzeitwirkung und zur Sicherheit von *Cimicifuga* liegen nur in geringem Maße vor. In einer Übersichtsarbeit von Low DOG et al. (2003) zur Therapiesicherheit von *Cimicifuga Racemosa* wird in verschiedenen Studien an insgesamt 2.800 Patientinnen eine Inzidenz unerwünschter Ereignisse von 5,4 % gefunden. 97 % dieser unerwünschten Ereignisse waren leicht und die wenigen schweren waren nicht auf die Einnahme von *Cimicifuga* zurückzuführen. Allerdings wird immer wieder auf eine mögliche Hepatotoxizität von *Cimicifuga Racemosa* hingewiesen (THOMSEN et al. 2003).

Weitere Phytotherapeutika, die im Zusammenhang mit menopausalen Beschwerden zum Einsatz kommen können, sind Präparate aus Johanniskraut bei leichten depressiven Verstimmungen; pflanzliche Sedativa, wie Hopfen, Baldrian, Passionsblume oder Melisse, können Unruhezustände und Schlafstörungen lindern.

Entspannungsverfahren

In Bezug auf das Gesamtbild menopausaler Beschwerden gibt es nur sehr wenige Studien, die die therapeutischen Effekte dieser Verfahren dokumentieren. Einen Überblick dazu gibt das systematische Review von NEDROW et al. In diesem Review wurden systematische, randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) und Metaanalysen aus dem Bereich der Komplementärmedizin zur Behandlung menopausaler Beschwerden ausgewertet. Es wurden insgesamt 9 Studien gefunden, die die Auswirkungen verschiedener therapeutischer Interventionen, wie z. B. Progressive Muskelrelaxation nach Jakobson, atemtherapeutische Entspannungsübungen, Autogenes Training und Fußreflexzonenbehandlung, auf menopausale Beschwerden beschreiben. Positive Resultate wurden für Osteopathie, Entspannungs- und Atemtherapien gefunden (NEDROW et al. 2006).

„Paced Respiration“ als eine Art Atemtherapie zusammen mit Progressiver Muskelrelaxation wurde in einer durch Bio-Feedback kontrollierten Studie hinsichtlich der Auswirkungen auf Frequenz und Intensität von Hitzewallungen untersucht. Dabei stellte sich eine Verbesserung um 50 % ein. In einer Folgestudie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der „Paced Respiration“ gegenüber der Progressiven Muskelrelaxation und Bio-Feedback. Es bestätigte sich der Therapieeffekt (von 33 %) für die „Paced Respiration“. Der Mechanismus, der diesem Effekt zu Grunde liegt, ist unbekannt. Eine Veränderung der Katecholaminspiegel als denkbarer Wirkmechanismus konnte nicht gezeigt werden (FREEDMAN et al. 1995).

Die möglichen positiven Auswirkungen von Autogenem Training, Progressiver Muskelrelaxation, aber auch Meditation und Yoga auf Schlafstörungen und Unruhezustände sind bekannt und können daher zur Therapie dieser Symptome herangezogen werden. Studien zur Auswirkung auf menopausale Beschwerden liegen derzeit nicht vor.

Sport/Bewegung

Die Linderung menopausaler Beschwerden über eine Zunahme der β -Endorphinausschüttung wurde in der Vergangenheit schon häufiger postuliert. (Erniedrigte β -Endorphinspiegel in der Postmenopause verringern die Inhibition von Noradrenalin und sollen so zu Hitzewallungen führen). Es gibt auch für diese Fragestellung nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien, die die Effektivität von Sport auf menopausale Beschwerden hinreichend klären können. Im Rahmen des Reviews von

NEDROW et al. wurden 3 RCTs zu Aerobic und Sport zitiert. Sie zeigten keinen Vorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der menopausalen Beschwerden.

In einer Evaluationsstudie von IVARSSON et al. (1998) wurden 1.323 Frauen im Alter zwischen 55-56 Jahren nach ihren körperlichen Aktivitäten und Hitzewallungen gefragt. Dabei fanden sich bei nur 5 % aller sehr aktiven Frauen starke Hitzewallungen verglichen mit 14-16 % aller Frauen, die keinen oder nur geringfügig Sport trieben (IVARSSON et al. 1998); wobei das Risikoprofil für Wechseljahresbeschwerden in beiden Gruppen sicherlich sehr differierte. Die Bedeutung von regelmäßiger körperlicher Aktivität in den Wechseljahren als Prophylaxe von Herz-Kreislaufkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Übergewicht und Osteoporose ist sicherlich ein wichtiger Aspekt (MCMILLAN et al. 2004).

Ernährung

Generell wird während der Menopause eine vitamin- und mineralstoffreiche Ernährung empfohlen; letztere auch im Hinblick auf eine Prävention der Osteoporose.

Die Auswirkungen einer bestimmten Diät auf menopausale Beschwerden lassen sich am ehesten für sojareiche Ernährungsformen postulieren. Phytoestrogene kommen in vielen Lebensmitteln vor. Isoflavone sind v. a. in Soja und Lignane in Leinsamen, Vollkornprodukten sowie verschiedenen Obst und Gemüsesorten enthalten. Dabei ist zu beachten, dass der Gehalt an Isoflavonen in fermentierten Sojaprodukten weitaus geringer ist als in nicht-fermentierten, wie beispielsweise der Sojamilch oder den Sojabohnen. Der Körper wandelt die pflanzlichen Hormone entweder in das Antiestrogen 2-Hydroxyestron oder in das Estrogen-wirksame 16- α Hydroxyestron um (BARTH 2004). Die vorliegenden Studienergebnisse sind auch hier uneinheitlich und lassen keine Empfehlung zu. In einzelnen Studien werden deutliche Benefits beschrieben (KRONENBERG et al. 2002). In Bezug auf die Sicherheit einer sojareichen Diät sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Vermutlich greifen Isoflavone in den Schilddrüsenstoffwechsel ein, da die Isoflavone Genistein und Dadzein die thyreoidale Peroxidase beeinträchtigen, die wiederum Jod an Tyrosin anlagert. Damit wird die Synthese von Schilddrüsenhormonen gestört und bei ausgeprägtem Jodmangel die Enzymsynthese beeinträchtigt. Isoflavone werden außerdem leichter jodiert als Tyrosin. Die Wirkung jodierter Isoflavone ist unklar. Bei einer isoflavonreichen Diät sollte also außerdem auf die ausreichende Zufuhr von Jod geachtet werden. Asiatische Frauen nehmen traditionsgemäß

seit Jahrtausenden deutlich mehr Isoflavone über die Nahrung auf als europäische Frauen, allerdings ist die asiatische Ernährung durch den hohen Verzehr von Meeresfrüchten und Algen sehr jodreich.

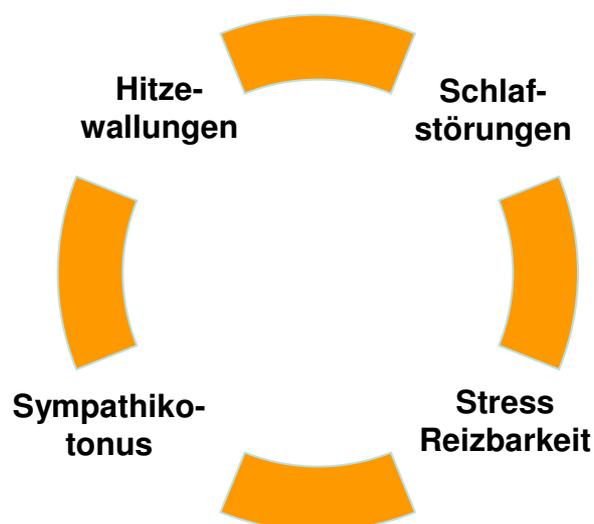
Phytoestrogene aus Nahrungsergänzungsmitteln sind zu unterscheiden von denen in natürlichen Lebensmitteln. Letztere liegen oft in glykolisierter Form vor. Anscheinend wirken die Nahrungsmittel-gebundenen Phytoestrogene anders auf den Organismus. Es gibt Hinweise auf eine geringere Stimulation von Brustkrebs-Tumorzellen durch diese „natürlichen“ Phytoestrogene. In einer Metaanalyse von TROCK et al. (2006) wurden die Daten aus 18 epidemiologischen Studien auf einen Zusammenhang zwischen sojareicher Ernährung und Brustkrebsrisiko hin bewertet. Die Autoren kommen hier zu dem Schluss, dass es möglicherweise zu einer geringfügigen Erniedrigung des Brustkrebsrisikos durch hohe Sojazufuhr kommt. Sie betonen jedoch, dass die Datenlage wiederum keine Empfehlung für eine Nahrungsergänzung mit hochdosierten Isoflavonpräparaten zur Primär- oder Sekundärprävention von Brustkrebs zulässt.

Zur Beurteilung der Sicherheit einer langfristigen sojareichen Diät fehlen allerdings Studiendaten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit naturheilkundlicher Verfahren derzeit beträchtlich differieren, was die Entwicklung einheitlicher Therapiekonzepte zur Behandlung menopausaler Beschwerden erschwert. Auf Grund der großen klinischen Bedeutung erscheint es daher umso wichtiger, die Möglichkeiten der Kneippschen Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden zu untersuchen.

2. Fragestellung

Estrogene und Gestagene haben vielfältige Wirkungen auf die verschiedensten Organsysteme. So können sowohl sinkende bzw. schwankende Estradiolspiegel als auch der Progesteronmangel erhebliche Auswirkungen auf zentrale und periphere Funktionen haben und eine Reihe von somatischen, vegetativen und psychischen Symptomen, wie wir sie während der Wechseljahre finden, auslösen oder sie zumindest mit beeinflussen. In diesem Rahmen kann es nicht nur zur Veränderung von hormonabhängigen Geweben und Strukturen, sondern auch zu Störungen des vegetativ-hormonellen Gleichgewichts mit Verschiebung zu einem gesteigerten Sympathikotonus bei der Beantwortung von Stressreizen kommen (FARAG et al. 2003). Vielfältige Auswirkungen sind möglich. Nicht nur die physiologische Herzkreislaufreaktion auf Stress kann stärker ausfallen; Stress kann während der Menopause Hitzewallungen verstärken. Die physiologische Grundlage dafür findet sich womöglich in veränderten zentralen Katecholaminspiegeln, die sich auf Temperaturschwellenwerte auswirken (siehe Kap. 1.4.2). Hitzewallungen können bei häufigem Auftreten Schlafstörungen verursachen, die wiederum zu Gereiztheit und Stimmungslabilität führen können (BROMBERGER et al. 2001). Es entsteht ein *circulus vitiosus*, dem aus naturheilkundlicher Sicht am ehesten mit einer Umstimmungstherapie zu begegnen ist. Eine Umstimmungstherapie bezeichnet ein therapeutisches Verfahren, mit dessen Hilfe es zu einer Änderung der vegetativen Reaktionslage kommt; typischerweise eignen sich dafür reiztherapeutische Verfahren (MAY 1993).



Die Hydrotherapie nach Kneipp als klassische Reiztherapie bietet sich, auf Grund der durch Adaptation (siehe Kap. 1.2.2) zu erwartenden regulierenden und normalisierenden Therapieeffekte, bei psychovegetativen Störungen an. Dabei soll sich die Adaptation an die seriellen Kaltwasserreize letztlich auf die sympathikotone Reizbeantwortung so auswirken, dass sich diese abschwächt und menopausale Symptome, die ebenfalls durch das vegetative Nervensystem beeinflusst werden, wie z. B. Hitzewallungen, Schlafstörungen, innere Unruhe und die psychovegetative Grundstimmung, reguliert bzw. normalisiert werden.

Unsere Studie sollte in diesem Kontext verschiedene Fragestellungen beantworten:

1. Wie wirkt sich Kneippsche Hydrotherapie im Gegensatz zu Effekten in einer Wartegruppe auf menopausale Beschwerden in einem Behandlungsintervall von 6 Wochen aus?
2. Wie praktikabel ist eine häusliche Kneippsche Hydrotherapie?
3. Wie verträglich ist eine häusliche Kneippsche Hydrotherapie?

3. Methoden

3.1 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war die Evaluierung von therapeutischen Effekten, Praktikabilität und Verträglichkeit einer häuslichen Hydrotherapie im Gruppenvergleich Sofortbehandlungsgruppe (SBG) versus Wartegruppe (WG) bei Frauen mit menopausalen Beschwerden.

Primärer Zielparameter war die Veränderung der menopausalen Beschwerden anhand der Summenscores der Menopause Rating Scale II (MRS II) nach 6 Wochen Wartezeit bzw. Kneippanwendungen.

Sekundäre Zielparameter waren die Veränderungen des Summenscores und Subscores der MRS II im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungsintervalls. Ein zur genaueren Erfassung der Beschwerden entwickelter Symptomfragebogen Menopause wurde analog der MRS II ausgewertet. Des Weiteren sollten Veränderungen der Temperaturempfindung, Selbsteinschätzung der einzelnen Anwendungen durch die Patientin hinsichtlich Wirksamkeit und Praktikabilität, sowie Art und Häufigkeit der Kneippschen Anwendungen mit Hilfe von Fragebögen und Tagebuch erfasst und beschrieben werden.

3.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische, kontrollierte, randomisierte klinische Pilotstudie.

Der Gruppenvergleich erfolgte durch Vergleich der Effekte einer 6-wöchigen Kneippschen Hydrotherapie auf den Verlauf menopausaler Beschwerden in einer Sofortbehandlungsgruppe (Beginn der hydrotherapeutischen Anwendungen kurz nach Studieneinschluss) mit dem Beschwerdeverlauf in einer Wartegruppe, die 6 Wochen mit dem Beginn der Therapie wartete.

In beiden Gruppen betrug die Dauer der Hydrotherapie jeweils 12 Wochen.

Aus Symmetriegründen wäre ein Vergleichszeitraum von je 12 Wochen erstrebenswert gewesen. Da uns jedoch bei einer so langen Wartezeit die Compliance nicht sichergestellt schien, beschränkten wir uns auf einen Vergleichszeitraum von 6 Wochen.

Eine Wartezeit war wegen der insgesamt nicht-lebensbedrohlichen Symptomatik des Klimakteriums ethisch vertretbar.

Dauer der Studie

Die Studie wurde beendet, als bei allen Patientinnen der Beobachtungszeitraum abgeschlossen war. Die Phase der Rekrutierung überschritt 12 Monate nicht. Die Studie war wie geplant innerhalb von 13 Monaten abgeschlossen.

Der Einschluss der ersten Patientin erfolgte im September 2004, die Abschlussuntersuchung der letzten Patientin fand im Oktober 2005 statt.

3.3 Patientinnen

Es sollten 80 ambulante Patientinnen der naturheilkundlichen Hochschulambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin eingeschlossen werden, mit dem Ziel 60 vollständig auswertbare Datensätze zu erhalten. Voraussetzung waren unter anderem seit mindestens 6 Monaten bestehende menopausale Beschwerden analog der in der MRS II abgefragten Beschwerden. Dabei wurde keine besondere Spezifizierung der Beschwerden vorgenommen.

Einschlusskriterien

- menopausale Beschwerden seit mindestens 6 Monaten
- MRS II Score ≥ 10
- Alter zwischen 40 und 65 Jahren
- Einverständnis zur elektronischen Datenverarbeitung
- Bereitschaft und Fähigkeit zur Mitarbeit

Ausschlusskriterien

- regelmäßig korrekt durchgeführte Hydrotherapie vor Studienbeginn (nicht länger als einen Monat vor Studienbeginn einmal pro Woche Sauna mit 2 Kaltwasseranwendungen oder mehr während der Saunagänge; oder nicht mehr als 2x pro Woche wechselwarme Dusche/Fußbäder oder Kaltwasseranwendungen)
- Hormonersatztherapie oder deren Abbruch vor weniger als 3 Monaten
- Therapie mit synthetischen selektiven Estrogen-Rezeptor Modulatoren

- Beginn oder Änderung einer anderweitigen Therapie zur Linderung der menopausalen Beschwerden vor weniger als 3 Monaten oder während der Studie (z. B. Ordnungstherapie, Psychotherapie, Entspannungsverfahren, Homöopathie, Akupunktur, Phytotherapie mit Präparaten aus Traubensilberkerze/Soja/Rotklee, Nahrungsergänzung mit Soja/Vitamin E, Therapie mit Präparaten aus Stutenharn, Sport)
- Psychiatrische medikamentöse Begleittherapie außer kontinuierlicher Langzeitbehandlung mit pflanzlichen Psychopharmaka, z. B. Johanniskraut, Baldrian etc.
- Klinisch relevante oder progressive Erkrankungen (z. B. von Leber, Niere, Herzkreislaufsystem, Atemtrakt, Gefäßsystem, Hirn, Stoffwechsel, Schilddrüse), die den Verlauf der Studie beeinflussen könnten
- Kontraindikationen gegen Kneippanwendungen (Herzinsuffizienz NYHA III-IV, relevante Dermatosen, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit ab Stadium IIb, akute Thrombose oder Thrombophlebitis)
- künstliche Menopause durch Entfernung der Eierstöcke, der Gebärmutter oder durch Chemotherapie
- Teilnahme an einer anderen Studie vor weniger als 4 Wochen

3.4 Intervention

3.4.1 Anwendungen

Die Patientinnen erhielten vor Beginn der häuslichen Wasseranwendungen eine ca. 1-stündige standardisierte praktische Anleitung durch hydrotherapeutisch ausgebildetes Fachpersonal (medizinische Bademeisterin, Physiotherapeutin) und eine schriftliche Anleitung. Sie wurden darauf hingewiesen, dass sie während der ersten 6 Wochen 2 bis 5 dieser Anwendungen pro Tag durchführen und gesondert nach Tageszeit in einem Tagebuch dokumentieren sollten. In der zweiten Studienhälfte war die Häufigkeit der Anwendungen nicht mehr vorgegeben. Der Knieguss konnte auch nach warmem Duschen angewendet werden; alle anderen Anwendungen sollten nicht unmittelbar nach dem Gebrauch von warmem Wasser stattfinden.

Die Anwendungen sollten nach folgender Anleitung durchgeführt werden:

Gesichtsguss

Das Gesicht sollte von rechts unterhalb der Schläfe über die Stirn bis zur linken Schläfe langsam umkreist werden. Dann sollte der Strahl in Querstrichen mehrmals über die Stirn geführt werden. Von der rechten Schläfe in Längsstrichen bis zum Kinn fortschreitend sollte das ganze Gesicht abgegossen werden. Beendet wurde der Guss mit einer ovalen Begießung des Gesichts. Nach dem Guss wurde das Gesicht leicht abgetrocknet oder abgetupft.

Arm-guss

Der Guss wurde am rechten Arm begonnen, dabei sollte der Strahl von der rechten Kleinfingerseite über den Handrücken langsam aufwärts über den Arm bis zur Schulter geführt werden und von da aus ca. 10 Sekunden mantelartig über den Arm fließen. Danach wurde er abwärts bis zum Daumen geführt. Der linke Arm sollte in gleicher Weise behandelt werden. Zum Abschluss wurden die linke und rechte Handfläche begossen. In dieser von uns gewählten Variante wurde auf eine Wiederholung des Armgusses verzichtet.

Knieguss

Der Guss wurde am rechten Vorfuß seitlich begonnen. Von da aus sollte der Strahl zur Ferse und anschließend langsam an der Außenseite der Wade hinauf bis eine Handbreit über die Kniekehle geführt werden, dort 5-10 Sekunden verweilen, damit das Wasser gleichmäßig über die Wade abfließen konnte. Der Wasserstrahl sollte dann an der Innenseite der Wade und wieder hinunter bis zur Ferse herabgeführt werden. Dasselbe erfolgte am linken Bein. Dann wurde der Guss an beiden Beinen für die Vorderseiten wiederholt. Nach der letzten Anwendung am linken Bein wurden nacheinander zuerst die rechte, dann die linke Fußsohle begossen. Auch bei dieser Anwendung haben wir uns für eine Variation des originalen Kneippschen Kniegusses entschieden.

Kaltes Fußbad

Bei den Fußbädern, die im eigentlichen Sinne Unterschenkelbäder sind, sollte der Wasserspiegel möglichst bis eine Handbreit unter die Kniekehle, mindestens jedoch bis zur Wadenmitte, reichen. Das Badegefäß wurde entsprechend hoch mit kaltem Wasser

gefüllt, dann zuerst das rechte Bein, anschließend das linke Bein ins kalte Wasser eingetaucht. Die Verweildauer im Wasser sollte 10-30 Sekunden betragen.

Oberkörperwaschung

Ein Leinen- oder Baumwolltuch sollte in möglichst kaltes Wasser eingetaucht und kurz ausgewrungen werden. Während der Waschung sollte das Tuch immer wieder ins kalte Wasser eingetaucht oder Stück für Stück entfaltet werden, so dass es permanent feucht blieb. Der Oberkörper sollte dadurch bei der Waschung von einem gleichmäßigen Flüssigkeitsfilm überzogen werden. Bei der Waschung sollte die Haut möglichst wenig gerieben werden. Vom Handrücken des rechten Armes wurde das Tuch aufwärts bis zur Schulter geführt, dann auf der Innenseite des Armes zurück und wieder aufwärts bis zur Achselhöhle. Es folgte die Waschung von Brust, Bauch und den Seiten des Rumpfes in vier bis fünf großen Strichen. Dann sollte der linke Arm entsprechend behandelt und schließlich der Rücken mit großen Längsstrichen gewaschen werden. (Dazu faltet man das Waschtuch vollständig auseinander, nimmt es in beide Hände und führt es auf dem Rücken ein paar Mal auf und ab.)

Unterkörperwaschung

Das Waschtuch sollte vom rechten Fußrücken seitlich an der Außenseite des Beines hoch bis zum Beckenkamm, dort vom Becken aus an der Vorderseite des Beines hinunter zum Fuß, an der Innenseite des Beines wieder hoch bis zur Leistenbeuge und abschließend vom Gesäß ausgehend über die Rückseite des Beines wieder zum Fuß geführt werden. Dasselbe erfolgte am linken Bein. Zum Abschluss wurde der Bauch spiralförmig im Uhrzeigersinn gewaschen.

Beschreibung allgemeiner Regeln für die Kneipptherapie

Folgende allgemeine Regeln sollten bei der Durchführung der Kneipptherapie beachtet werden:

- Es sollte möglichst kaltes Wasser verwendet werden (12-18 °C).
- Der Wasserstrahl sollte für die Güsse nur wenig Druck haben.
- Die Anwendungen sollten nicht in kalten oder zugigen Räumen durchgeführt werden.
- Kalte Anwendungen sollten nicht an einem kalten Körper/kalten Körperteilen durchgeführt werden.

- Nach den kalten Anwendungen sollte das Wasser nicht abgetrocknet, sondern nur mit den Händen abgestreift werden; nur zwischen den Zehen sollte abgetrocknet werden, um z. B. eine Pilzinfektion zu vermeiden.
- Einige Minuten nach der Kaltwasseranwendung sollte eine völlige Wiedererwärmung des Körpers eintreten, die ggf. auch durch Kleidung (z. B. Strümpfe), durch Bewegung oder Bettruhe gefördert werden konnte.
- Unmittelbar vor oder nach dem Essen sollten keine Anwendungen durchgeführt werden.
- Eine bläuliche Hautverfärbung sollte als Zeichen für eine zu lange Kaltanwendung vermieden werden.

Material

- Kneippsches Gussrohr oder einen im Handel erhältlichen Kneippvorsatz, Gartenschlauch mit 3/4 Zoll oder Duschschauch
- Fußbadewanne oder Kübel, in dem beide Beine gleichzeitig bis Kniehöhe gebadet werden konnten
- Leinen- oder Baumwolltuch für die Waschungen

3.5 Begleittherapie

Die Therapie von Begleiterkrankungen war erlaubt, sofern Ein- und Ausschlusskriterien nicht verletzt wurden. Menopausale Beschwerden durften mit nicht-hormonellen Präparaten behandelt werden, wenn die Therapie mindestens 3 Monate vor Studienbeginn begonnen worden war.

3.6 Zielparameter

3.6.1 Primärer Parameter

- menopausale Beschwerden anhand des Symptomsummenscores der MRS II im Gruppenvergleich nach 6 Wochen Hydrotherapie bzw. Wartezeit

3.6.2 Sekundäre Parameter

- Veränderung der menopausalen Beschwerden anhand des MRS II Summenscores im Verlauf des 12-wöchigen Therapieintervalls
- Veränderung der menopausalen Beschwerden in den Untergruppen der MRS II anhand von Gruppenscores
- Symptomsummenscore des Symptomfragebogens Menopause
- Fragebogen Temperaturempfinden
- Praktikabilität:
 - Einschätzung der Praktikabilität der einzelnen Anwendungen durch die Patientin (Abfrage Studienabschluss)
 - Überprüfung der Akzeptanz durch Dokumentation von Art und Häufigkeit der hydrotherapeutischen Anwendungen (Anwendungsprotokoll im Tagebuch)
- Einschätzung der Wirksamkeit der einzelnen Anwendungen hinsichtlich der Gesamtheit ihrer Wechseljahresbeschwerden durch die Patientin (Abfrage Studienabschluss)
- Art und Weise der Durchführung der Hydrotherapie (Visitenabfrage 1-3)
- Verträglichkeit:
 - Dokumentation von unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter der Hydrotherapie (Visitenabfrage 1-3)

3.7 Messinstrumente/Untersuchungsmethoden

3.7.1 Menopause Rating Scale II

Die MRS II ist eine klinisch standardisierte und validierte psychometrische Skala zur Erfassung und Verlaufskontrolle des menopausalen Beschwerdebildes (SCHNEIDER et al. 2000). Sie besteht aus 11 Items zur Erhebung des Schweregrades. Diese Items umfassen Fragen zu Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen, depressiven Verstimmungen, Reizbarkeit, Angst, Erschöpfung, Sexualverhalten, Harnwegsbeschwerden und Scheidentrockenheit sowie Gelenk- und Muskelbeschwerden.

Bei jeder symptombezogenen Frage soll die Patientin den Symptomschweregrad entsprechend folgender Antwortrubriken angeben: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht vorhanden, 2 = mittel (mäßig stark) vorhanden, 3 = stark vorhanden, 4 = sehr stark vorhanden.

Der Gesamtscore wird aus der Summe der jeweiligen Antwortscores der Einzelsymptome errechnet. In der Faktorenanalyse ergaben sich drei Untergruppen: der somato-vegetative (Frage 1, 2, 3, 11), der psychologische (Frage 4-7) und der urogenitale Typ (Frage 8-10) (HAUSER et al. 1999).

Die Patientinnen schätzten ihre Beschwerden zu allen Visiten der Studie erneut ein. Auf diese Weise sollte die Veränderung der Beschwerden über den Verlauf der Studie ermittelt werden.

Die MRS II nebst Hintergrundinformationen ist im Internet frei erhältlich unter www.menopause-rating-scale.info.

3.7.2 Symptomfragebogen Menopause

Dieser Fragebogen ist in Anlehnung an die MRS II ebenfalls als Patientinnenfragebogen entstanden, um die in den Items der MRS II enthaltenen Symptome einzeln abfragen zu können und damit aufzuschlüsseln. So sind in der MRS II z. B. unter dem 2. Item „Herzbeschwerden“ in Klammern die Symptome Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern und Herzbeklemmung aufgeführt. Um genau zu erfahren, unter welchen Beschwerden die Patientin leidet, haben wir im Symptomfragebogen eine inhaltliche Unterteilung der Symptome vorgenommen. Die Bewertung der Symptomstärke ist identisch mit der der MRS II von 0 (keine) bis 4 (sehr stark). Die Auswertung erfolgte in Summenscores und deskriptiv. Der Fragebogen wurde für diese Studie in der Abteilung Naturheilkunde der Charité entwickelt und ist nicht validiert.

3.7.3 Temperaturfragebogen

In einem kurzen Fragebogen mit 8 Fragen wurde einmalig bei Einschluss das Temperaturempfinden der Patientin erfragt. Der dabei verwendete Fragebogen wurde in einer Studie zu konstitutionellen Fragebögen in der Abteilung Naturheilkunde der Charité von HOFFMANN et al. (2002) beschrieben und weiterentwickelt, ist aber nicht validiert.

3.7.4 Patientinnentagebuch

Im Tagebuch wurden nach der Hydrotherapie-Schulung und mit Beginn der Anwendungen täglich die Art und Häufigkeit der durchgeführten Kneippschen Anwendungen dokumentiert. Ferner waren im Anhang des Tagebuchs zu allen Visiten MRS II Fragebögen enthalten. Die Patientinnen wurden bei jeder Visite aufgefordert, die Fragebögen umgehend auszufüllen.

3.7.5 Körperliche Untersuchung

Es fielen keine über den Routineablauf in der naturheilkundlichen Hochschulambulanz hinausgehenden Untersuchungen an. Insbesondere wurden keine, die Patientin belastenden, und keine invasiven Untersuchungen durchgeführt.

Während der Einschlussvisite wurde Körpergröße, Gewicht, sowie ein Status, der Haut, Augen, Lunge, Herz, Abdomen, Pulsstatus, periphere Venen, Motorik, Herzfrequenz und Blutdruck umfasste, erhoben. Eventuelle pathologische Befunde wurden beschrieben.

3.7.6 Dokumentation zur Verträglichkeit, Praktikabilität und Akzeptanz

Die Patientinnen wurde beim Abschlusstermin nach Wirksamkeit hinsichtlich menopausaler Beschwerden und Praktikabilität der Anwendungen gefragt. Die Antwortmöglichkeiten waren als „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“ zur Auswahl vorgegeben.

Unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignissen wurden regelmäßig während der Visiten dokumentiert.

Zusätzlich wurden alle Patientinnen gefragt, ob sie die Therapie weiterführen würden.

3.8 Studienablauf

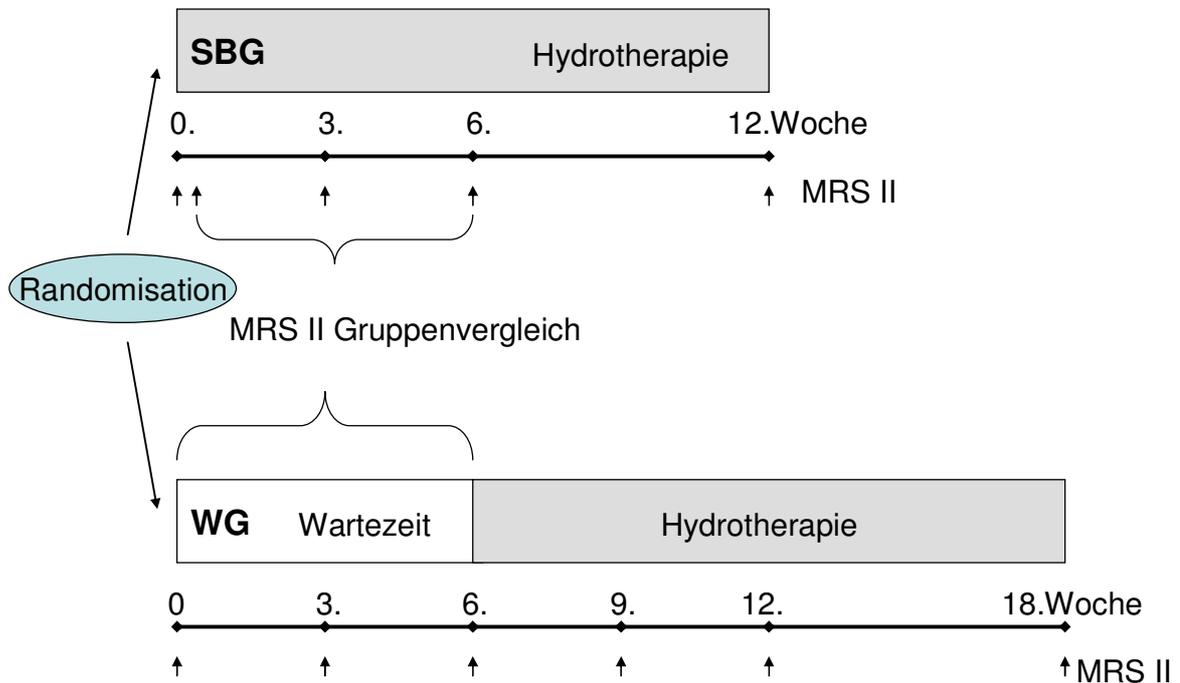


Abb. 2: Studienablauf

3.8.1 Visiten

Studieneinschluss/Visite-1

Bei der Einschlussuntersuchung wurden interessierte Patientinnen hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Bei Eignung für die Studie wurden sie aufgeklärt und nach Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen. Danach erfolgte die Randomisierung und in Sofortbehandlungs- und Wartegruppe. Anschließend wurden demographischen Daten und die Anamnese bezüglich der Wechseljahresbeschwerden (Diagnosestellung durch Facharzt, zeitlicher Verlauf, medikamentöse und sonstige Therapie und die Art der Beschwerden) im CRF erfasst. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten eine Anleitung bzgl. der Bearbeitung von Fragebögen und Tagebuch.

Visite -1a (V-1a)

Die Patientinnen der **Wartegruppe** erhielten 21 Tage nach Visite -1 einen Anruf zur Überprüfung von Begleiterkrankungen und Begleittherapie und zur Klärung möglicher Fragen. Ferner wurden die Patientinnen angehalten, die im Tagebuch enthaltene MRS II zur Visite auszufüllen. Diese Art der Beschwerdeabfrage wurde für alle Visiten beibehalten.

Visite 0 (V0)

Die Patientinnen der **Sofortbehandlungsgruppe** wurden zeitnah, jedoch nach maximal 14 Tagen zu Visite 0 einbestellt und nach Beschwerdebild (MRS II) und Änderung der Begleitmedikation gefragt. Die Führung des Tagebuches wurde erneut besprochen und die Fragebögen eingesammelt.

Die Patientinnen der **Wartegruppe** wurden 6 Wochen nach Einschluss einbestellt zur Visite 0.

Alle Patientinnen erhielten eine praktische Schulung in Kneippscher Hydrotherapie und eine schriftliche Anleitung unter besonderer Berücksichtigung der oben genannten Anwendungen. Therapiebeginn war der Tag nach der praktischen Anleitung.

Visite 1 und 2 (V1, V2)

Die Patientinnen wurden an Tag 21 (Visite 1) und an Tag 42 der hydrotherapeutischen Behandlung (Visite 2) nach Beschwerdebild (MRS II), Begleitmedikation und unerwünschten Ereignissen gefragt. Die Führung des Tagebuches wurde besprochen. Die Art der Selbstanwendung Kneippscher Hydrotherapie wurde durch Nachfragen überprüft. Bei Bedarf fand eine Nachschulung statt. Ebenfalls erfolgte eine kurze Zwischenbewertung der einzelnen Anwendungen hinsichtlich der Akzeptanz.

Visite 3 (V3)

Die Patientinnen wurden an Tag 84 der hydrotherapeutischen Behandlung nach Begleitmedikation, unerwünschten Ereignissen, Akzeptanz, Art der Durchführung, Praktikabilität und Wirksamkeit der Anwendungen gefragt. Die ausgefüllten Fragebögen und das Tagebuch wurden eingesammelt.

3.9 Beendigung der Studie

Jede Patientin konnte aus eigener Entscheidung jederzeit aus der Studie ausscheiden. Bei unerwünschten Ereignissen, Auftreten einer interkurrenten Erkrankung, Verletzung des Studienprotokolls oder mangelnder Compliance wurden Patientinnen ausgeschlossen.

3.10 Unerwünschte Ereignisse

Erfassung

Für jedes unerwünschte Ereignis wurde separat ausführlich dokumentiert:

- Zeitverlauf (Datum des Auftretens, Dauer/Ende des Ereignisses, einmalig/intermittierend/dauernd)
- Intensität (leicht/mittel/stark/schwerwiegend)
- Maßnahmen (keine, Anwendungen reduziert/unterbrochen/abgesetzt)
- Kausalzusammenhang mit der Anwendung (keiner/unwahrscheinlich/möglich/wahrscheinlich/gesichert)
- Gegenmaßnahmen (keine/medikamentöse/sonstige)
- Ausgang (vollständig wiederhergestellt/gebessert/unverändert/unbekannt)

Definition

Ein **unerwünschtes Ereignis** war jede Art von Verschlechterung der individuellen, vor Studienbeginn festgestellten Befindlichkeit der Patientin.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** war jedes unerwünschte Ereignis bei der Anwendung einer Behandlung, das den Tod zur Folge hatte, eine lebensbedrohliche Begleiterscheinung darstellte, eine stationäre Behandlung der Patientin zur Folge hatte oder zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führte. Klinisch relevante Ereignisse, die nicht zum Tod führten, keine Lebensbedrohung darstellten und keine Hospitalisierung notwendig machten, galten als schwerwiegende Begleiterscheinungen, wenn sie nach ärztlicher Beurteilung die Patientin hätten gefährden können und medizinische Maßnahmen erforderlich gemacht hätten, um eine der oben genannten Folgen zu vermeiden.

3.11 Biometrie

Die Auswertung erfolgte zunächst für alle eingeschlossenen Patientinnen mit den jeweils verfügbaren Daten als Intention to Treat (ITT) Analyse. Auf Grund der Drop out Rate entschlossen wir uns zur Untersuchung eines Per Protokoll Subkollektivs (PP-Kollektiv) für alle Parameter, die im gesamten Studienverlauf beurteilt werden sollten. Für die Berechnung des Hauptzielparameters erweiterten wir das PP-Kollektiv um alle Patientinnen, die einschließlich bis zur 6. Woche an der Studie teilnahmen, um so viele Daten wie möglich zur Verfügung zu haben. Dieses Kollektiv wurde „PP 6 Wochen erweitert“ genannt.

Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Kennwerte beschrieben. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (min), Maximum (max) und Anzahl gültiger Werte beschrieben. 95%ige Konfidenzbereiche wurden dargestellt, wenn sie die Darstellung sinnvoll ergänzten. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt.

Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden einzeln beschrieben.

3.11.1 Fallzahl

In dieser Studie sollten 60 Patientinnen, die die Studie planmäßig beendeten, beobachtet werden. Unter Annahme von 90 % Power bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und 30 Patientinnen pro Gruppe ergab sich mit dem n-Query Advisor 4.0 eine Effect Size von 0,74. Dies wurde als realistisch angesehen.

3.11.2 Randomisierung

Die Patientinnen erhielten bei Einschluss in die Studie eine fortlaufende Nummer (Patienten-Nummer) zur Identifizierung, beginnend mit 1. Die Zuordnung zur Sofortbehandlungsgruppe/Wartegruppe basierte auf einer Randomliste, die zuvor computergeneriert als Blockrandomisierung in Achter-Blöcken eigens für diese Studie erstellt wurde, und von der Prüffärztin nicht eingesehen werden konnte.

3.11.3 Auswertung

Primärer Zielparameter

Primärer Zielparameter dieser Beobachtungsstudie war der Summenscore der MRS II. Für die Therapiegruppe wurde die Differenz des Beschwerdescores zwischen Visite 2 und Visite 0, für die Wartegruppe die Differenz zwischen Visite 0 und Baseline gebildet. Die Zeitintervalle betragen dabei 6 Wochen. Beide Differenzen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Dabei wurde einseitig auf Überlegenheit der Hydrotherapie gegenüber der Wartegruppe bei einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

Sekundäre Zielparameter

Für sämtliche Patientinnen wurden die Veränderungen des MRS II Scores sowie dessen Subscores zwischen Visite 0 und Visite 3 mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest auf intra-individuelle Veränderungen hin untersucht.

Der Symptomfragebogen Menopause wurden analog der MRS II ausgewertet.

Das Ergebnis aus dem Fragebogen über das Temperaturverhalten sowie die abschließende Beurteilung wurden deskriptiv beschrieben. Für die Selbsteinschätzung der einzelnen Anwendungen wurden für alle Patientinnen Shifttabellen zur Beschreibung der Veränderungen erstellt. Für die Parameter des Tagebuches (Art und Häufigkeit der Anwendungen) wurden Verlaufsanalysen deskriptiv beschrieben.

3.12 Patientinneninformation

Die Patientinnen bekamen schriftliche Unterlagen über die Beobachtungsstudie. Es wurde ein Einverständnis zur Datenerfassung und -verarbeitung eingeholt.

Die Wartegruppe wurde ausdrücklich darüber informiert, dass sie keine Wasseranwendungen während der Wartezeit durchführen sollte.

3.13 Ethikkommission

Ein Antrag auf Zustimmung der Ethikkommission Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin zur Durchführung der Beobachtungsstudie wurde gestellt und ein schriftliches Einverständnis am 16.08.04 eingeholt.

3.14 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte neben der Klinikakte in Case Report Forms, welche sorgfältig geführt und der biometrischen Auswertung zugeführt wurden. Die Dokumentation der häuslichen Eintragungen erfolgte in einem für die Studie angelegten Tagebuch.

Die Erstellung der Datenbank, die doppelte Eingabe der Daten und deren Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock.

4. Ergebnisse

Im Juni 2006 ergab eine erste Analyse der Studienparameter signifikante Gruppendifferenzen für den Hauptzielparameter MRS II im Vergleichsintervall. Infolge dessen wurden diese vorläufigen Ergebnisse in Form eines Abstracts und eines Kongressbeitrages auf dem 13th Annual Symposium on Complementary Health Care in Exeter U.K. im Dezember 2006 präsentiert. Die hier vorgestellte komplette Analyse führte zu einer anderen Schlussfolgerung.

4.1 Auswertungskollektive

Bei der Rekrutierung mittels Zeitungsannoncen und Aushängen in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité meldeten sich ca. 200 Frauen persönlich oder telefonisch im Studiensekretariat. Nach einem sorgfältigen telefonischen oder direkten Screening wurden 80 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Gründe für die fehlende Aufnahme in die Studie bestanden überwiegend aus Nicht-Erfüllen von Einschlusskriterien und terminlichen Gründen. Da es sich um eine Pilotstudie handelte und daher mögliche Studienabbrüche nicht klar einzuschätzen waren, wurden 20 Patientinnen überrekrutiert. Die Patientinnen wurden nach Einschluss gemäß einer Randomliste, die von den Prüffärzten nicht einsehbar war, randomisiert. Dabei wurden 39 Patientinnen der Wartegruppe und 41 der Sofortbehandlungsgruppe zugeteilt (ITT-Kollektiv). Die Studie wurde von 60 Patientinnen protokollgemäß abgeschlossen (PP-Kollektiv). Davon waren 29 in der Wartegruppe und 31 in der Sofortbehandlungsgruppe. Die Patientinnen 03, 10, 27, 51 und 78 beendeten die Studie nach dem ersten Beobachtungsintervall nach 6 Wochen, so dass sie für den Gruppenvergleich zwischen der Sofortbehandlungsgruppe und der Wartegruppe herangezogen werden konnten (PP 6 Wo_{erweitert}).

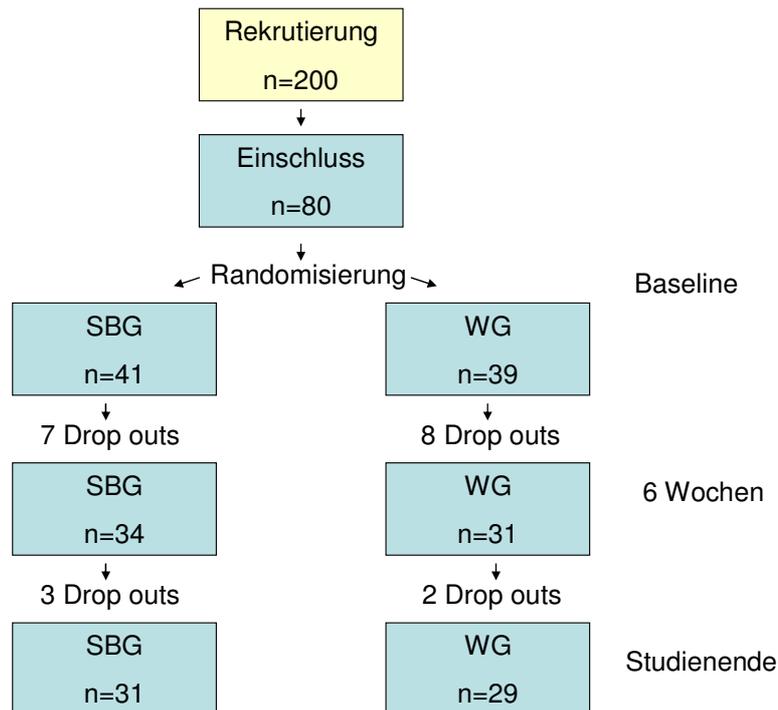


Abb. 3: Patientinnenkollektive

4.1.1 Drop outs

20 Patientinnen (03, 06, 10, 20, 28, 29, 31, 37, 39, 43, 47, 51, 59, 60, 66, 68, 72, 77, 78) brachen die Studie ab. Davon befanden sich 10 Patientinnen in der SBG, 10 in der WG. 8 von 10 Drop outs der WG brachen vor Beginn der Anwendungen ab oder wurden wegen Verletzung der Einschlusskriterien (Veränderung der Medikation von Wechseljahresbeschwerden) von der Studie ausgeschlossen. In der SBG brachen 4 Patientinnen die Studie vorzeitig innerhalb der ersten 3 Wochen und 3 zwischen Woche 3 und 6 ab. Die 3 anderen Drop outs erfolgten nach 8 und 10 Wochen Therapie.

Gründe für die Beendigung waren überwiegend Zeitmangel oder terminliche Gründe (6), Abneigung gegenüber kaltem Wasser (4), persistierende Erkältungen, die eine konsequente Fortführung der Anwendungen verhinderten (3), Zunahme der Hitzewallungen (2), Veränderung der Medikation zur Behandlung von menopausalen Beschwerden (2) und sonstige Gründe (3).

Tab. 1: Gründe für Drop out (ITT-Kollektiv)

	Gesamt	SBG	WG
Zeitaufwand/Termine	6	1	5
Kaltes Wasser unangenehm	4	2	2
Persistierende Erkältungen	3	3	0
Sonstiges	3	2	1
Zunahme der Hitzewallungen	2	2	0
Veränderung der Medikation	2	0	2

4.2 Allgemeine demographische und anamnestische Daten

Bei den 80 eingeschlossenen Patientinnen wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien verletzt. Außer einer Patientin der WG gehörten alle Patientinnen der kaukasischen Ethnie an.

Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index

Im Mittel betrug das Alter der Patientinnen im ITT-Kollektiv 55,0 Jahre, wobei die jüngste Patientin 46 und die älteste 65 Jahre alt war. Die Patientinnen waren im Mittel 66 kg schwer und 165 cm groß, der mittlere BMI betrug 24,3 kg/m² für das Gesamtkollektiv (Tab. 2). Im PP-Kollektiv wichen diese Werte nur geringfügig ab; sie sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tab. 2: Baseline Daten (ITT-Kollektiv)

	WG (n = 39)		SBG (n = 41)		Gesamt (n = 80)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter (Jahre)	54,40	5,10	55,50	4,77	55,00	4,93
Körpergröße (cm)	165,00	5,48	165,00	5,82	165,00	5,63
Körpergewicht (kg)	66,00	9,49	66,00	9,45	66,00	9,42
BMI (kg/m²)	24,20	3,29	24,40	2,90	24,30	3,08

Tab. 3: Baseline Daten (PP-Kollektiv)

	WG (n = 29)		SBG (n = 31)		Gesamt (n = 60)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter (Jahre)	54,30	4,86	54,90	4,48	54,60	4,64
Körpergröße (cm)	164,00	6,01	166,00	5,89	165,00	5,95
Körpergewicht (kg)	63,30	9,28	67,00	9,97	65,20	9,74
BMI (kg/m²)	23,50	3,19	24,40	3,17	24,00	3,19

Partnerschaft/Familie

76,3 % der Probandinnen des ITT-Kollektivs waren verheiratet oder hatten einen festen Lebenspartner. 13,8 % waren allein stehend, 23,8 % geschieden. 82,5 % der Frauen hatten Kinder.

Erwerbstätigkeit

Während 30 % des ITT-Kollektivs einer Vollzeittätigkeit und 17,5 % einer Teilzeittätigkeit nachgingen, gaben 4 % an als Hausfrau im eigenen Haushalt tätig zu sein. Rund ein Viertel aller Probandinnen war nicht beschäftigt und 15 % waren berentet. 8,75 % waren selbständig und ohne feste Arbeitszeiten.

Genussmittel (Alkohol/Nikotin)

90 % der Studienteilnehmerinnen aus dem ITT-Kollektiv waren Nichtraucherinnen, nur zwei Patientinnen rauchten zwischen 10 und 20 Zigaretten pro Tag.

35 % der Frauen tranken regelmäßig 1-2 Mal pro Woche Alkohol, nur 4 Patientinnen tranken regelmäßig täglich Alkohol.

Behinderung

Bei 9 Patientinnen (11,3 %) bestand eine Behinderung und 7 Frauen (8,75 %) besaßen einen Schwerbeschädigtenausweis, keine der Frauen war pflegebedürftig

4.3 Gynäkologische Anamnese

Menopausestatus

Die Frage, ob die letzte Menstruation mehr als 12 Monate zurücklag, beantworteten im ITT-Kollektiv 71,3 % (28 Patientinnen der SBG, 29 der WG) der Patientinnen mit „ja“, 28,8 % (13 Patientinnen der SBG und 10 der WG) verneinten sie.

Im PP-Kollektiv wurde diese Frage von 71,7 % (21 der SBG, 22 der WG) der Patientinnen bejaht, 28,3 % (10 der SBG, 7 der WG) verneinten.

Schwangerschaften

90 % der Frauen des ITT-Kollektivs hatten mindestens eine Schwangerschaft. Es wurden bis zu 7 Schwangerschaften angegeben. 52,5 % der Frauen hatten mindestens einen Abort.

Untersuchungen und Diagnosestellungen hinsichtlich menopausaler Beschwerden

13,8 % aller Frauen im ITT-Kollektiv gaben an, beim Hausarzt wegen menopausaler Beschwerden behandelt oder beraten worden zu sein. 93,8 % waren bei einem Gynäkologen deswegen vorstellig gewesen.

4.3.1 Therapie der menopausalen Beschwerden

Die Angaben zur Therapie menopausaler Beschwerden geben nicht nur den Status zum Zeitpunkt der Baseline-Befragung wieder, sondern beziehen sich auch auf anamnestische Daten.

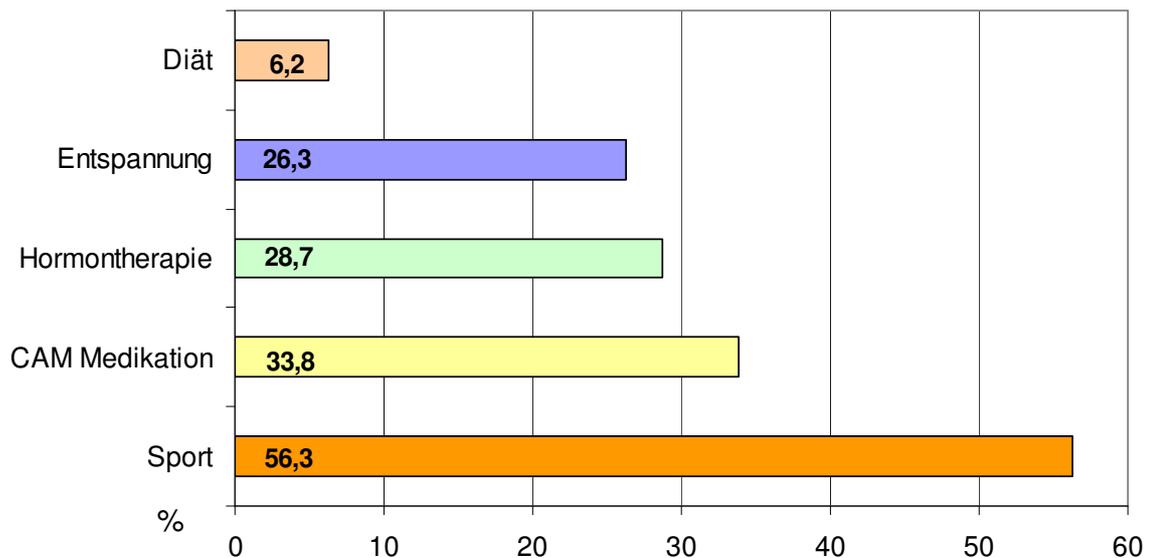


Abb. 4: Anamnestische Angaben zu Therapien menopausaler Beschwerden (ITT-Kollektiv)

Medikamentöse Therapie

Unter medikamentöser Therapie wurden an dieser Stelle alle anamnestisch angegebenen Therapeutika zur Linderung menopausaler Beschwerden zusammengefasst. Zum Teil handelte es sich dabei auch um Nahrungsergänzungsmittel.

40 (50 %) Patientinnen des ITT-Kollektivs (18 aus der WG und 22 aus der SBG) nahmen bis Studienbeginn oder darüber hinaus überhaupt Therapeutika zur Linderung der Wechseljahresbeschwerden ein. Davon beschrieben 23 Patientinnen die Einnahme eines oder mehrerer Hormonpräparate in der Anamnese bis zu 3 Monate vor Studienbeginn. 27 Patientinnen (15 SBG, 12 WG) nahmen pflanzliche Präparate, Nahrungsergänzungsmittel (NEM), Homöopathika oder andere naturheilkundliche oder komplementärmedizinische Medikationen (in der Abbildung 4 CAM Medikation). Jeweils 10 Patientinnen aus der WG bzw. SBG setzten ihre nicht-hormonelle Medikation zu Beginn der Studie fort. Unter diesen Patientinnen waren insgesamt 4, die mehr als ein Präparat zur Linderung ihrer Beschwerden einnahmen.

Im PP-Kollektiv gaben 37 (61,6 %) der Studienteilnehmerinnen an, ihre Beschwerden jemals medikamentös behandelt zu haben. Davon hatten 11 Patientinnen (SBG) bzw. 8 (WG) Hormonpräparate eingenommen. 15 Patientinnen der SBG und 12 der WG nahmen Phytopräparate, Nahrungsergänzungsmittel (NEM), Homöopathika oder ande-

re komplementärmedizinische Medikationen. 9 Patientinnen der SBG und 9 der WG setzten die Einnahme unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien fort.

Diät

5 Patientinnen (6,3 %) hielten eine spezielle Diät zur Linderung der Wechseljahresbeschwerden ein. 4 von 5 Frauen beschrieben eine sojareiche Diät, eine Patientin nahm Azidose kompensierende Nahrungsmittel als Diät zu sich. Alle 5 Probandinnen stammten aus der SBG, 4 von ihnen setzten die Diät im Studienverlauf fort. Alle 5 Patientinnen fanden sich im PP-Kollektiv wieder.

Regelmäßige körperliche Aktivitäten

45 (56,3 %) Patientinnen des ITT-Kollektivs gaben insgesamt 76 unterschiedliche regelmäßige (mindestens 1x pro Woche) körperliche Aktivitäten an, davon 27 Mal Ausdauersportarten, wie Joggen, Nordic Walking, Schwimmen und Radfahren. 19 Frauen betrieben mehr als eine Sportart wöchentlich. Alle Patientinnen setzten ihre körperlichen Aktivitäten während der Studie fort.

Im PP-Kollektiv waren 41 (68,3 %) Frauen körperlich aktiv, davon 17 in der SBG und 24 in der WG. Von 60 Angaben bezogen sich 30 auf Ausdauersportarten.

Entspannungsverfahren

21 (26,3 %) Patientinnen des ITT-Kollektivs praktizierten regelmäßig Entspannungstechniken zur Linderung der Wechseljahresbeschwerden. Fast alle Probandinnen wendeten diese Techniken regelmäßig zu Beginn der Studie an. Zu Beginn der Studie setzten 11 Patientinnen der SBG und 7 der WG ihre Entspannungstherapien fort, wobei deren Einsatz z. T. nicht regelmäßig, sondern nur bei Bedarf stattfand. 3 dieser Frauen wendeten mehr als ein Entspannungsverfahren an.

Im PP-Kollektiv fanden sich insgesamt 18 Patientinnen (30 %), die Erfahrung mit Entspannungsverfahren hatten. Davon befanden sich 12 in der SBG und 6 in der WG. 9 Patientinnen der SBG und 6 der WG setzten ihre Verfahren während der Studie fort.

4.4 Begleit- und Vorerkrankungen

Im ITT-Kollektiv wurden Vor- und/oder Begleiterkrankungen am häufigsten (60 %) im Bereich des Bewegungsapparates dokumentiert. An zweiter und dritter Stelle folgten

urogenitale (43,8 %) und gastrointestinale Erkrankungen (42,5 %). Diese Verteilung fand sich vergleichbar ebenfalls im PP-Kollektiv.

4.5 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung der Patientinnen zu Beginn der Studie ergab keine Auffälligkeiten.

Die Vitalparameter zeigten zu Beginn der Studie im Durchschnitt mit einem mittleren systolischen Druck von 140 mmHg und einem mittleren diastolischen Druck von 87 mmHg grenzwertige Blutdruckwerte. Diese Werte korrelierten nicht mit der anamnestisch eruierten Inzidenz von Bluthochdruckerkrankungen. Für viele Probandinnen waren die erhöhten Blutdruckwerte überraschend, ließen sich aber nur selten ambulant reproduzieren.

4.5.1 Körperliche Veränderungen seit Beginn der Wechseljahre im ITT-Kollektiv

Körperliche Veränderungen seit Beginn der Wechseljahre wurden für verschiedene Körpermerkmale abgefragt und auf einer 5er Skala zwischen „sehr abgenommen“, „mäßig abgenommen“, „gleich geblieben“, „mäßig zugenommen“ und „sehr zugenommen“ beantwortet. Die Antwortmöglichkeiten waren an keine Parameter oder Vorgaben gebunden, die Patientinnen gaben eine subjektive Einschätzung ab. In der graphischen Abbildung entfällt der Bereich „sehr abgenommen“, weil er durchgängig mit „nein“ beantwortet wurde.

45 % der Patientinnen gaben an, mäßig zugenommen zu haben, 22,5 % berichteten über eine starke Gewichtszunahme. Entsprechend nahmen auch Brustumfang, Bauchumfang und Hüftumfang bei über 60 % mäßig bis stark zu. Auch Haut- und Schleimhauttrockenheit nahmen bei ca. 60 % der Studienteilnehmerinnen zu. Überwiegend gleich geblieben waren Schmerzen in der Brust, Hautödeme, Blähungen und vor allem Obstipation und Völlegefühl

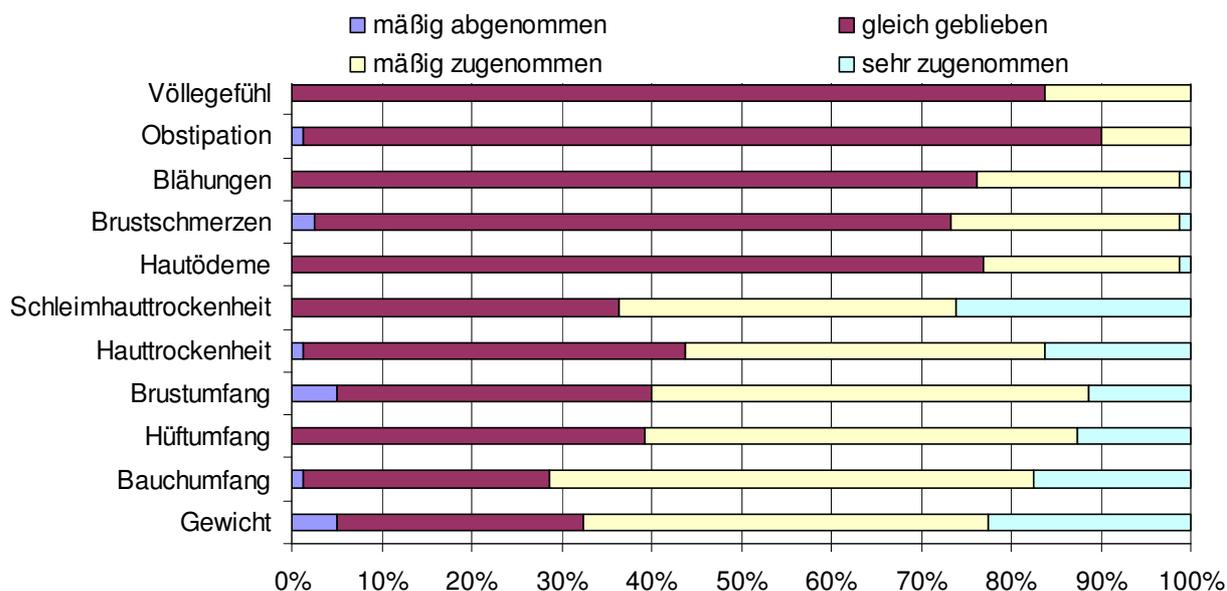


Abb. 5: Körperliche Veränderungen seit Beginn der Wechseljahre (ITT-Kollektiv)

4.6 Auswertung Menopause Rating Scale II

4.6.1 Menopause Rating Scale II Summenscore im Studienverlauf

Die MRS II wurde für die WG zum Studieneinschluss, nach 3 Wochen Wartezeit als Visite -1a und nach 6 Wochen Wartezeit als Visite 0 (Schulungstermin) erhoben. Für die SBG erfolgt die MRS II Abfrage bei Studieneinschluss und möglichst zeitnah, jedoch maximal 2 Wochen später, bei Visite 0. Weitere Erhebungen fanden für beide Gruppen nach drei, sechs und zwölf Wochen Hydrotherapie (Visite 1, 2, 3) statt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die MRS II Gesamtscorewerte für das PP-Kollektiv. Unterschiedliche Patientinnenzahlen kommen durch Missing Data zustande. Fehlte die Beantwortung einer einzelnen Frage (häufig die Frage 8 nach der Sexualität), so konnte der gesamte Fragebogen zwar für den Gesamtscore nicht berücksichtigt werden, unter Umständen jedoch für die Subscores des Fragebogens.

Tab. 4: MRS II Gesamtscore (PP-Kollektiv)

Gruppe	n	Baseline		n	Visite -1a	
		MW	SD		MW	SD
SBG	31	20,8	6,08	0	-	-
WG	29	21,1	5,62	28	18,6	5,12
Gesamt	60	21,0	5,82	28	18,6	5,12

Gruppe	n	Visite 0		n	Visite 1	
		MW	SD		MW	SD
SBG	30	18,4	7,24	31	14,5	6,53
WG	29	17,1	5,23	29	14,2	5,14
Gesamt	59	17,7	6,31	60	14,4	5,85

Gruppe	n	Visite 2		n	Visite 3	
		MW	SD		MW	SD
SBG	31	12,1	6,23	30	10,8	5,57
WG	29	12,5	5,94	26	10,0	5,62
Gesamt	60	12,3	6,1	56	10,4	5,56

Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf des Summenscores der Menopause Rating Scale II (MRS II) im PP-Kollektiv über den gesamten Studienzeitraum.

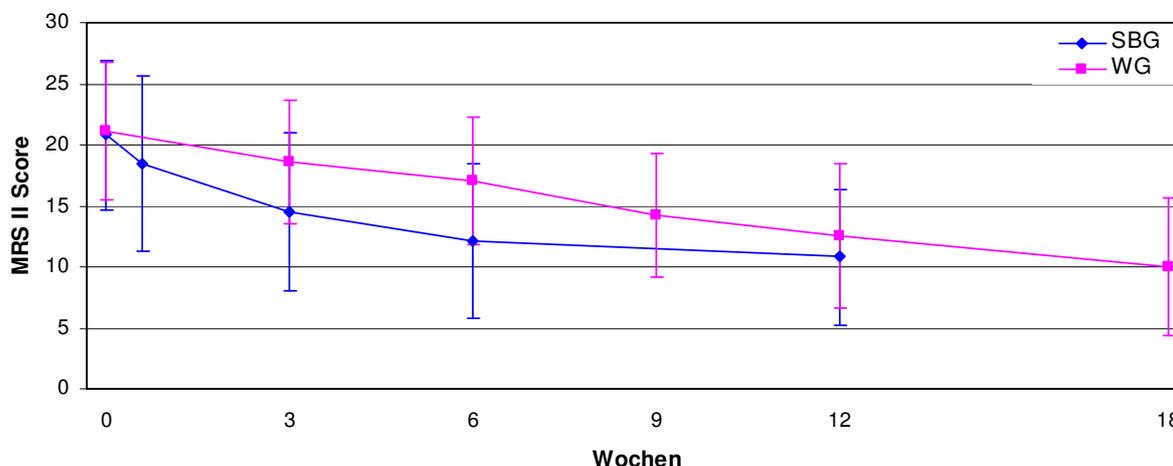


Abb. 6: MRS II Summenscore im Studienverlauf

Eine Verringerung der Beschwerdescores trat in beiden Gruppen unmittelbar nach Studienbeginn ein. In der SBG reduzierte sich der Gesamtscore im Zeitintervall Baseline bis Visite 0 (Schulung) um 2,4 Scorepunkte, in der WG innerhalb der Wartezeit zwischen der Baseline und Visite 0 um 4 Scorepunkte. Nach Beginn der Kneippschen Hydrotherapie trat in beiden Gruppen, vor allem aber während der ersten 6 Wochen der

Behandlung, eine weitere deutliche und kontinuierliche Scorereduktion über den gesamten Verlauf der 12-wöchigen Intervention bis zum Ende der Studie ein.

4.6.2 Vergleich 6 Wochen Hydrotherapie vs. Wartezeit anhand der MRS II Scoredifferenzen (primärer Zielparameter)

Im Gruppenvergleich wurden keine signifikanten Unterschiede für die **absoluten Differenzen** V2-V0 (SBG) vs. V0-Baseline (WG) des erweiterten PP-Kollektivs bei einseitiger Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test gefunden. Bei der vom Prüfplan abweichenden Testung der **relativen Differenzen** wurde die Signifikanz nur knapp verfehlt.

Tab. 5: Gruppenvergleich der MRS II Scoredifferenzen (PP 6 Wo_{erweitert}-Kollektiv)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-6,13	6,56	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-4,00	3,03	

relative Differenz	n	MW	SD	relative Differenz
SBG: V2-V0	32	-31,90	30,40	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-18,90	14,80	

MRS II Scoredifferenzen V2-Baseline (SBG) vs. V0-Baseline (WG)

Ein hochsignifikantes Ergebnis brachte die Testung, wenn für die Differenz in der SBG V2-Baseline herangezogen wurde:

Tab. 6: Gruppenvergleich der MRS II Scoredifferenzen V2-Baseline vs. V0-Baseline (PP 6 Wo_{erweitert}-Kollektiv)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-Baseline	31	-8,71	6,12	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	29	-4,07	3,06	< 0,001

relative Differenz	n	MW	SD	relative Differenz
SBG: V2-Baseline	31	-40,7	33,4	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	29	-19,3	14,9	< 0,001

4.6.3 MRS II Scoredifferenzen während der 12-wöchigen Hydrotherapie

Zur Bewertung des Therapieeffektes in beiden Gruppen wurden die Scoredifferenzen zwischen den Visiten V0 (Beginn der Hydrotherapie) und V3 (Studienende) im PP-Kollektiv gebildet.

Tab. 7: Scoredifferenzen MRS II Summenscore V3-V0 (PP-Kollektiv)

Gesamtscore	n	MW	SD
Absolute Differenz (V3-V0)	55	-7,40	5,48
Relative Differenz (V3-V0)	55	-39,70	25,80
Asymptotische Signifikanz (1-seitig)	p < 0,001		

Insgesamt zeigte sich für den Gesamtscore beider Gruppen eine statistisch wie medizinisch relevante Verbesserung des MRS II Summenscores (Wilcoxon-Test für die Differenzen zwischen V3 und V0: p < 0,001).

4.6.4 Subskalen MRS II: Gruppenvergleich und Verlauf im Therapieintervall

Somatische Subskala

Auch für den Score der somatischen Subskala zeigte sich eine Abnahme in der Wartezeit der WG. Der Umfang der Scoreminderung verlief nach Beginn der Anwendungen in beiden Gruppen nahezu parallel.

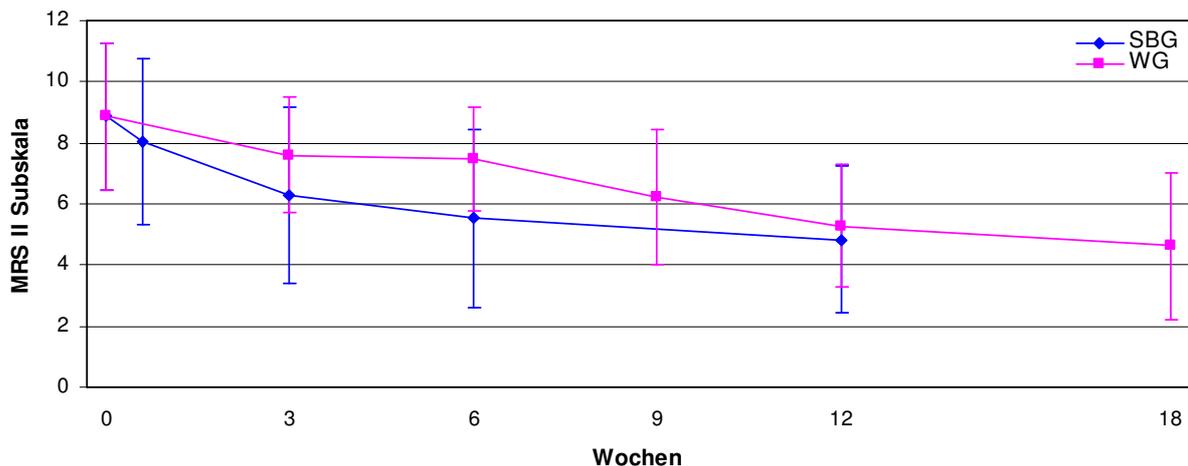


Abb. 7: Somatische MRS II Subskala im Studienverlauf (PP-Kollektiv)

Gruppenvergleich der somatischen MRS II Subskala Scoredifferenzen V2-V0 (SBG) vs. V0-Baseline (WG)

Im Gruppenvergleich wurde eine Signifikanz für die **absoluten Differenzen** des erweiterten PP-Kollektivs bei einseitiger Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test knapp verfehlt.

Bei der Testung der **relativen Differenzen** waren die Unterschiede deutlich signifikant.

Tab. 8: Gruppenvergleich MRS II somatische Subskala (PP6 Wo erweitert -Kollektiv)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-2,44	2,12	Mann-Whitney- <i>U</i> -Test asymptotische Signifi- kanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-1,37	1,79	0,051

relative Differenz	n	MW	SD	relative Differenz
SBG: V2-V0	32	-31,7	26,5	Mann-Whitney- <i>U</i> -Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-12,4	23,2	0,008

In Anbetracht der signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich entschlossen wir uns zu einer genaueren Analyse der einzelnen Fragen der somatischen Subskala, umbenennen zu können, welche Symptome der sehr unterschiedlichen menopausalen Beschwerden dieser Subskala im einzelnen zu diesem Ergebnis beitrugen.

Die somatische Subskala der MRS II besteht aus den 4 Items:

- Wallungen / Schwitzen (aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)
- Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)
- Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)
- Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden).

Tab. 9: Einzelfragen somatischer Subscore (PP6 Wo_{erweitert}-Kollektiv)

Frage 1 (Hitzewallungen/Schwitzen)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-0,86	0,94	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-0,13	0,86	0,002

Frage 2 (Herzbeschwerden)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-0,34	0,70	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-0,40	0,77	0,400

Frage 3 (Schlafstörungen)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-0,86	0,83	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-0,43	0,73	0,013

Frage 11 (Muskel-/Gelenkbeschwerden)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-0,34	1,10	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-0,40	1,04	0,433

Wie bei den Tests für das PP6 Wo_{erweitert} deutlich wird, lagen die signifikanten Gruppenunterschiede im Bereich der Hitzewallungen und Schlafstörungen.

MRS II somatische Subskala: Scoredifferenzen V3-V0

Die folgende Tabelle zeigt signifikante Scoredifferenzen zwischen V3 und V0 im PP-Kollektiv.

Tab. 10: Scoredifferenzen MRS II somatische Subskala V3-V0 (PP-Kollektiv)

Gesamtscore	n	MW	SD
Absolute Differenz (V3-V0)	56	-3,05	2,34
Relative Differenz (V3-V0)	56	-38,40	28,20
Wilcoxon-Test Asymptotische Signifikanz (1-seitig)	p < 0,001		

Psychologische Subskala

Für diese zeigte sich ein ähnliches Bild wie für den Summenscore. Auffällig sind auch hier der Verlauf in der Wartezeit der WG und die Abflachung der Kurve für die SBG nach 6 Wochen.

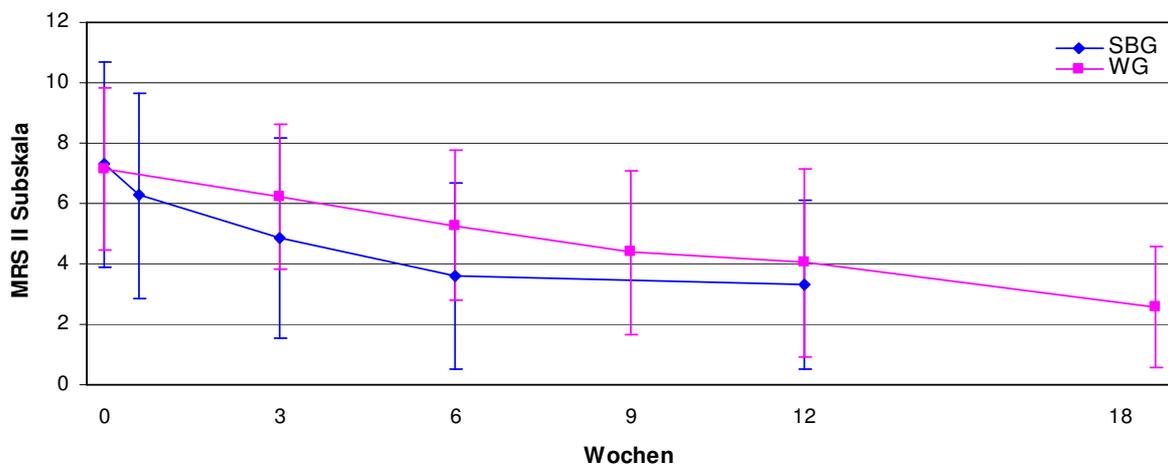


Abb. 8: Psychologische Subskala MRS II im Studienverlauf (PP-Kollektiv)

Gruppenvergleich der psychologischen MRS II Subskala Scoredifferenzen V2-V0 (SBG) vs. V0-Baseline (WG)

Im Gruppenvergleich wurden keine signifikanten Unterschiede für die **absoluten Differenzen** des erweiterten PP-Kollektivs bei einseitiger Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test gefunden. Auch bei der Testung der **relativen Differenzen** waren die Unterschiede nicht signifikant.

Tab. 11: Gruppenvergleich MRS II psychologische Subskala (PP6 Wo_{erweitert}-Kollektiv)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-2,47	3,65	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-1,83	1,93	0,356

relative Differenz	n	MW	SD	relative Differenz
SBG: V2-V0	32	-28,90	57,00	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig)
WG: V0-Baseline	30	-25,10	31,90	0,139

MRS II psychologische Subskala: Scoredifferenzen V3-V0

Die folgende Tabelle zeigt die Scoredifferenzen zwischen den Visiten. Insgesamt zeigte sich in beiden Therapiegruppen eine relevante Verbesserung des psychologischen MRS II Subskalenscores.

Tab. 12: Scoredifferenzen MRS II psychologische Subskala V3-V0 (PP-Kollektiv)

Gesamtscore	n	MW	SD
Absolute Differenz (V3-V0)	57	-2,91	2,97
Relative Differenz (V3-V0)	56	-42,90	53,70
Wilcoxon-Test Asymptotische Signifikanz (1-seitig)	p < 0,001		

Urogenitale Subskala

Auch die urogenitale Subskala zeigte ein ähnliches Bild wie der MRS II Summenscore.

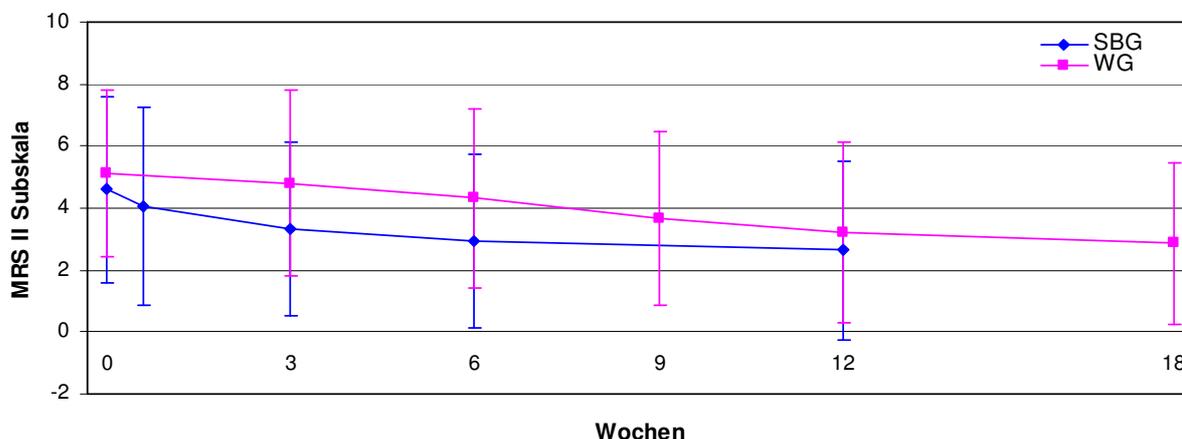


Abb. 9: Urogenitale Subskala MRS II im Studienverlauf (PP-Kollektiv)

Gruppenvergleich der urogenitalen MRS II Subskala Scoredifferenzen V2-V0 (SBG) vs. V0-Baseline (WG)

Im Gruppenvergleich wurden keine signifikanten Unterschiede für die **absoluten Differenzen** des erweiterten PP-Kollektivs bei einseitiger Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test gefunden. Bei der Testung der **relativen Differenzen** waren die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant.

Tab. 13: Gruppenvergleich MRS II urogenitale Subskala (PP6 Wo_{erweitert}-Kollektiv)

absolute Differenz	n	MW	SD	absolute Differenz
SBG: V2-V0	32	-1,22	1,95	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig) 0,383
WG: V0-Baseline	30	-0,80	1,42	

relative Differenz	n	MW	SD	relative Differenz
SBG: V2-V0	29	-33,60	33,50	Mann-Whitney-U-Test asymptotische Signifikanz (1-seitig) 0,103
WG: V0-Baseline	26	-19,40	35,50	

MRS II urogenitale Subskala: Scoredifferenzen V3-V0

Die folgende Tabelle zeigt die Scoredifferenzen zwischen den Visiten im PP-Kollektiv. Insgesamt zeigte sich in beiden Therapiegruppen eine signifikante Verbesserung des urogenitalen MRS II Subskalenscores.

Tab. 14: Scoredifferenzen MRS II urogenitale Subskala V3-V0 (PP-Kollektiv)

Gesamtscore	n	MW	SD
Absolute Differenz (V3-V0)	58	-1,38	1,64
Relative Differenz (V3-V0)	51	-37,40	45,60
Wilcoxon-Test Asymptotische Signifikanz (1-seitig)	p < 0,001		

4.7 Symptomfragebogen Menopause (SFM)

Für die Veränderung des Summenscores zum Symptomfragebogen Menopause ergab sich ein ähnliches Bild zwischen Baseline und V3 wie für den MRS II Summenscore.

Die folgende Tabelle zeigt die Scores zu Beginn und am Ende der Studie.

Tab. 15: SFM Score Baseline/Visite 3 (PP-Kollektiv)

Gruppe	Baseline				Visite 3			
	n	MW	SD	95%ige KI	n	MW	SD	95%ige KI
SBG	21	41,1	16,6	[33,6; 48,7]	22	20,6	10,5	[15,9; 25,2]
WG	25	38,0	12,0	[33,0; 42,9]	21	19,1	11,5	[13,9; 24,3]
Gesamt	46	39,4	14,2	[35,2; 43,6]	43	19,9	10,9	[16,5; 23,2]

4.8 Temperaturfragebogen

Der Temperaturfragebogen wurde zur Baseline-Befragung und zum Abschluss der Studie (Visite 3) erhoben. Dabei sollten folgende 8 Fragen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden:

1. Ich schwitze leicht bei körperlicher Anstrengung.
2. Ich benötige eine warme Decke zum Schlafen.
3. An kühlen Tagen achte ich sehr auf warme Kleidung.
4. Ich habe häufig kalte Hände oder Füße.
5. In warmen Räumen und in Gesellschaft wird es mir schnell zu warm.
6. Ich neige zu Erkältungen.
7. Ich bevorzuge sehr heiße Getränke.
8. Ich bin kälteempfindlicher als andere.

Frage 1 und 5 des Fragebogens zielten auf Wärmeempfindlichkeit/Schwitzen ab, die anderen Fragen auf Kälteempfindlichkeit. Die Wärmeempfindlichkeit ließ am Ende der Studie offenbar nach, die Kälteempfindlichkeit nahm bei 4 von 6 Fragen ebenfalls ab.

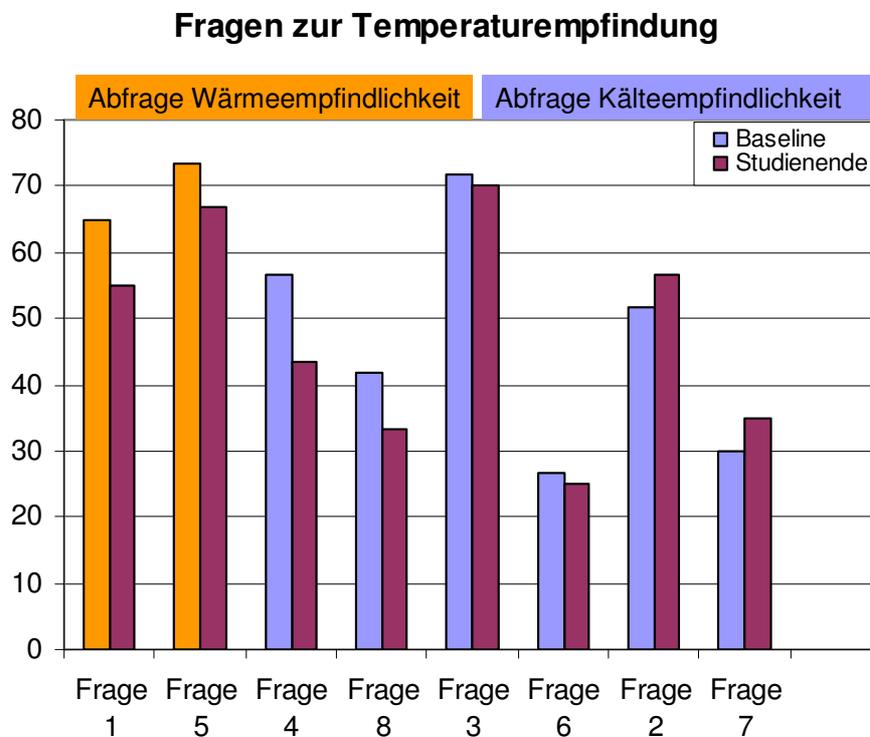


Abb. 10: Temperaturempfindung (PP-Kollektiv)

4.9 Patientinnenurteile zu Praktikabilität und Wirksamkeit der Hydrotherapie

Praktikabilität der Anwendungen

Am Ende der Studie wurden alle Probandinnen zur Durchführbarkeit der Anwendungen befragt. Dabei sollten die Antworten auf einer Skala zwischen „sehr gut“, „gut“, „mäßig“ und „schlecht“ getroffen werden. „Keine Angabe“ sollte gemacht werden, wenn die Anwendung nicht oder nur selten durchgeführt wurde. Beim Knieguss sollte gesondert angegeben werden, ob er im Anschluss an eine warme Dusche, also als quasi wechselwarme Anwendung, oder isoliert durchgeführt wurde.

Es fiel auf, dass vor allem für die Güsse überwiegend die Beurteilungen „gut“ oder „sehr gut“ getroffen wurden. Schlusslicht bildete die Unterkörperwaschung, die von 24,3 % der Studienteilnehmerinnen als schlecht praktikabel eingestuft wurde.

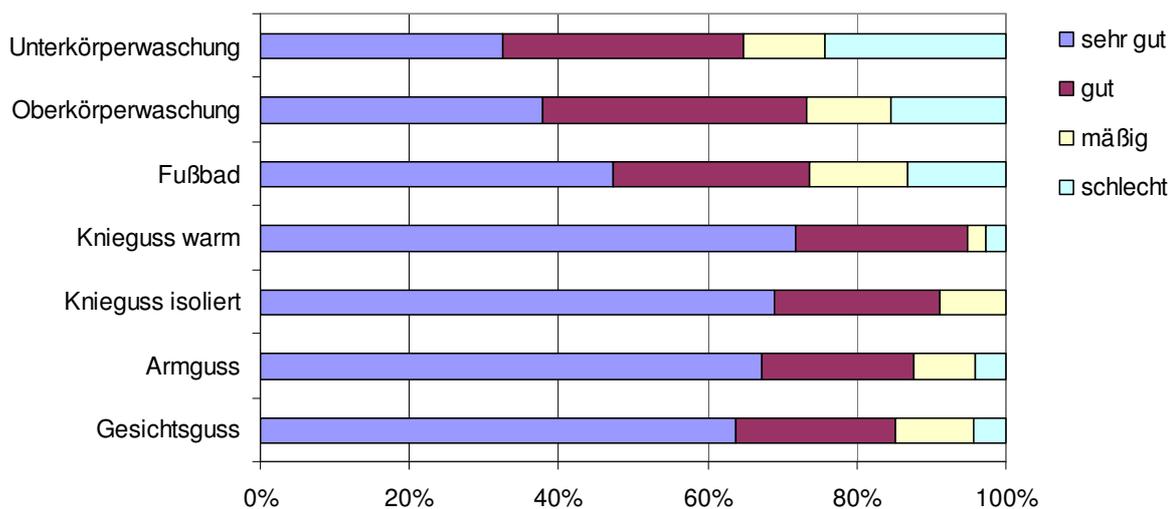


Abb. 11: Beurteilung der Praktikabilität (PP-Kollektiv)

Wirksamkeit der Kneippanwendungen

In der Abschlussvisite sollten alle Patientinnen eine Einschätzung zur Wirksamkeit der Anwendungen auf ihre Beschwerden geben. Wenn einzelne Anwendungen nicht beurteilbar waren, weil sie nicht oder nur sehr selten durchgeführt wurden, wurde keine Angabe gemacht. Die meisten fehlenden Angaben fanden sich beim kalten Fußbad und der Unterkörperwaschung, es folgten Oberkörperwaschung, Knieguss nach warmer Dusche, Knieguss isoliert, Gesichtsguss und Armguss. Letzterer wurde von fast 50 % (n = 29) der Probandinnen als „sehr gut“ beurteilt. Der Knieguss nach warmer Dusche

wurde insgesamt weniger gut beurteilt als der isolierte Knieguss. Fußbad und Waschungen fielen hinsichtlich der Einschätzungen „gut“ und „sehr gut“ deutlich gegen die Güsse ab. Die Beurteilung „kein Effekt“ fand sich mit 11,7 % (n = 7) am häufigsten für die Oberkörperwaschung.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen betrafen z. T. bis zu 10 Prozent. In diesen relativ kleinen Gruppen machten sich die Vorlieben einzelner Probandinnen natürlich besonders bemerkbar.

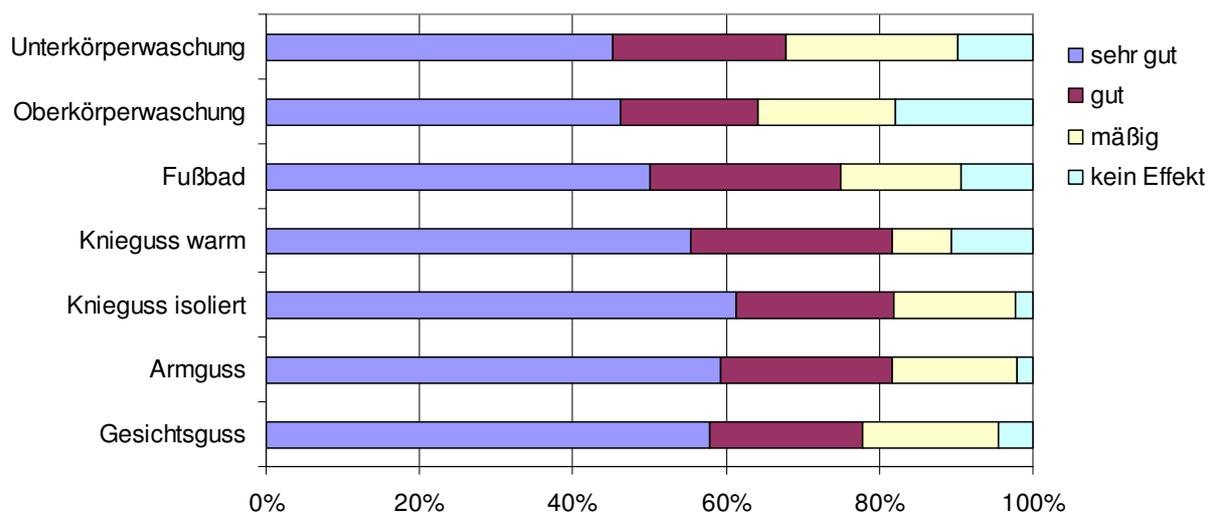


Abb. 12: Beurteilung der Wirksamkeit der Anwendungen (PP-Kollektiv)

4.10 Sonstige Erhebungen am Studienende

Die folgenden Befragungen waren so im Prüfplan nicht vorgesehen, wurden aber an allen Patientinnen durchgeführt und sollen daher dargestellt werden.

Fortsetzung der Kneippschen Anwendungen nach Beendigung der Studie

Befragt nach dem Wunsch zur Fortsetzung der Kneippschen Anwendungen nach Beendigung der Studie, beantwortete nur eine Patientin der SBG die Frage mit „nein“. Alle anderen Patientinnen des PP-Kollektivs wollten die Anwendungen fortsetzen.

Beurteilung von Veränderungen während der 3-monatigen Therapiephase

Bei der Abschlussvisite wurden die Probandinnen gezielt nach Veränderungen gefragt, die Stimmung, Schlaf und Durchblutung der Extremitäten betrafen. Die vorgegebenen

Antwortmöglichkeiten bestanden in „sehr verbessert“, „gering verbessert“, „gleich geblieben“, „gering verschlechtert“ und „sehr verschlechtert“.

Mehr als 50 % gaben zu allen drei Fragen Verbesserungen („gering verbessert“ oder „sehr verbessert“) an, wobei vor allem der Schlaf sich verbessert hatte. Die Angaben für „gleich geblieben“ lagen zwischen 30 und 40 %. Die Kategorien „gering verschlechtert“ oder „sehr verschlechtert“ wurden nur von 3 Patientinnen und nur in der Frage nach Veränderung des Schlafes angegeben.

Zeitpunkt der stärksten Veränderungen der menopausalen Beschwerden während der Interventionsperiode

Ein überwiegender Teil der Studienteilnehmerinnen (rund 70 %) gab an, zwischen der 5. und 8. Behandlungswoche die stärksten Veränderungen hinsichtlich ihrer menopausalen Beschwerden bemerkt zu haben.

Bemerkungen der Probandinnen im Studienverlauf

Während der zahlreichen Visiten im Studienverlauf kam es zu etlichen Bemerkungen und Kommentaren zu den menopausalen Beschwerden und den Kneippanwendungen. So bemerkten 10 Probandinnen eine Verkürzung der Hitzewallungen, wenn gleichzeitig eine Anwendung erfolgte. 11 Probandinnen bemerkten ausdrücklich, dass ihnen die Anwendungen gut tun und sie sich danach besser fühlen würden. 3 Probandinnen bekamen nach bis zu 2-jähriger Pause ihre Menstruationsblutung. Zur speziellen Wirkung einzelner Anwendungen berichteten 2 Patientinnen über die positive Wirkung von Oberkörperwaschungen und eine Probandin von Unterkörperwaschungen auf Schlafstörungen. Einer Patientin halfen der Gesicht- und der Armguss gegen Kopfschmerzen. Zwei Patientinnen berichteten von gelindertem Asthma und Heuschnupfen seit der regelmäßigen Durchführung von Kneippanwendungen.

4.11 Visitenabfragen zu Art und Durchführung der Hydrotherapie

Regelmäßige Durchführung der Anwendungen

Wegen Urlaub und Erkrankungen war die regelmäßige Durchführung der Anwendungen nicht immer gewährleistet. Unterbrechungen von insgesamt 4 Wochen über den gesamten Studienzeitraum waren zugelassen, davon nicht länger als 2 Wochen konti-

nuierlich. Die versäumte Zeit wurde so ergänzt, dass die Behandlungszeiträume zwischen den Visiten konstant blieben.

Änderung der Begleitmedikation

In Einzelfällen wurde im Verlauf der Studie die Begleitmedikation geändert, was jedoch im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Fortgang der Studie hatte, insofern keine Ausschlusskriterien berührt wurden.

4.11.1 Fragen zu den Anwendungen

Durchgeführte Anwendungen

Während der Interventionsphase wurden alle Probandinnen bei den Visiten nach der Art der Anwendungen, die sie zwischen der letzten Visite und dem Abfragezeitpunkt durchgeführt hatten, befragt.

Es fiel auf, dass auch hier der Gesichtsguss zusammen mit dem Arm- und Knieguss die am häufigsten durchgeführte Anwendung war. Die Häufigkeit der durchgeführten Kniegüsse zu beurteilen war nicht ganz einfach, da einige Probandinnen sowohl den Knieguss isoliert als auch nach warmer Dusche durchgeführt hatten. Vor allem Unterkörperwaschungen und kalte Fußbäder wurden deutlich seltener durchgeführt. Armguss und Waschungen wurden zwischen Visite 2 und Visite 3 deutlich häufiger in der WG durchgeführt als in der SBG.

Art der Durchführung

Um die richtige Durchführung der Anwendungen systematisch zu überprüfen und ggf. zu korrigieren, wurden zu jeder Visite Wassertemperatur und Dauer der Anwendungen abgefragt.

Wassertemperatur

Die Probandinnen waren bei der Schulung auf eine Wassertemperatur von maximal 18 °C zur Durchführung der Anwendungen hingewiesen worden. Bei unserer Abfrage sollten sie subjektiv angeben, ob die Wassertemperatur „sehr kalt“, „kalt“ oder „lau“ gewesen war. Nur zwei Patientinnen gaben „lau“ als Wassertemperatur an. Dabei bezog sich eine Angabe auf das kalte Fußbad und eine auf den Knieguss nach warmer Dusche. Der überwiegende Teil in beiden Gruppen beschrieb die Wassertemperatur als „kalt“ bei der Anwendung.

Dauer der Kaltanwendung

Auch bei dieser Abfrage ging es darum, die richtige Durchführung der Anwendungen zu kontrollieren und nötigenfalls zu korrigieren, um beispielsweise zu starkes Auskühlen durch zu lange Applikation von kaltem Wasser zu verhindern. Die Patientinnen wurden bei der Schulung ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Anwendungen spätestens beim Auftreten von Kälteschmerzen oder livider Hautverfärbung abubrechen wären. Als Antwortmöglichkeiten standen „5 bis 20 Sekunden“, „20 bis 60 Sekunden“ und „mehr als 60 Sekunden“ zur Auswahl. Die Abfrage erfolgte für jede Anwendung gesondert. Für alle Anwendungen wurden überwiegend die Zeit „20 bis 60 Sekunden“ als Dauer angegeben. Für den Gesichtsguss ließen nur einzelne Patientinnen die Anwendung „mehr als 60 Sekunden“ dauern. Auffällig war die Zunahme der Patientinnen, die die Anwendung nur bis zu 20 Sekunden durchführten in der Abfrage von Visite 3. Ein ähnliches Bild ergab sich für den Armguss. Auch hier stieg die Zahl derjenigen, die die Anwendung nur bis zu 20 Sekunden lang durchführten bis zur letzten Abfrage. Für den Knieguss nach warmer Dusche gab es im Vergleich zu Arm- und Gesichtsguss deutlich mehr Patientinnen, die den Guss länger als 60 Sekunden durchführten in der letzten Abfrage. Das traf in noch stärkerem Maße für den isolierten Knieguss zu. Vor allem in der SBG waren immerhin 9 Patientinnen, die den Knieguss zwischen Visite 2 und 3 länger als 60 Sekunden praktizierten. Für das kalte Fußbad ließ sich ebenfalls eine Zunahme der Patientinnen beschreiben, bei denen die Dauer der Anwendung „mehr als 60 Sekunden“ betrug. Bei der Oberkörperwaschung gab es von Anfang an eine relativ große Zahl von Patientinnen, die die Anwendung länger als 60 Sekunden durchführten. Das lag womöglich an der Anwendung, die zeitlich etwas aufwendiger ist. Die kürzeren Anwendungszeiten nahmen in der letzten Abfrage zu. Ein ähnlicher Trend ließ sich für die Unterkörperwaschung beschreiben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Dauer der Anwendungen, vor allem der Güsse, überwiegend 20-60 Sekunden für alle Visitenabfragen betrug. Für alle Anwendungen konnte man den Trend zur Verkürzung oder Verlängerung der Dauer zwischen Visite 2 und 3 beschreiben. Bei Arm- und Gesichtsguss nahmen eher die kurzen Anwendungszeiten zu, bei den Kniegüssen, Waschungen und dem Fußbad sind es eher die Anwendungszeiten über 60 Sekunden. Möglicherweise fanden die Probandinnen in diesem Teil der Studie vermehrt ihre individuelle Anwendungsdauer und lösten sich vom vorgegebenen Schema der Schulung.

Höhe des Wasserstandes beim Fußbad

Die Probandinnen wurden bei der Schulung darauf hingewiesen, dass der Wasserstand beim Fußbad, entgegen dem preußischen Verständnisses von Fuß, bis zur oberen Wade gehen sollte. In der Abfrage standen folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: „untere Wade“, „mittlere Wade“ und „obere Wade“.

Der überwiegende Teil der Patientinnen gab in allen Visiten einen Wasserstand bis zur oberen Wade an. Vor allem in der letzten Abfrage führten mehrere Patientinnen das Fußbad mit einem Wasserstand nur bis zur mittleren oder auch unteren Wade durch.

Wie wurde der Wasserstrahl erzeugt?

Insgesamt nutzten 45 % der Probandinnen ihren Duschschlauch, in dem sie den Duschkopf abschraubten, um einen Wasserstrahl zu erzeugen. Dieses einfache Verfahren war für viele eine unkomplizierte und kostengünstige Lösung. 20 % nutzten ein Original Kneippsches Gussrohr; 8,3 % benutzten einen 3/4 Zoll starken Gartenschlauch und 23,3 % andere Vorrichtungen, die ebenfalls einen 3/4 Zoll starken Strahl hervorbrachten.

Wie wurde die Kneippanwendung mit der anschließenden Wiedererwärmung empfunden?

Die Probandinnen wurden zu jeder Visite um eine kurze Beurteilung der durchgeführten Anwendungen gebeten. Mögliche Antworten waren dabei: „nicht durchgeführt“, „sehr angenehm“, „etwas angenehm“, „etwas unangenehm“ und „sehr unangenehm“. Die Frage nach der Wiedererwärmung als zentralem Bestandteil der Kneippanwendungen diente auch der Überprüfung und ggf. Korrektur der Anwendungsmodalitäten.

Der Gesichtsguss wurde überwiegend als „sehr angenehm“ beschrieben. Vor allem bei der letzten Befragung nahm der Teil der positiven Bewertungen noch einmal zu. Ähnliches ließ sich für den Armguss beobachten. Auch die Kniegüsse wurden überwiegend positiv bewertet, wobei der Knieguss nach warmer Dusche noch etwas besser beurteilt wurde. Das kalte Fußbad wurde insgesamt nicht so positiv bewertet, obwohl auch hier die meisten Patientinnen das Bad als „sehr angenehm“ oder zumindest „etwas angenehm“ empfanden. Die Waschungen wurden ähnlich beurteilt: Sie wurden überwiegend als „sehr angenehm“ oder „etwas angenehm“ beschrieben, es gab jedoch deutlich mehr Patientinnen, die sie unangenehm empfanden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Güsse besser beurteilt wurden als die Waschungen und das Fußbad.

4.12 Tagebuch

Aus den Angaben in den Tagebüchern der Patientinnen wurde die Anzahl der durchgeführten einzelnen Anwendungen jeder Patientin pro Tag und pro Behandlungswoche ermittelt. Die Abbildung zeigt die durchschnittliche Anzahl der einzelnen Anwendungen pro Woche.

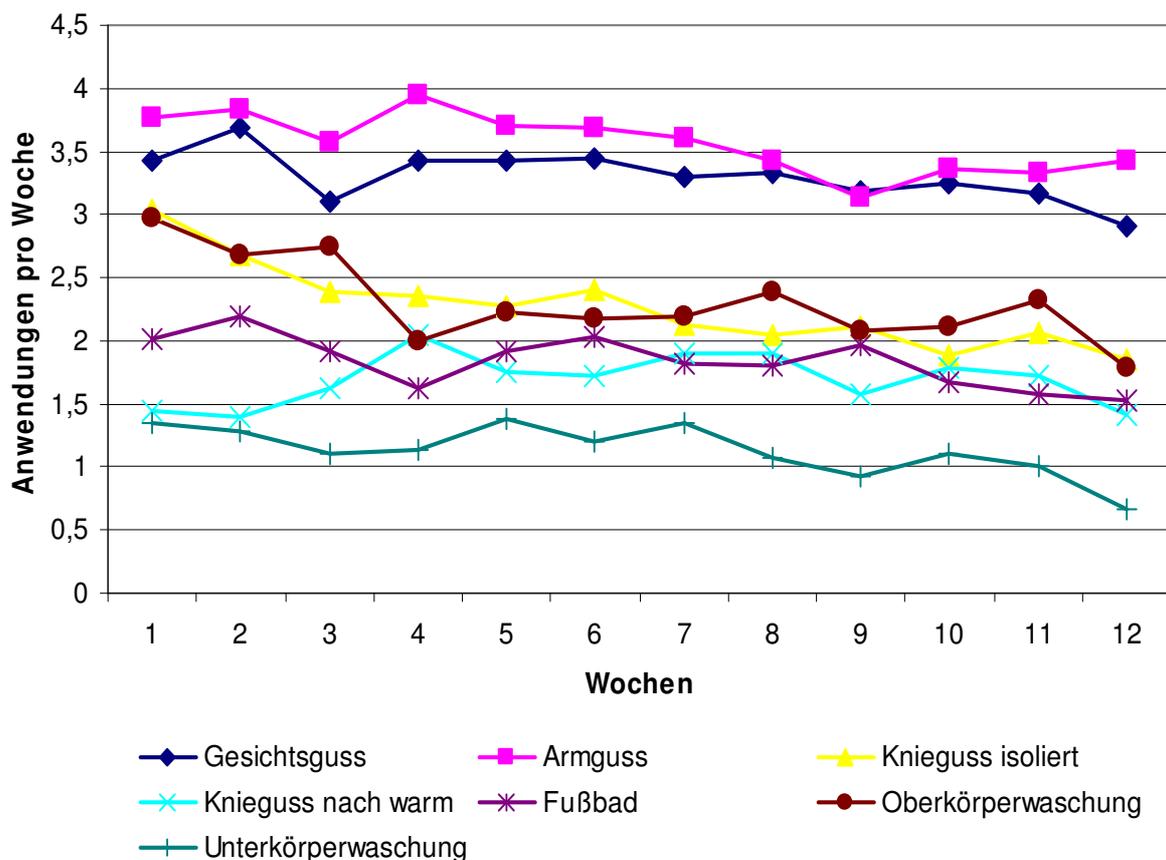


Abb. 13: Häufigkeit der Anwendungen pro Woche pro Patientin (PP-Kollektiv)

Wie in der Abbildung deutlich wird, wurden Arm- und Gesichtsguss durchgängig favorisiert. Weit abgeschlagen war die Unterkörperwaschung. Insgesamt schien die Häufigkeit der durchgeführten Anwendungen gegen Ende der Studie etwas nachzulassen.

Aus den Angaben im Tagebuch ließen sich auch Rückschlüsse auf die Gesamtzahl der durchgeführten Anwendungen machen. Die Kniegüsse lagen, wenn man sie addiert, vor den anderen Teilgüssen, im deutlichen Abstand folgten Waschungen und Fußbad. Im

Gruppenvergleich fiel auf, dass in der SBG deutlich mehr Gesichtsgüsse und Fußbäder durchgeführt wurden, in der WG hingegen mehr Kniegüsse und Unterkörperwaschungen.

Die durchschnittliche Gesamtzahl der pro Patientin durchgeführten Anwendungen im Interventionszeitraum betrug für die SBG 196, für die WG 192 und unterschied sich somit nur geringfügig.

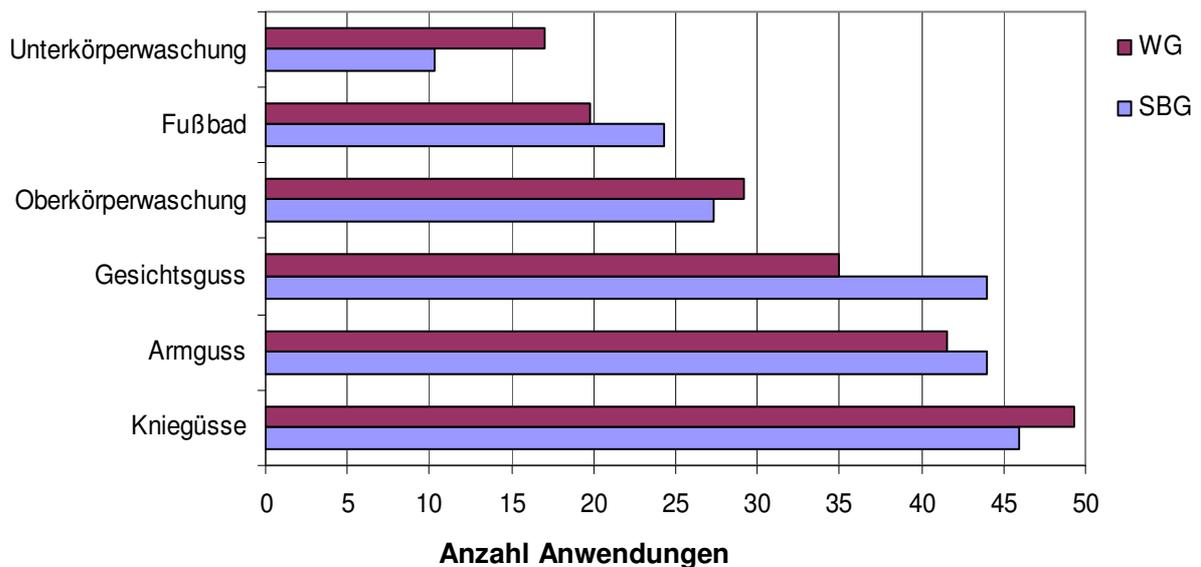


Abb. 14: Anzahl der durchgeführten Anwendungen pro Patientin während der gesamten Intervention (PP-Kollektiv)

4.13 Unerwünschte Ereignisse

Neue Erkrankungen oder Beschwerden wurden in dieser Studie als „unerwünschte Ereignisse“ (UEs) regelmäßig systematisch während der Visitenabfragen erfasst. Insgesamt traten 76 unerwünschte Ereignisse bei 47 Patientinnen auf, wobei 20 Patientinnen mehr als ein UE angaben. In der SBG wurden 40 bei 24 Patientinnen, in der WG 36 UE bei 23 Patientinnen dokumentiert. Es traten keine schweren unerwünschte Ereignisse auf.

Die meisten UEs wurden in der Visite 2 nach 6 Wochen Intervention ermittelt (n = 22). Betrachtet man die Vergleichsintervalle beider Gruppen, so traten 11 UEs in der Wartezeit in der WG auf und 18 UEs während der ersten 6 Wochen Intervention der SBG. 9 davon standen möglicherweise im Zusammenhang mit den Anwendungen.

In möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit den Kneippanwendungen standen insgesamt 16 Ereignisse (10 in der SBG, 6 in der WG). Die überwiegende Anzahl UEs in Zusammenhang mit der Intervention traten jeweils in den ersten 6 Wochen der Behandlung auf. Dazu gehörten: „Infekte der oberen Luftwege“ (6), „Herzklopfen, Herzrasen“ (2), „Zystitis/Dysurie“ (3) und „Gelenkschmerzen“ (2). In 3 Fällen traten unter der Therapie seit Monaten bzw. Jahren wieder Menstruationsblutungen auf; einmal kam es zu deutlicher Gesichtsakne. Auch diese Ereignisse wurden zum Teil in Zusammenhang mit den Kneippanwendungen gebracht. Alle anderen Ereignisse hatten „keinen Zusammenhang“ oder einen „unwahrscheinlichen Zusammenhang“ zur Intervention. Die weitaus am häufigsten dokumentierten Ereignisse waren Erkältungen oder grippale Infekte (32 Ereignisse) gefolgt von Magen-Darmerkrankungen (6), Rückenbeschwerden (5) und Gelenkbeschwerden (4).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die Intensität der UEs war überwiegend „mittel“ (59,2 %). 22,4 % der Ereignisse wurden als „stark“, 17,1 % als „leicht“ angegeben. Die Auswirkungen der Ereignisse auf die Fortsetzung der Anwendungen waren zum Teil deutlich: Bei 28,9 % der Ereignisse wurden die Anwendungen unterbrochen, bei 18,4 % erfolgte eine Reduktion der Anwendungsfrequenz und bei 11,8 % wurden sie gänzlich abgesetzt. Das Absetzen bezog sich dabei zum Teil auf einzelne, aber auch auf alle Anwendungen.

Gegenmaßnahmen wurden überwiegend, entsprechend der leichten bis mittelmäßigen Intensität der Beschwerden, nicht getroffen. Eine Hospitalisierung erfolgte im Zusammenhang mit drei Ereignissen, die jeweils nicht im Zusammenhang mit den Kneippanwendungen standen.

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurde erstmalig die Auswirkung einer ambulanten Kneippschen Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden untersucht. Dabei wurden die Effekte einer 6-wöchigen Kneippschen Hydrotherapie im ambulanten Setting mit denen einer 6-wöchigen Wartezeit anhand der MRS II verglichen. Im Gruppenvergleich nach 6 Wochen ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen, allerdings fiel die Symptomreduktion in der Hydrotherapiegruppe stärker aus, vor allem in Bezug auf einzelne Symptome, wie Hitzewallungen und Schlafstörungen.

5.1.1 Patientinnen

Die Patientinnen beider Gruppen waren hinsichtlich Alter und Body Mass Index (BMI) im ITT- und PP-Kollektiv vergleichbar.

Andere erhobene demografische Daten, wie Familiensituation, Beschäftigungsstand und Begleiterkrankungen, wiesen keine entscheidenden Gruppenunterschiede oder Unterschiede zwischen den Kollektiven auf.

Die medikamentösen Therapien zur Behandlung der menopausalen Beschwerden waren zum Teil etwas unterschiedlich verteilt. So fanden sich sowohl im ITT- als auch im PP-Kollektiv für alle medikamentösen Behandlungsformen jeweils etwas mehr Patientinnen in der SBG. Insgesamt war der Anteil der bis zum Beginn der Studie medikamentös behandelten Patientinnen im PP-Kollektiv (61,6 %) höher, als im ITT-Kollektiv (50 %). Das könnte ein Hinweis auf anamnestisch stärkere Beschwerden des PP-Kollektivs sein, was die Motivation zur Durchführung der Studie beeinflusst haben könnte. Die Fortsetzung der Medikation mit nicht-hormonellen Präparaten während der Studie war in beiden Kollektiven nur geringfügig unterschiedlich (siehe Ergebnisteil 5.3.1).

Auffällig ist ein insgesamt höherer Anteil von körperlich aktiven Frauen im PP-Kollektiv (68,3 %) im Gegensatz zum ITT-Kollektiv (56,3 %). Auch hinsichtlich der Entspannungsverfahren waren im PP-Kollektiv prozentual mehr Frauen aktiv (26,3 % vs. 30 %). Daraus könnte man ableiten, dass Patientinnen, die größere Aktivitäten im Umgang mit ihren Beschwerden zeigten, eher fähig waren, die Studie bis zum Ende durchzuführen.

Bei beiden Kollektiven bestanden geringe und nicht-relevante Gruppendifferenzen bezüglich der Häufigkeit körperlicher Aktivitäten zu Gunsten der WG und hinsichtlich der Ausübung von Entspannungsverfahren zu Gunsten der SBG. Da kein Zweifel an der korrekten Durchführung der Randomisierung bestand, waren diese Unterschiede am ehesten auf die kleine Fallzahl zurückzuführen.

Hinsichtlich des Menopausestatus waren die Gruppen insofern vergleichbar, als dass jeweils ca. 70 % postmenopausale (Zeitraum \geq 12 Monate nach der letzten Menstruation) Frauen in jedem Kollektiv und in beiden Gruppen zu finden waren.

Die angegebenen Veränderungen seit Beginn der Wechseljahre entsprachen den Erwartungen und charakterisierten die Patientinnen in typischer Weise. Zugenommen hatten vor allem Gewicht und Umfänge für Bauch, Hüfte und Brust gefolgt von Haut- und Schleimhauttrockenheit. Haut- und Schleimhauttrockenheit treten als Folge des Estrogenmangels oft erst längere Zeit nach der Menopause auf. Die häufige Angabe dieser Symptome bestätigte insofern den relativ hohen Anteil an Studienteilnehmerinnen in der Postmenopause.

Die Beschwerdeintensität anhand der Menopause Rating Scale II war für beide Gruppen in allen Patientenkollektiven vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. Der durchschnittliche Score lag bei rund 21 Punkten, was bei einem möglichen Maximalwert von 44 Punkten einer mittleren Beschwerdeintensität entspricht. Allerdings waren die Streubreiten bei Standardabweichungen von 5 bis 6 Punkten sehr groß und zeigten die Heterogenität der Patientinnen. Das Einschlusskriterium des MRS II Mindestscores von 10 Punkten beschränkte die Beschwerdeintensität lediglich auf ein Minimum aber nicht auf einen Maximalwert.

5.1.2 Therapeutische Effekte Kneippscher Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden anhand der MRS II

Eine Verringerung der Beschwerdescores trat in beiden Gruppen unmittelbar nach Studienbeginn ein. In der SBG reduzierte sich der Gesamtscore im Zeitintervall Baseline bis Visite 0 (Schulung) um 2,4 Scorepunkte (11,5 %), in der WG innerhalb der Wartezeit zwischen der Baseline und Visite 0 um $4 \pm 3,03$ Scorepunkte (18,5 %). Das führte auch dazu, dass die MRS II Ausgangswerte der Gruppen für den Vergleichszeitraum stärker differierten, als zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, wobei die Differenz nicht signifikant unterschiedlich war.

In beiden Gruppen kam es jeweils nach Beginn der Hydrotherapie kontinuierlich und in ähnlicher Weise zu Symptomverringerungen bis zum Ende der 12-wöchigen Intervention. Innerhalb der ersten 6 Wochen der Behandlung war die Abnahme der Beschwerden anhand des MRS II Scores besonders deutlich ausgeprägt. Nach 6 Wochen Hydrotherapie waren die Scores bereits um ca. 30 % reduziert, wobei die Effekte etwas deutlicher in der SBG ausfielen (27 % WG, 34 % SBG) – von etwas höheren Ursprungswerten in der SBG ausgehend. Bei Score Differenzen von $7,62 \pm 6,23$ (SBG) und $7,15 \pm 4,60$ (WG) zwischen Behandlungsbeginn und -ende ließ sich eine prozentuale Symptomverbesserung um ca. 41 % in beiden Gruppen darstellen.

Im Vergleich der Untergruppenscores traten die stärksten Reduktionen im somatischen Subscore (Hitzewallungen, Herzrasen, Schlafstörungen, Gelenkbeschwerden) auf, gefolgt vom psychologischen und urogenitalen Subscore. Alle drei Subscores reduzierten sich ähnlich des Gesamtscores insgesamt kontinuierlich und etwas betont innerhalb der ersten 6 Wochen.

MRS II Veränderungen im Vergleich SBG versus WG im erweiterten PP-Kollektiv

Um die Effektivität Kneippscher Anwendungen bei menopausalen Beschwerden darzustellen, wurden die Differenzen der MRS II Scores innerhalb von 6 Wochen Hydrotherapie der SBG gegen 6 Wochen Wartezeit der WG verglichen. Sowohl die Scores der WG ($\Delta = 4,0 \pm 3,0$) als auch der SBG ($\Delta = -6,1 \pm 6,6$) verringerten sich im Vergleichszeitraum.

Obwohl die Scorereduktion für die SBG deutlich stärker ausfiel, waren die Unterschiede zwischen den MRS II Score Differenzen nach der Wartezeit der WG und den ersten 6 Wochen Intervention der SBG nicht signifikant bei einseitiger Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test ($p = 0,328$). Damit wurde das Ziel der Studie im Ergebnis verfehlt.

Ein Grund dafür könnte die überraschend hohe Streuung der Score Differenzen, entsprechend den stark streuenden Ausgangswerten, sein, da bei Einschluss der Patientinnen in die Studie lediglich ein Minimal score festgelegt worden war. Auch während der Behandlung gab es starke Streuungen der Scores.

Aus diesem Grund wurden, anders als vorgesehen, auch die relativen Differenzen mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Durch die Testung der relativen Differenzen konnten auch Scorereduktionen von Patientinnen mit relativ niedrigem Eingangsscores adä-

quat berücksichtigt werden. Im Gruppenvergleich der relativen Beschwerdeabnahmen wurde die Signifikanz fast erreicht ($p = 0,052$).

Noch deutlicher fielen die Ergebnisse aus, wenn vom Prüfplan abweichend für den Gruppenvergleich die Differenz in der SBG Baseline-V2, statt V0-V2, herangezogen wurde und damit die Symptomverbesserung während der wenigen Tage zwischen Baseline und V0 entfiel. Die Gruppendifferenzen fielen dann deutlich signifikant aus ($p < 0,001$) und zwar sowohl bei der Berechnung der absoluten als auch der relativen Differenzen (siehe Ergebnisteil Tabelle 6).

Bei der Analyse der Subskalen der MRS II fiel auf, dass eine Scoreverringerng vor allem im Bereich der somatischen Subskala stattfand. Obwohl hier eine Scorereduktion auch bei den Teilnehmerinnen der WG während der Wartezeit zu verzeichnen war, waren die Differenzen zwischen beiden Gruppen in diesem Score am deutlichsten. Im Gruppenvergleich wurde die Signifikanz für die absoluten Differenzen nur knapp verfehlt ($p = 0,051$); bei der im Prüfplan nicht vorgesehenen Testung der relativen Differenzen wurden signifikante Unterschiede gefunden ($p = 0,008$).

Auf Grund der Bedeutung der im Subscore enthaltenen Fragen nach den subjektiv häufig am stärksten belastenden Symptomen der Menopause Hitzewallungen und Schlafstörungen, entschlossen wir uns zu einer genaueren Analyse der einzelnen Fragen der somatischen Subskala.

Sie besteht aus folgenden 4 Items:

- 1.) Wallungen, Schwitzen (aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)
- 2.) Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)
- 3.) Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)
- 4.) Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)

Da die Testung dieser Fragen im Prüfplan nicht vorgesehen war, sind die Ergebnisse nur im deskriptiven Sinne interpretierbar. Die Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Gruppenunterschiede für die Fragen nach Hitzewallungen und Schlafstörungen. Wenn man von einem (kontrollierten) therapeutischen Effekt der

Kneippanwendungen ausgehen möchte, so findet man ihn in der Verbesserung dieser menopausenspezifischen und therapeutisch relevanten Symptome.

Je nach Auswertungsmodus kam es also zu unterschiedlichen Signifikanzen hinsichtlich der Effektivität der Kneippschen Anwendungen im Vergleich zu der WG. Limitierend waren dabei die hohe Streuung (auch erkennbar an hohen Standardabweichungen) bei knapp kalkulierter Fallzahl und erheblich höheren Wartezeiteffekten als erwartet. Die Differenzen bei Patientinnen mit relativ geringen Ausgangswerten beeinflussten dabei das Ergebnis wenig, wenn die absoluten Differenzen der Scores, wie im Prüfplan vorgesehen, ausgewertet wurden.

Eine umgekehrte Situation ergab sich, bei Betrachtung der prozentualen Änderungen der Scores: Die hochsignifikante Gruppendifferenz der relativen Veränderungen im somatischen Subscore konnte auch durch Patientinnen zustande kommen, die relativ niedrige Werte im somatischen Ausgangsscore hatten und sich im Verlauf verringerten.

In der Zeit zwischen Screening (Einschluss) und Beginn der Intervention kam es zu einer von uns in diesem Ausmaß nicht erwarteten Verbesserung der Beschwerden in der SBG. Diese Zeitspanne, in der Regel einige Tage bis maximal 2 Wochen, war jedoch vom technischen Ablauf her kaum zu vermeiden, da die Einweisung in die Hydrotherapie in kleinen Gruppen stattfand. Wurden diese Limits durch die Annahme der Baseline-Werte als Ausgangswerte zur Berechnung der Differenzen berücksichtigt, so zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede.

5.1.3 Vergleich der therapeutischen Effekte mit anderen Behandlungsmethoden

Leider gibt es keine vergleichbaren Studien zu anderen Reiztherapien, daher wenden wir uns zur Einschätzung der therapeutischen Effektstärke der Hydrotherapie zunächst den medikamentösen Therapien zu.

Um die Effektstärke mit medikamentösen Therapien bzw. Placebos zu vergleichen, wurden im Folgenden randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen, in denen menopausale Beschwerden ebenfalls mit einer validierten Symptomskala über einen vergleichbaren Zeitraum evaluiert wurden. Ein Vergleich der Effektstärken ist wegen der Unterschiedlichkeit der Präparate, aber auch wegen unterschiedlicher kultureller Kon-

texte allerdings schwierig. Die hier angegebenen prozentualen Verbesserungen sollen daher nur zur ungefähren Orientierung dienen.

Unter 3-monatiger Therapie mit Cimicifuga in Kombination mit Johanniskraut versus Plazebo bei Patientinnen mit zusätzlichen psychischen Beschwerden kam es zur prozentualen Verbesserung des MRS I Scores um 50 % in der Verumgruppe und 19,6 % in der Plazebogruppe (UEBELHACK 2006).

Auch die alleinige Therapie mit Cimicifuga vs. Plazebo zeigte in einer Studie von FREIKLEINER et al. (2005) eine Senkung des MRS I Scores um 48 % in der Verumgruppe und 14 % im Plazeboarm während einer Therapiephase von 3 Monaten.

WUTTKE et al. beschrieben in einer 3-armigen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Wirkung des Cimicifuga Extraktes BNO 1055 versus konjugierte Estrogene versus Plazebo deutliche Symptomverbesserungen um ca. 50 % im Gesamtscore der MRS I im Plazeboarm, wobei in allen 3 Armen besonders starke Effekte im somatischen Subscore, der im MRS I die Symptome Hitzewallungen, Herzrasen und Schlafstörungen umfasst, zu beobachten waren (WUTTKE et al. 2002).

Für die Behandlung menopausaler Beschwerden mit Phytoestrogenen aus sojahaltigen Lebensmitteln, Soja- oder Rotkleepräparaten wurden in einer Übersichtsarbeit von KREBS et al. (2004) 25 randomisierte, kontrollierte Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit beurteilt. In 5 dieser Studien wurden die Therapieeffekte mit Hilfe von der MRS vergleichbaren Symptomscalen (Greenscale oder Kupperman Index) über 12 Wochen evaluiert. Die in diesen Studien beschriebenen prozentualen Scoreverbesserungen lagen in den Verumgruppen bei 43 % bzw. 26 % (unterschiedliche Dosen eines Rotkleepräparates), 29 % (Rotklee), 13 % (Rotklee), und 50 % (Sojaextrakt). Scoreverbesserungen in den jeweiligen Plazebogruppen wurden um 46 % (Rotkleepräparate unterschiedlicher Dosierung), 27 % (Rotklee) und 0 % (Rotklee und Sojaextrakt) beschrieben. Die überwiegende Anzahl der Studien ergab keine kongruenten Ergebnisse für die Überlegenheit von phytoestrogenhaltigen Präparaten gegenüber Plazebo. Für die Therapie von Hitzewallungen mit Phytoestrogenen werden die uneinheitlichen Ergebnisse durch ein Cochrane Review bestätigt. In den dort beschriebenen Studien werden ebenfalls sehr ausgeprägte Plazeboeffekte von bis zu 59 % beschrieben, wobei dabei eben nur Hitzewallungen berücksichtigt wurden und nicht der in der MRS II abgefragte Symptomenkomplex (LETHABY et al. 2007).

Hinsichtlich der Therapie von Hitzewallungen mit Estrogenen oder Estrogen-Progesteronkombinationen wurden in einem Cochrane Review Symptomreduktionen von bis zu 75 % gegenüber Plazebo beschrieben; aber auch für die Plazebogruppen wurden Symptomreduktionen von bis zu 58 % gesehen (MACLENNAN et al. 2007).

Der Therapieeffekt von Tibolon, einem synthetischen Steroidanalogon, wurde mit Hilfe der MRS II in einer (allerdings) offenen, prospektiven, multizentrischen Phase-IV Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit bei menopausalen Beschwerden untersucht. Dabei kam es nach 4-monatiger Therapie zu einer Verbesserung von durchschnittlich 8 Scorepunkten (53 %), wobei der mediane Ausgangswert allerdings nur bei 15 Punkten lag (ZAHRADNIK 2003).

Nicht-medikamentöse Therapien wurden selten untersucht. Eine bislang nicht publizierte randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete Studie aus der Abteilung Naturheilkunde der Charité zur Wirkung einer Trinkkur von 2 Litern St. Leonhardts Wasser versus Leitungswasser täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen brachte in beiden Gruppen vergleichbare MRS II Scoreminderungen um rund 40 %.

Eine Untersuchung zur Auswirkung verschiedener Entspannungsverfahren und einer Form der Atemtherapie (FREEDMAN et al. 1995) auf die Frequenz von Hitzewallungen im 24-Stunden-Intervall vor und nach einer 8-wöchigen Behandlung zeigten Frequenzminderungen von 33 % für die „Paced Respiration“.

Der therapeutische Effekt anhand des MRS II Scores der Hydrotherapie liegt nach unseren Erkenntnissen am ehesten im Bereich der Wirkung von Phytopräparaten und nicht im Bereich der Hormontherapie. Zu berücksichtigen bleiben jedoch auch die in einzelnen Medikamentenstudien dargestellten ausgeprägten Plazeboeffekte. Wenn diese hingegen sehr niedrig waren, wurde auch schon eine Entblindung diskutiert.

Die Symptomminderung in der Wartezeit unserer WG von ca. 19 %, die man auch als Wartegruppeneffekt bezeichnen könnte, war vom Ausmaß her niedriger, als zuvor beschriebene Plazeboeffekte. Das war zu erwarten, da die Wartezeit einer „Nicht-Behandlung“ entspricht und keiner Plazebointervention.

5.1.4 Wirksamkeit der einzelnen Anwendungen

Die Selbsteinschätzung zur Wirksamkeit der einzelnen Anwendungen war einer der wichtigsten Zielparameter unserer Studie. Die Patientinnen sollten die Wirkungen der

Anwendungen auf ihre menopausalen Beschwerden mittels eines vorgegebenen Antwortschemas beurteilen. Fußbad und Waschungen fielen hinsichtlich der Einschätzungen „gut“ und „sehr gut“ deutlich gegen die Güsse ab. Die Beurteilung „kein Effekt“ fand sich am häufigsten für die Unterkörperwaschung vor Oberkörperwaschung und Fußbad. Erfreulicherweise wurden jedoch alle Anwendungen von mehr als 60 % der Anwenderinnen als „gut“ oder „sehr gut“ hinsichtlich ihrer Wirksamkeit beschrieben; die Kneippschen Güsse wurden sogar von ca. 80 % entsprechend bewertet.

Einige Patientinnen beschrieben Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Wirksamkeit, zumal oft keine unmittelbare Wirkung zu verzeichnen war, sondern es zu einer allmählichen Veränderung der Beschwerden kam. Daher mischten sich die Urteile zur Wirksamkeit möglicherweise mit den Eindrücken zur Praktikabilität und Wahrnehmung der Anwendungen. Diese These wird durch die Konformität der Ergebnisse zur Wirksamkeit, Wahrnehmung und Praktikabilität gestützt.

5.1.5 Akzeptanz und Praktikabilität der Kneippschen Hydrotherapie

Um ambulante Bedingungen möglichst realistisch darzustellen, wurde auf eine starre Vorgabe eines Therapieschemas verzichtet. Die Patientinnen konnten sich frei für eine Auswahl aus 7 Anwendungen entscheiden. Die Akzeptanz der Hydrotherapie wurde neben den Visitenabfragen auch durch das Ausfüllen eines Tagebuchs überprüft, in dem die Patientinnen täglich die Art der durchgeführten Anwendungen vermerken sollten. Dabei fiel auf, dass die Patientinnen die durchschnittliche tägliche Anwendungshäufigkeit im Studienverlauf von durchschnittlich 2,57 nur geringfügig auf 2,16 verringerten, obwohl in der zweiten Studienhälfte keine Vorgabe zur Anwendungshäufigkeit gemacht wurde und das Intervall bis zur letzten Visitenabfrage 6 Wochen betrug. Wahrscheinlich hatte die überwiegende Zahl der Patientinnen 6 Wochen nach Beginn der Intervention eine individuelle tägliche Routine zur Durchführung der Anwendungen und deren Integration in den Alltag gefunden. Diese Abfrage zeigte jedoch auch, dass die Motivation der Studienteilnehmerinnen bis zum Ende der Studie im PP-Kollektiv ausgesprochen gut war.

Wichtig für die Beurteilung der Praktikabilität waren unter anderem die Fragen zur Überprüfung von Durchführungsmodalitäten, wie Wassertemperatur, Dauer der Anwendungen und Höhe des Fußbades. Dabei zeigte sich, dass es den Patientinnen größtenteils möglich war, die Vorgaben aus Schulung und schriftlicher Anleitung einzuhalten.

Der zeitliche Aufwand zur Durchführung war mit überwiegend 20-60 Sekunden für alle Anwendungsarten bei durchschnittlich 2-3 Anwendungen täglich so gering, dass er fast mit einer Medikamenteneinnahme zu vergleichen ist. Bei diesen Zeitangaben wurde zwar die Zeit bis zur Wiedererwärmung nicht berücksichtigt, die z. B. gerade bei den Waschungen durchaus auch 10-20 Minuten in Anspruch nehmen kann. Trotzdem verdeutlichte diese Abfrage noch einmal, wie unkompliziert die Anwendungen vom Zeitaufwand her in den Alltag integrierbar sind.

Die Auswertung der Fragen zur Patientinneneinschätzung der Praktikabilität ging einher mit den Einschätzungen zur Wirksamkeit und Empfinden der Anwendungen, insofern Knieguss, Armguss und Gesichtsguss durchgängig am besten beurteilt wurden, wohingegen Waschungen und Fußbad nicht nur als weniger praktikabel, sondern auch weniger angenehm und effektiv eingeschätzt wurden. Diese Ergebnisse entsprachen dann auch der Häufigkeit der durchgeführten Anwendungen. Es bestätigte sich, dass die praktikabelsten, wirkungsvollsten und angenehmsten Anwendungen auch am häufigsten durchgeführt wurden.

Anscheinend war die Frage des Arbeitsmaterials hinsichtlich der Praktikabilität nicht entscheidend. So schnitt die Unterkörperwaschung, nach Oberkörperwaschung und Fußbad am schlechtesten ab, obwohl für eine Waschung nur ein Leinentuch gebraucht wird. Ein passender Kübel für ein Fußbad wurde den Patientinnen zur Verfügung gestellt.

Die Vermutung lag nahe, dass das schlechtere Abschneiden der Waschungen hinsichtlich der Praktikabilität mit dem Zeitaufwand zusammenhing, den die Behandlung und Wiedererwärmung einer etwas größeren Körperoberfläche mit sich bringt. Die Kältesensation bei einer Waschung unterscheidet sich zudem deutlich von einer Kaltwasserapplikation durch einen weichen, ummantelnden Wasserstrahl. Einige Patientinnen kommentierten das Erleben der Waschungen entsprechend als eher unangenehm und empfanden die Güsse als erfrischender. Unangenehm wurde auch immer wieder das Nicht-Abtrocknen des Körpers und noch feuchte Einwickeln in trockene Handtücher geschildert.

Beim Fußbad gab es, angesichts des mit Wasser voll gefüllten Kübels oder Eimers, für diverse Patientinnen Probleme mit dem Wegschütten oder Lagern der für das Bad benötigten Wassermenge.

Insgesamt jedoch gaben über 70 % der Patientinnen ein gutes bis sehr gutes Votum zur Praktikabilität aller Anwendungen ab. Dabei schnitten wieder die Güsse mit bis zu 95 % positiver Voten besonders gut ab, das schlechteste Votum erhielt die Unterkörperwaschung mit „nur“ 66 % positiver Voten.

Für die grundsätzlich hohe Akzeptanz der Methode sprach auch der Wunsch zur Fortsetzung der Kneippschen Anwendungen nach Beendigung der Studie von nahezu allen Teilnehmerinnen (98,5 %). Diese Abfrage fällt im Vergleich zu den Resultaten zweier, bislang nicht publizierter Kneippstudien der Abteilung Naturheilkunde der Charité an Post-Polio (72,5 %) und Polyneuropathie (88,6 %) erkrankten Patienten deutlich besser aus.

Die Resultate dieser Abfragen sind sicher nicht ohne Weiteres auf die Gesamtpopulation übertragbar, da schon durch Einschlusskriterien und Drop outs eine besondere Respondergruppe entstand. Für unser Patientenkollektiv konnten wir jedoch erfreulicherweise deutlich zeigen, wie gut und schnell eine ambulante Kneipptherapie durchführbar ist und in welchem hohem Maße die Therapieform gerade bei Patientinnen mit menopausalen Beschwerden angenommen wird.

5.1.6 Verträglichkeit der Kneippschen Hydrotherapie

Kneippanwendungen werden im Allgemeinen gut vertragen, sofern die allgemeinen Regeln zur Durchführung eingehalten werden. Dennoch sind einige unerwünschte Kältewirkungen bekannt, wie eine Störung der Blutzirkulation, eine Muskelsteifigkeit oder bei lang anhaltender Kälteeinwirkung eine Erhöhung der Viskosität der Gelenkflüssigkeit oder eine reflektorische Fernwirkung (z. B. Vasokonstriktion). Durch die kurze Dauer der Kalkanwendungen sollten diese unerwünschten Wirkungen jedoch vermieden werden.

Während der Studie wurden sämtliche Neuerkrankungen oder Beschwerden als „unerwünschte Ereignisse“ (UEs) zu den Visiten erfasst, gleichzeitig wurde ein möglicher Zusammenhang mit den Anwendungen, die Intensität und die Behandlung der UEs abgefragt. Dabei kam es zur Erfassung von 76 UEs bei 47 Patientinnen. In der bereits zitierten Studie der Abteilung Naturheilkunde zur Wirksamkeit einer Trinkkur bei menopausalen Beschwerden wurden 72 UEs bei 45 Patientinnen dokumentiert, d. h. der Umfang der UEs war bei einer vergleichbaren Patientengruppe ähnlich.

Für 16 UEs wurde ein möglicher Zusammenhang mit den Kneippanwendungen gefunden, davon 10 in der SBG und 6 in der WG. Die überwiegende Zahl dieser UEs trat während der ersten 6 Behandlungswochen auf.

Auffallend häufig wurden Erkältungen oder grippale Infekte (32 Ereignisse) dokumentiert, 6 Infekte wurden in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit den Kneippanwendungen gesehen. Wahrscheinlich spielten neben den Kaltwasseranwendungen auch saisonale klimatische Einflüsse eine Rolle, da fast alle Infekte der oberen Luftwege in der kühleren Jahreszeit zwischen September und März stattfanden, während die Prävalenz von Erkältungen deutlich höher ist. Dazu passt auch, dass in den 3 Fällen, wo eine persistierende Erkältung zum Drop out führte, alle Patientinnen im Dezember erkrankten. In der vorher erwähnten Untersuchung zur Wirksamkeit einer Trinkkur kam es lediglich zu 14 Erkältungen, wobei die Hauptrekrutierung der Patientinnen im Frühjahr erfolgt war.

Um das Risiko von Erkältungen im Zusammenhang mit der Kneipptherapie zu vermindern, wurden alle Patientinnen vor Beginn der Anwendungen auch hinsichtlich erkältungsprophylaktischer Regeln bei der Durchführung der Kneipptherapie mündlich und schriftlich informiert. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen ist es möglicherweise in 6 Fällen zu einer Verkühlung gekommen. Im ambulanten Setting sind die Voraussetzungen für eine Kneipptherapie womöglich nicht immer ganz optimal, außerdem können Anwendungsfehler nie ausgeschlossen werden. Diese unerwünschten Ereignisse waren jedoch passager und nicht-schwerwiegend, obwohl einige Erkältungen zur Unterbrechung der Anwendungsserie führten. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Kneippsche Hydrotherapie, richtig angewendet, nur wenige Risiken und Nebenwirkungen impliziert. Auch im Vergleich zu anderen Therapien scheinen die Kneippanwendungen recht verträglich zu sein. Insbesondere sind keinerlei medikamentöse Interaktionen zu erwarten oder ein Auftreten von schwerwiegenden Neuerkrankungen zu befürchten.

Wenngleich für Cimicifuga-, Rotklee- und Sojapräparate, als am häufigsten genutzte phytotherapeutische Therapeutika, die unerwünschten Wirkungen in aller Regel harmlos sind und im Wesentlichen aus milden gastrointestinalen Symptomen bestehen, so fehlen doch Langzeitstudien, um Folgen einer langfristigen Einnahme beurteilen zu können.

Anders sieht es diesbezüglich für die Therapie mit Hormonpräparaten aus. Bezüglich der Hormontherapie - ob Estrogene oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen - kann mittlerweile ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Brustkrebs nicht mehr abgestritten werden. Hinsichtlich des erhöhten Risikos für Brustkrebs unter Hormontherapie konnte neben den bereits zitierten Ergebnissen der WHI Studie auch eine Metaanalyse entsprechende Daten liefern. In dieser Untersuchung von GREISER et al. zeigte die Auswertung von 40 Studien zunächst, dass das Brustkrebsrisiko unter allen Arten der Hormontherapie erhöht ist, vor allem aber für die Kombinationstherapie Estrogen-Progestin (GREISER et al. 2005).

Alter der Patientin, Dosis und Behandlungsdauer sind Risikofaktoren, deren Grenzen bislang jedoch nicht klar festgelegt werden konnten. Bestätigt werden konnte inzwischen auch der Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinom und Hormonersatztherapie in einer nachträglichen Auswertung der englischen Million Women Study (BERAL et al. 2007). Ähnliche Resultate brachte eine Metaanalyse von 42 Studien (n = 12.238) zur Erfassung des Einflusses unterschiedlicher Hormontherapien auf die Inzidenz von Ovarialkarzinomen. Dabei zeigte sich ein 1,28-fach erhöhtes Risiko für Estrogentherapie und ein 1,11-fach erhöhtes Risiko für Estrogen-Gestagen-Kombinationen. Interessanterweise war für beide Therapieoptionen das Erkrankungsrisiko in europäischen Studien höher als in nordamerikanischen (GREISER et al. 2007).

Die wenigen möglicherweise therapiebedingten unerwünschten Ereignisse der Kneippschen Anwendungen treten in ihrer Bedeutung also deutlich hinter möglichen Risiken anderer Behandlungsverfahren zurück.

5.1.7 Temperaturempfindung

Bei Beginn und zum Abschluss der Studie wurde ein Fragebogen zur Empfindung und Umgang mit Umgebungstemperatur und Körpertemperatur erhoben. Ziel war es, mögliche Veränderungen der Temperaturempfindung mit Hilfe von 8 Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten waren, zu erfassen. Im Hintergrund stand die Vermutung, dass es zu Veränderungen der Temperaturregulation als Folge einer Adaptation an serielle Kaltwasserreize kommen könnte. Dieser Fragebogen ist im Rahmen einer anderen Studie zur Erfassung des Konstitutionstyps entwickelt worden. Als Verlaufparameter fand er bislang keine Verwendung (HOFFMANN et al. 2002).

Die zwei Fragen, die auf Wärmeempfindlichkeit/Schwitzen abzielen, wurden am Ende der Studie im Gegensatz zur Baseline-Abfrage überwiegend verneint im Sinne einer abnehmenden Wärmeempfindlichkeit. Die anderen Fragen zur Kälteempfindlichkeit wurden bei Studienabschluss überwiegend ebenfalls verneint als Ausdruck einer nachlassenden Kälteempfindlichkeit. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen Effekt der Adaptation durch die seriellen Kaltwasseranwendungen in Richtung einer Normalisierung des Wärmehaushaltes mit geringerer Neigung zu den Extremen Schwitzen/Frieren.

5.2 Limitationen

5.2.1 Mögliche Einflüsse auf Studienverlauf und erhobene Parameter

Effekte während der Wartezeiten

Als problematisch erwies sich die deutliche Verringerung der Symptomscores in der 6-wöchigen Wartezeit der WG. Unter der Annahme, dass es bei einer längeren, dem Interventionszeitraum parallelen Wartezeit von 12 Wochen zu einer Nivellierung der Symptomverringerung gekommen wäre, hätte es womöglich auch eine signifikante Gruppendifferenz gegeben. Wahrscheinlich wären allerdings auch mehr Drop outs aufgetreten.

Das Modell einer WG als Kontrollgruppe fand bislang in einigen Kneippstudien Anwendung, allerdings nie in einer Untersuchung zu menopausalen Beschwerden. Bei den von MICHALSEN (2003) untersuchten herzkranken Patienten kam es, womöglich auf Grund der Schwere der Erkrankungen, zu weniger ausgeprägten Veränderungen in der Wartezeit; zum Teil wurden auch objektivere Parameter zum Nachweis von Therapieeffekten genutzt.

Es gibt unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten für unspezifische Effekte während der Wartezeit. So wäre es denkbar, dass die Patientinnen ihre Beschwerden im Aufnahmegespräch stärker empfunden oder gar aggraviert haben, um in die Studie aufgenommen zu werden. Vielleicht hatten schon die Tatsache der Aufnahme in die Studie oder das ausführliche Aufnahmegespräch und die durch Fragebögen und Tagebuch geförderte Selbstreflektion symptomlindernde Effekte. Diese Hypothese könnte auch die Symptominderung in der SBG während der kurzen Zeit zwischen Studieneinschluss und Beginn der Hydrotherapie (Visite 0) erklären. Durch diese zusätzliche Erhebung der

MRS II vor Beginn der Hydrotherapie wurde möglicherweise ein Teil der symptomlin-
dernden unspezifischen Effekte auf die Beschwerden in der SBG herausgerechnet, wo-
hingegen sie in der WG in vollem Umfang in das Ergebnis der Gruppendifferenz eingingen.

Subjektivität der Beschwerden

Ausgeprägte Placeboeffekte in vielen Therapiestudien sprechen dafür, dass die subjek-
tiv sehr unterschiedlich wahrgenommenen menopausalen Beschwerden suggestiv sehr
beeinflussbar sind. Die Menopause Rating Scale II ist dazu eine von der Patientin selbst
auszufüllende subjektive Skala zur Bemessung der Beschwerdeintensität – so gesehen
ein ebenfalls labiler Parameter.

Menopausale Beschwerden an sich sind zum Teil durch phasenhaftes Auftreten und
„regression to the mean“ Effekte gekennzeichnet. Gerade in der Perimenopause (ca. 30
% der Studienteilnehmerinnen) kommt es unter anderem zu teilweise monatelangen,
symptomfreien oder -armen Phasen. Als Einschlusskriterium waren nicht näher spezifi-
zierte, über mindestens 6 Monate persistierende menopausale Beschwerden und
gleichzeitig ein Symptomscore ≥ 10 gefordert. Im Aufnahmegespräch wurden die Pati-
entinnen zwar auch nach periodisch auftretenden Symptomen befragt und ggf. nicht in
die Studie aufgenommen, dieser Aspekt war jedoch kein explizites Ausschlusskriterium.
Des Weiteren treten einzelne menopausale Beschwerden in Abhängigkeit vom Meno-
pausestatus auf. Hitzewallungen sind häufig nur in der Perimenopause und den ersten
Jahren nach der Menopause zu beobachten. Estrogenmangel bedingte Veränderungen
an z. B. Haut und Schleimhäuten treten oft deutlich nach der Menopause auf und per-
sistieren. Möglicherweise spielte diese Beschwerdedynamik mit relativ häufigen Spon-
tanremissionen in allen Studien zum Thema eine Rolle. Eine Berücksichtigung fand sie,
gerade in Anwendungsbeobachtungen, leider nicht.

Drop out Rate

Aus Studien mit Phytoestrogenen sind Drop out Raten von ca. 15 % bekannt (KREBS 2003). Unsere relativ hohe Drop out Rate von 25 % ist anscheinend vor allem durch die WG bedingt: 8 von 10 Patientinnen brachen die Studie vor Beginn der Anwendungen ab. Bei 7 der Patientinnen standen terminliche Gründe, bei 2 Patientinnen kombiniert mit Skepsis gegenüber der Kaltwasseranwendung, im Vordergrund. Die auffällige Häufung der terminlichen Gründe bei den Drop outs während der Wartezeit deutet auf eine nur mäßige Akzeptanz der Wartezeit hin.

Kneippsche Kaltwasseranwendungen

Die Scheu vor kaltem Wasser hielt bereits bei der Rekrutierung von vornherein Patientinnen ab, sich für die Studie zu Verfügung zu stellen. Hier stellte die Art der Intervention sicherlich einen Selektionsbias dar.

2 Teilnehmerinnen der WG entwickelten in der Wartezeit eine Abneigung gegen kaltes Wasser, weitere Patientinnen der SBG brachen aus diesem Grund nach ca. 3 Wochen die Anwendungen ab. Möglicherweise spielten für die Toleranz gegenüber dem kalten Wasser auch hier wieder klimatische Einflüsse eine Rolle, die genannten Drop outs erfolgten im Herbst bzw. Winter.

Durch die Art der Therapie schafft man gerade bei von der Medikamenteneinnahme abweichenden Maßnahmen möglicherweise einen Bias, insofern die Patientinnen, die sich rekrutieren lassen, nicht neutral, sondern positiv gegenüber der Behandlungsmethode eingestellt sind. Gesundheitsfördernde Aspekte, mit denen die Kneipptherapie häufig zu Recht belegt wird, spielen für die Erwartungshaltung der Patientin eventuell eine Rolle und könnten sich unter anderem auf Symptomausprägung, Therapieerfolg und Compliance auswirken. Gerade die hohe Zahl von Patientinnen, die sich zur Fortführung der Anwendungen nach Abschluss der Studie bekannten, könnte bei insgesamt mäßigen Therapieerfolgen auf diese positive Einstellung zur Kneipptherapie zurückzuführen sein.

Denkbar wäre auch, dass das rekrutierte Kollektiv auf Grund der Therapiemaßnahmen besondere Eigenschaften aufwies, beispielsweise besonders sportlich war. Im Vergleich zum Patientinnenkollektiv der Studie zur Wirksamkeit einer Trinkkur auf menopausale Beschwerden konnte sich diese Vermutung jedoch nicht bestätigen: In diesem Kollektiv waren 61 % sportlich tätig und 42 % gingen Entspannungsverfahren nach. In unserer

Studie waren 56,3 % der Studienteilnehmerinnen im ITT-Kollektiv sportlich aktiv, 26,3 % nutzten Entspannungsverfahren.

Unvollständige Auswertung

Der detaillierte Symptomfragebogen Menopause und zwei Abfragen im Tagebuch zur Beurteilung der Sofortwirkung auf Herzrasen und Hitzewallungen wurden nicht immer vollständig ausgefüllt, so dass die Auswertung erschwert war.

Die Tagebuchabfragen für die Immediateffekte der Anwendungen auf Hitzewallung bzw. Herzrasen wurden letztlich so uneinheitlich ausgefüllt, dass von einer Auswertung abgesehen wurde.

Verblindung

Ein Plazebovergleich war ebenso wie eine Verblindung auf Grund der Art der Anwendung nicht möglich. Diskutiert wurde im Vorfeld die Anwendung von thermoneutralem Wasser statt kaltem Wasser. Diese Möglichkeit wurde jedoch verworfen, da auch die Anwendung von lauwarmem Wasser möglicherweise unspezifische Therapieeffekte zeigen könnte. Das Modell einer WG als Kontrollgruppe fand bislang in einigen Kneippstudien Anwendung, allerdings nie in einer Untersuchung zu menopausalen Beschwerden.

Ein Bias in der Konstruktion WG/SBG durch die Erwartungshaltung bzw. Frustration der Patientin angesichts der Randomisierung in die eine oder andere Gruppe ist wahrscheinlich eher zu erwarten, als in einer Plazebo-kontrollierten Studie.

Fallzahl

Angesichts der erheblich streuenden Ausgangswerte der MRS II Scores wäre eine höhere Fallzahl wünschenswert gewesen. Womöglich wäre es dann auch zu signifikanten Ergebnissen gekommen. Da es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelte, konnte die Fallzahlab-schätzung nur eingeschränkt vorgenommen werden.

5.3 Perspektiven

Verschiedene allgemeine Faktoren beeinflussen das Wohlbefinden in den Wechseljahren und die Ausprägung der menopausalen Symptome. So sind neben einem starken Selbstvertrauen als emotionaler Stabilisator auch die Selbstbestätigung und -verwirklichung in Beruf und Partnerschaft/Familie wichtig. Eine gesunde und aktive Le-

bensführung durch bewusste Ernährung, ausreichend Schlaf und Ruhe sowie Sport oder zumindest regelmäßige Bewegung zeigen einen günstigen Einfluss auf das Erleben der Wechseljahre (SCHULTZ-ZEHDEN 2005). Diese Faktoren sind natürlich in jeder Phase des Lebens wichtig und entscheidend, kommen aber durch ein gesteigertes gesundheitsbewusstes Verhalten auf Grund zunehmender Erkrankungen älter werdender Frauen vermehrt zum Tragen. An dieser Stelle könnte gerade die Kneippsche Hydrotherapie als Stress reduzierende, entspannende Methode neben der Behandlung menopausaler Beschwerden auch in der Primär- und Sekundärprävention von Erkrankungen, z. B. des Herzkreislaufsystems eine Rolle spielen (gerade das war ja ein Anspruch der Hormontherapie, bis das Gegenteil gezeigt werden konnte).

Anhand unserer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass Kneippsche Hydrotherapie als gut akzeptiertes, leicht zu erlernendes und kostengünstiges traditionelles Heilverfahren menopausale Beschwerden, Stimmung, Schlaf und Durchblutung positiv beeinflussen kann. Im Sinne eines komplexen Kneippschen Therapiekonzeptes für Frauen mit menopausalen Beschwerden wäre es jedoch sinnvoll, die Hydrotherapie um ordnungstherapeutische Maßnahmen, wie Zeit- und Stressmanagement, regelmäßige Entspannungsverfahren, Bewegungstherapie, symptomatische Phytotherapie und ausgewogene Ernährung, zu ergänzen. Eine umfassende Kneipptherapie könnte im Einzelfall die Dimension einer zugleich präventiven und therapeutischen Lifestyle Modifikation annehmen. In diversen Studienabschlussgesprächen wurde der Wunsch nach solch einer erweiterten Behandlung, durchaus auch im Sinne von Prävention, seitens der Studienteilnehmerinnen formuliert.

Zur Betreuung der Patientinnen bräuchte es dabei neben ärztlichem Personal die Möglichkeit der Patientinnenschulung zum Erlernen und Erproben verschiedenster hydrotherapeutischer Anwendungen, ein Angebot für Bewegungstherapie und Entspannungsverfahren sowie die Möglichkeit zur Ernährungsberatung. Ebenso sollte es ein Angebot zur psychosozialen Beratung geben. Denkbar wäre solch eine „Kneippambulanz“ angegliedert an eine stationäre Einrichtung oder als ambulantes Zentrum in Zusammenarbeit mit dem Kneippbund oder den örtlichen Kneippvereinen.

Wollte man die Effekte und Wirkweise der Kneippschen Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden genauer untersuchen, so sollten Studien mit größeren Fallzahlen, einem längeren Behandlungs- und Vergleichszeitraum und einer Follow up Befragung

erfolgen. Eine weitere kontinuierliche Abnahme der menopausalen Beschwerden über den Zeitraum von drei Monaten hinaus scheint nicht unwahrscheinlich.

Um Schwankungen zwischen Baseline und Schulungszeitpunkt zu reduzieren, wäre wo möglich eine längere Run In Phase günstig, aus der die Beschwerdeintensität gemittelt wird. Auch sollten unspezifische Effekte durch den Studieneinschluss im Studiendesign stärker und gleichermaßen für beide Therapiegruppen berücksichtigt werden.

Wünschenswert wäre auch die gesonderte Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Parameter Schlafstörungen und Hitzewallungen hatten sich in unserer Untersuchung am stärksten verändert und waren als Einzelsymptome im 6-wöchigen Vergleichsintervall gegenüber der WG signifikant überlegen. Bei einer weiteren Untersuchung sollte eine objektivierende Überprüfung des Schlafverhaltens, z. B. mit Hilfe eines Schlaftagebuches, erfolgen. Hitzewallungen sollten als Symptom spezifiziertes Einschlusskriterium sein und mit einem gesonderten Fragebogen zu Frequenz und Intensität überprüft werden.

Fazit

Die gute Praktikabilität, Wirksamkeit und Compliance sowie die außerordentlich hohe Motivation der Patientinnen die Anwendungen auch nach Beendigung der Studie fortzuführen, zeigen, dass Hydrotherapie zumindest eine Behandlungsalternative darstellen kann, wenn andere (medikamentöse) Therapien trotz Wirkungsnachweis wegen der unterschiedlichsten Bedenken von Patientinnen abgelehnt werden oder Kontraindikationen bestehen.

Die Therapieeffekte einer Kneippschen Hydrotherapie waren in dieser Pilotstudie als Trend darstellbar und bezogen sich hauptsächlich auf die Symptome Hitzewallungen und Schlafstörungen. Deutlichere Ergebnisse hätte es wahrscheinlich bei einer höheren Fallzahl gegeben. Die Effektstärke war wegen der Komplexität unserer Studie und der unklaren Datenlage für Phytotherapeutika und anderen komplementärmedizinischen Verfahren insgesamt schwierig einzuordnen. Einschränkend muss man einräumen, dass die Ergebnisse dieser Studie vorsichtig zu verallgemeinern sind, da es sich bei dem PP-Kollektiv womöglich um eher aktive und dem Therapieverfahren gegenüber grundsätzlich positiv eingestellte Frauen handelte.

Bei guter Praktikabilität, Akzeptanz und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der korrekten Anwendungsmodalitäten, stellt die Kneippsche Hydrotherapie ein Verfahren dar, das zur Linderung der menopausalen Beschwerden beitragen kann.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser randomisierten, kontrollierten, klinischen Pilotstudie im Warteguppendedesign war es, erstmals die Veränderung menopausaler Beschwerden von 60 Patientinnen im Verlauf einer 12-wöchigen Selbstbehandlung mit zuvor erlernten Teilkörper-Kaltwasseranwendungen (Gesichtsguss, Armguss, Knieguss, Fußbad, Oberkörperwaschung, Unterkörperwaschung) nach Kneipp zu untersuchen.

Die menopausalen Beschwerden wurden anhand der Menopause Rating Scale II, einem validierten Fragebogen aus 11 Items, zu den Zeitpunkten Einschluss, vor der Hydrotherapieschulung sowie nach 3, 6 und 12 Wochen Hydrotherapie, untersucht. Des Weiteren wurden Praktikabilität, Verträglichkeit und die subjektive Wirksamkeit der Anwendungen ermittelt. Um die Art und Häufigkeit der durchgeführten Anwendungen zu dokumentieren, füllten die Patientinnen ein Tagebuch aus. Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse und deren möglicher Zusammenhang mit den Kneippischen Anwendungen erfasst.

Aufnahmekriterium war unter anderem ein Mindestscore von 10 Punkten auf der Menopause Rating Scale II, die Beschwerden mussten seit mindestens 6 Monaten vorliegen. Hormontherapie war ab 3 Monaten vor Studienbeginn nicht mehr erlaubt, alle anderen Therapieverfahren zur Linderung der menopausalen Beschwerden mussten mindestens 3 Monate vor Studienbeginn begonnen worden sein und während der Studie unverändert fortgesetzt werden.

Die Patientinnen wurden nach Einschluss in die Studie in eine Sofortbehandlungsgruppe und eine Wartegruppe als Kontrollgruppe randomisiert. Letztere begann nach einer Wartezeit von 6 Wochen mit der Hydrotherapie. Alle Patientinnen wurden unmittelbar vor Beginn der Anwendungen durch eine qualifizierte Bademeisterin in einem Kurs so geschult, dass sie die Anwendungen selbständig zu Hause durchführen konnten. Die Gesamtdauer der Kneippanwendungen betrug in beiden Gruppen 12 Wochen.

Ergebnisse: 60 Patientinnen (Alter $54,6 \pm 4,6$; Body Mass Index $24,0 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$; 72 % postmenopausal) beendeten die Pilotstudie nach Protokoll. Zum Zeitpunkt Baseline unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der MRS II Werte nicht signifikant voneinander (ITT: Sofortbehandlungsgruppe: $20,7 \pm 5,9$, Wartegruppe: $21,4 \pm 5,5$; PP: Sofortbehandlungsgruppe $20,8 \pm 6,1$, Wartegruppe: $21,1 \pm 5,6$).

Innerhalb der ersten 6 Wochen verringerten sich in beiden Gruppen die Gesamtscores der MRS II deutlich, Sofortbehandlungsgruppe versus Wartegruppe unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Sofortbehandlungsgruppe V2-V0 = $-6,1 \pm 6,6$ vs. Wartegruppe V0-Baseline = $-4,0 \pm 3,0$; Mann-Whitney-U-Test $p = 0,328$). Wegen stark streuenden Ausgangswerten erfolgte eine Testung der relativen Differenzen, bei der die Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p = 0,052$). In der Subgruppenanalyse der MRS II nach 6 Wochen fanden sich die größten Scoreminderungen für die somatische Subskala. Dabei zeigte sich durch eine Auswertung der Einzelfragen, dass sich maßgeblich Hitzewallungen und Schlafstörungen verringert hatten. Eine Signifikanz für die Gruppenunterschiede wurde knapp verfehlt (Sofortbehandlungsgruppe V2-V0 = $-2,4 \pm 2,1$ vs. Wartegruppe V0-Baseline = $-1,4 \pm 1,8$; Mann-Whitney-U-Test $p = 0,051$). Nach 12 Wochen Intervention zeigten beide Gruppen im Vergleich zur Beschwerdeabfrage unmittelbar vor Beginn der Hydrotherapie (Visite 0) eine kontinuierliche und hochsignifikante Symptomreduktion anhand der MRS II Gesamtscores um ca. 40 %, wobei die stärksten Effekte innerhalb der ersten 6 Wochen Behandlungszeit zu verzeichnen waren (Sofortbehandlungsgruppe V3-V0 = $-7,6 \pm 6,2$; Wartegruppe V3-V0 = $-7,2 \pm 4,6$; Gesamt V3-V0 = $7,4 \pm 5,5$; Wilcoxon-Test $p < 0,01$). Die Patientinnenurteile zur Praktikabilität der Anwendungen fielen überwiegend positiv aus. Vor allem die Teilgüsse wurden von nahezu 80 % als „gut“ oder „sehr gut“ praktikabel eingestuft. Eine hohe Akzeptanz der Anwendungen wurde insofern deutlich, als dass am Ende der Studie nahezu alle Studienteilnehmerinnen die Anwendungen fortsetzen wollten. Die Verträglichkeit der Anwendungen war insgesamt gut. In möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit den Anwendungen wurden insgesamt 16 von 76 Ereignissen gesehen, darunter Erkältungen (6), Dysurien (3), Gelenkbeschwerden (2), Herzkreislaufbeschwerden (2), Gesichtsakne (1) und das Auftreten der Menstruation (2).

Schlussfolgerung: Diese randomisierte, kontrollierte, klinische Pilotstudie liefert erste Hinweise auf eine mögliche Symptomlinderung von menopausalen Beschwerden durch eine ambulante Kneippsche Hydrotherapie, eine Signifikanz wurde jedoch verfehlt. Die ambulante Kneippsche Hydrotherapie ist nach entsprechender Schulung gut durchführbar bei gleichzeitig hoher Akzeptanz. Dabei werden von den Patientinnen Arm-, Gesichts- und Kniegüsse besser beurteilt als Fußbad, Ober- und Unterkörperwaschung. Weitere Studien sollten diese Aspekte zusammen mit einer Klärung der Nachhaltigkeit therapeutischer Effekte berücksichtigen.

Literaturverzeichnis

Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft. Leitlinie Hormontherapie im Klimakterium. 2003

AVIS NE, ORY M, MATTHEWS KA, SCHOCKEN M, BROMBERGER J, COLVIN A. Health-related quality of life in a multiethnic sample of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Med Care* 2003;41(11):1262-76.

BARRAND MA, DAUNCEY MJ, INGRAM DL. Changes in plasma noradrenaline and adrenaline associated with central and peripheral thermal stimuli in the pig. *J Physiol* 1981;316:139-52.

BARTH A. Phytoöstrogene - Pflanzenhormone mit Vorsicht genießen. *UGB-Forum* 2004;3:114-17.

BEER A-M. Gynäkologische Erkrankungen und Geburtshilfe, Klimakterische Beschwerden. In: BEER A-M, eds. *Stationäre Naturheilkunde*. 1st ed. München, Germany: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005:291-293.

BERAL V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.

BERAL V; Million Women Study Collaborators, BULL D, GRENN J, REEVES G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-10.

BERGEMANN R, BRANDT S, MAXION-BERGEMANN S. Kneippsche Hydrotherapie der chronisch Venösen Insuffizienz (CVI). *Zschr Ganzheitsmedizin, Sonderdruck aus Schweiz* 1996;8(1):11-17.

BORELLI F, EDZART E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:235-41.

BRAENDLE W. Endokrinologie des Klimakteriums und der Postmenopause. In: *Das Klimakterium*. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005:1-2.

BRAENDLE W. Symptomatik des Estrogenmangels. In: *Das Klimakterium*. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005:39-41.

BREITHAUPT H, DEMUTH FB. Hydro- und Thermotheapie, Physiologische Grundlagen der Kalt- und Warmanwendungen. In: HILDEBRANDT G, eds. *Physikalische Medizin Band 1*

Physiologische Grundlagen, Thermo- und Hydrotherapie, Balneologie und medizinische Klimatologie. Stuttgart, Germany: Hippokrates Verlag, GmbH, 1990:81-85.

BRENKE R, PLEW H, WARNKE C-K. Auswirkungen einer Serie von Kaltwasserbädern auf die vegetative Herznervensteuerung des Menschen. *Z Physiother* 1982;34:177-180.

BROCK FE. Handbuch der Naturheilkundlichen Medizin, II-1.4 Hydrotherapie. Landsberg, Germany: ecomed Verlag, 1999:1-22.

BROMBERGER JT, MEYER PM, KRAVITZ HM et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91(9):1435-42.

BRÜCK K. Physiologische Grundlagen der Kälteabwehrreaktion des Menschen. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1988;17.

BRÜGGEMANN W. Kneipp-Therapie. Ein bewährtes Naturheilverfahren. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Verlag, 1986:385-387.

BUCKSCH J, DEITERMANN B, KOLIP P. Abschlussbericht Hormontherapie in den Wechseljahren - Analyse der Webseiten von Gynäkologinnen und Gynäkologen zum Thema Wechseljahre/Hormontherapie. *Gesundheit und Gesellschaft* 2003;612:34-36.

CALVARESI E, BRYAN J. Symptom experience in Australian men and women in midlife. *Maturitas* 2003;44(3):225-36.

CARROLL DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician* 2006;73(3):457-64.

CASPER RF, YEN SS, WILKES MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteninizing hormone secretion. *Science* 1979;205(4408):823-5.

CHARKOUDIAN N, STEPHENS DP, PIRKLE KC, KOSIBA WA, JOHNSON JM. Influence of female reproductive hormones on local thermal control of skin blood flow. *J Appl Physiol* 1999;87(5):1719-23.

COON JT, PITTLER MH, ERNST E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2007;14(2-3):153-9.

Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie DVO. Evidenzbasierte Konsensusleitlinie zu Osteoporose. Langfassung 2006. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag GmbH, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2006.

DEAN JB, BOULANT JA. In vitro localization of thermosensitive neurons in the rat diencephalon. *Am J Physiol* 1989;257(1 Pt 2):R57-64.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Konsensus. 2004.

DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln SKLM. Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetische Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke. Endfassung 10. November 2006.

DOTZER F. Kuren normalisieren Stresshormone - Ausschüttung von Adrenalin, Kortisol und Releasinghormonen wieder im physiologischen Rhythmus. Delegiertenversammlung und Kongress der Internationalen Vereinigung für Balneologie und Klimatologie. Garmisch-Partenkirchen, Germany: 1984.

DUDECK K, UEHLEKE B, ORTIZ M: Symptome und allgemeine Therapieverfahren aus naturheilkundlicher Sicht - Die naturheilkundliche Betrachtung der Wechseljahre und Behandlung des klimakterischen Syndroms. In: BÜHRING M, KEMPER FH, eds. Naturheilverfahren und unkonventionelle Medizinische Richtungen. Loseblattsystem. Springer Verlag, Stand Januar 2005:2-13.

ERNST E, SARADETH T, RESCH KL. A single blind randomized, controlled trial of hydrotherapy for varicose veins. *Vasa* 1991;20(2):147-52.

FARAG NH, BARDWELL WA, NELESEN RA, DIMSDALE JE, MILLS PJ. Autonomic responses to psychological stress: the influence of menopausal status. *Ann Behav Med* 2003;26(2):134-8.

FREEDMAN RR, BLACKER CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77(3):487-90.

FREEDMAN RR, SUBRAMANIAN M. Effects of symptomatic status and the menstrual cycle on hot flash-related thermoregulatory parameters. *Menopause* 2005;12(2):156-9.

FREEDMAN RR, WOODWARD S et al. Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal flashes. *Menopause* 1995;2:211-18.

FREEDMAN RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23(2):117-25.

FREI-KLEINER S, SCHAFFNER W, RAHLFS VW, BODMER Ch, BIRKHÄUSER M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005;51(4):397-404.

GERHARD I. *Komplementärmedizin in der Frauenheilkunde*. 1st ed. Berlin, Germany: Logos Verlag Berlin, 2002:46.

GOLENHOFEN K. Primäre Kältewirkungen und Thermoregulation. *Z Phys Med* 1970;1:6-21.

GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V et al.; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.

GREISER CM, GREISER EM, DÖREN M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):453-63.

GREISER CM, GREISER EM, DÖREN M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):561-573.

GRÖTSCH R. *Mikrozirkulation der Haut bei Kältereizen – Untersuchungen mit Hilfe der Laser-Doppler-Flussmessung*. Inauguraldissertation an der Medizinischen Fakultät, der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie, 1991.

HAUSER GA, SCHNEIDER HPG, ROSEMEIER PJ, POTTHOFF P. Die Selbstbeurteilungsskala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II). *J Menopause* 1999;4:13-17.

HENTSCHEL HD, UEHLEKE B. Möglichkeiten der Naturheilverfahren bei Herzinsuffizienz. *Herz* 1999;24(5):406-9.

HILDEBRANDT G, FRANK D. Der subjektive Verlauf der aktivierenden Kneipp-Kurbehandlung und seine Abhängigkeit vom biologischen Jahresrhythmus. *Z Phys Med* 1974;3:177-94.

HILDEBRANDT G, GUTENBRUNNER C. Über adaptive Normalisierung. Forsch Komplementärmed 1996;3:236-243.

HOCHSTRASSER B. Psychische Veränderungen in den Wechseljahren. J Menopause 2003;10(2):17-21.

HOFFMANN C, ROSENBERGER A, TRÖGER W et al. Validation of Questionnaires from Several Medical Fields regarding the Constitution of Patients. Forsch Komplementärmed 2002;9:37-44.

HULLEY S, GRADY D, BUSH T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280(7):605-13.

HUTTUNEN P, RINTAMÄKI H, HIRVONEN J. Effect of regular winter swimming on the activity of the sympathoadrenal system before and after a single cold water immersion. Int J Circumpolar Health 2001;60(3):400-6.

IVARSSON T, SPETZ AC, HAMMAR M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. Maturitas 1998;29(2):139-46.

JAMES GD, SIEVERT LL, FLANAGAN E. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to hot flash experience among women of menopausal age. Ann Hum Biol 2004;31(1):49-58.

KNEIPP S. Meine Wasserkur. FEY C, eds. München, Germany: Michael Beckstein Verlag München, 1939:314-15.

KREBS EE, ENSRUD KE, MACDONALD R, WILT TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol 2004;104(4):824-36.

KRONENBERG F, FUGH-BERMAN A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;137(10):805-13.

KUHL H. Neue Erkenntnisse durch die WHI- Studie?. J Menopause 2003;10(2):5-6.

KUHL H. Substitution mit Östrogenen und Gestagenen. 11. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“. Dt Ärzteblatt 1994;91:B571.

KUROSHIMA A, HABARA Y, UEHARA A, MURAZUMI K, YAHATA T, OHNO T. Cross adaptation between stress and cold in rats. *Pflugers Arch* 1984;402(4):402-8.

LETHABY AE, BROWN J, MARJORIBANKS J, KRONENBERG F, ROBERTS H, EDEN J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17;(4):CD001395.

LOW DOG T, POWELL KL, WEISMAN SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause* 2003;10(4):299-313.

MACLENNAN AH, BROADBENT JL, LESTER S, MOORE V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progesteron therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002978.

MAY W. Umstimmung bedeutet Wandlung in Umstimmungstherapie. MAY W, eds. Stuttgart, Germany: Hippokrates Verlag GmbH, 1993:1-3.

MCMILLAN TL, MARK S. Complementary and alternative medicine and physical activity for menopausal symptoms. *J Am Med Womens Assoc* 2004;59(4):270-7.

MELBY MK, LOCK M, KAUFERT P. Culture and symptom reporting at menopause. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):495-512.

MESSINA M, MCCASKILL-STEVENS W, LAMPE JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings, *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1275-84.

MICHALSEN A, LÜDTKE R, BÜHRING M, SPAHN G, LANGHORST J, DOBOS GJ. Thermal hydrotherapie improves quality of life and hemodynamic function in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003;146(4):728-33.

MUECK A, KUHL H, BRAENDLE W. Stellungnahme der Deutschen Menopausegesellschaft zu den geplanten Änderungen in den Fachinformationen der Präparate zur Hormonsubstitution. Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., 2004.

MÜLLER-LIMROTH W. Neurophysiologische Grundlagen der Kneipptherapie. In: BRÜGGEMANN W, eds. *Kneipptherapie*. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Verlag, 1986:8-24.

NEDROW A, MILLER J, WALKER M, NYGREN P, HUFFMANN LH, NELSON HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms.: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(14):1453-1465.

NELSON HD, HANEY E, HUMPHREY L et al. Management of menopause related symptoms, Summary. Evidence Report/Technology Assessment No. 120. AHRQ Publication No. 05-E016-1. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005:11-34.

NELSON HD, VESCO KK, HANEY E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006;295(17):2057-71.

National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Office of Research on Women's Health and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. International Position Paper on Women's Health and Menopause: a comprehensive approach. NIH Publication No. 02-3284. 2002:48-52.

OHAYON MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. Arch Intern Med 2006;166(12):1262-8.

REIMANN HJ, MEYER HJ, SCHMAL A et al. Adaptation und Kreuzadaptation an Kälte und Restraint zur Vermeidung von Streßulkusbildung bei der weiblichen Ratte. Z Phys Med 1977;1:22-23.

ROBINSON D, CARDOZO LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. Urology 2003;62(4 Suppl 1):45-51.

ROKOSCH A. Einflussnahme einer ambulanten seriellen Hydrotherapie auf Kreislauf- und metabolische Parameter und Lebensqualität bei Patienten mit essentieller Hypertonie im Stadium I und II nach WHO. Inauguraldissertation, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2004.

SHELLSCHMIDT CH, STANGE R, BECKMANN G et al. Eine Pilotstudie zu den Möglichkeiten ambulanter Hydrotherapie bei Herz-Kreislauf-Patienten. Forschungsprojekte am Klinikum Steglitz. Wissenschaftswoche 1990:165-167.

SCHNEIDER HP. The quality of life in the post-menopausal woman. Clin Obstet Gynecol 2002;3:395-409.

SCHNEIDER HP, HEINEMANN LA, ROSEMEIER HP, POTTHOFF P, BEHRE HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. Climacteric 2000;3(1):59-64.

SCHNIZER W, GEHRKE A, DREXEL H, PRATZEL H. Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie und Bäderheilkunde. In: BRÜGGEMANN W, eds. Kneipptherapie. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Verlag, 1986:62-69.

SCHULTZ-ZEHDEN B. Die naturheilkundliche Betrachtung der Wechseljahre und Behandlung des klimakterischen Syndroms - Medizinpsychologische Aspekte. In: Springer lose Blattsammlung Naturheilkunde, Januar 2005:29-31.

SCHWARZ S, VÖLZKE H, ALTE D et al. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in pomerania (SHIP). *Menopause* 2007;14(1):123-34.

SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.

SOMMER B, AVIS N, MEYER P et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med* 1999;61(6):868-75.

STARK A, MADAR Z. Phytoestrogens: a review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(5):561-72.

SWARTZMAN LC, EDELBERG R, KEMMANN E. Impact of stress on objectively recorded menopausal hot flashes and on flush report bias. *Health Psychol* 1990;9(5):529-45.

TEVELDE ER. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994;343:654.

THEWS G, VAUPEL P. Organdurchblutung und Durchblutungsregulation. In: *Vegetative Physiologie*. Berlin, Germany: Springer Verlag, 2001:184-86.

THEWS G, VAUPEL P. Glieder und Funktionen des Temperaturregelkreises. In: *Vegetative Physiologie*. Berlin, Germany: Springer Verlag, 2001:314-16.

THEWS G, VAUPEL P. Hormonale Regulationen. In: *Vegetative Physiologie*. Berlin, Germany: Springer Verlag, 2001:487-89.

THIRION L, PIERARD-FRANCHIMONT C, ARRESE JE, QUATRESOOZ P, GASPARD U, PIERARD GE. The skin and menopause. *Rev Med Liege* 2006;61(3):159-62.

THOMSEN M, SCHMIDT M. Hepatotoxizität durch *Cimicifuga racemosa*?. *Z Phytother* 2003;24:11-14.

- TIKUISIS P, JACOBS I, MOROZ D, VALLERAND AL, MARTINEAU L. Comparison of thermoregulatory responses between men and women immersed in cold water. *J Appl Physiol* 2000;89(4):1403-11.
- TROCK BJ, HILARKIVI-CLARKE L, CLARKE R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:459-71.
- UEBELHACK R, BLOHMER JU, GRAUBAUM HJ, BUSCH R, GRUENWALD J, WERNECKE KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):247-55.
- UEHLEKE B. Bad Wörishofen und Sebastian Kneipp vor 100 Jahren. *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen* 1996;14:441-447.
- UEHLEKE B. Zur Nennung des Begriffs *Naturmedizin* bei Daniel Fischer um 1745 als Vorgriff auf die ein Jahrhundert später entwickelte Naturheilkunde. *Sudhoffs Archiv* 1998;82:98-101.
- UEHLEKE B. Phytobalneologie – Über die klinische Wirksamkeit von Kräuterbädern. *Schweiz Z Ganzheitsmedizin* 1999;11(6):367-374 + 2000;12(2):97-101.
- UEHLEKE B. Hydrotherapie – das Rückgrat der Naturheilkunde. (CME zertifiziert von der Ärztekammer Westfalen-Lippe). *Naturomed* 2007;22(3):2-14.
- WALTHER J. Hydrotherapie. In: HILDEBRANDT G, eds. *Physikalische Medizin, Band 1, Physiologische Grundlagen, Thermo- und Hydrotherapie, Balneologie und medizinische Klimatologie*. Stuttgart, Germany: Hippokrates Verlag, 1990:137-139.
- WARREN MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1141-67.
- WESPES E, SCHULMAN CC. Male andropause: myth, reality, and treatment. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 1):93-8.
- WHITEMAN MK, STARPOLI CA, BENEDICT JC, BORGEEST C, FLAWS JA. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(5):459-72.
- WHO Scientific Group on Research on The Menopause, 1996.
- Rossouw JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-

menopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

WUTTKE W, SEIDLOVA-WUTTKE D, GORKOW C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2002;44(Suppl 1):67-77.

YOUNG AJ, MUZA SR, SAWKA MN, GONZALEZ RR, PANDOLF KB. Human thermoregulatory responses to cold air are altered by repeated cold water immersion. *J Appl Physiol* 1986;60(5):1542-8.

ZAHRADNIK HP, WETZKA B, SCHMOOR C et al. Prospektive, offene multizentrische Phase-IV-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tibolon bei postmenopausalen Beschwerden. *J Menopause* 2003;10(1):28-34.

ZAWINELL A, DÖREN M. Tritt auf die Verordnungsbremse. *Gesundheit und Gesellschaft* 2003;12(6):30-33.

Danksagung

Mein Dank richtet sich an alle, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, allen voran meinen wissenschaftlichen Betreuerinnen und Betreuern Frau Professor Dr. Martina Dören, Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard Uehleke und Herrn Dr. Rainer Stange. Für die praktische Realisation der Studie möchte ich mich insbesondere bei Ingrid Pampuch, bei Gudrun Beckmann vom Kneipp-Verein Berlin e.V., bei Sabine Saalfeld und Sabine Täubert bedanken. Ich danke den Mitgliedern des Forschungsbereichs und der Arbeitsgruppe Kneipptherapie der Abteilung Naturheilkunde des Immanuelkrankenhauses Berlin, Herrn PD Dr. Benno Brinkhaus und Jessica Gerber für wertvolle Ratschläge und akribisches Korrekturlesen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen Studienteilnehmerinnen für ihr Engagement.

Mein größter Dank gilt jedoch der Geduld und Unterstützung durch meine Familie, Wolf Ortiz-Müller, Luisa und Laura.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Miriam Ortiz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Pilotstudie zur Evaluation von therapeutischen Effekten einer häuslichen Kneippschen Hydrotherapie auf menopausale Beschwerden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Unterschrift Miriam Ortiz