Aus der Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr. med. Prof. h. c. Christof Sohn

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki)

Feasibility-Studie zum Einsatz von Shiatsu bei klimakterischen Beschwerden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Melahat Kul

aus
Mannheim
2011

Dekan: Prof. Dr. med. Claus R. Bartram
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5
1 Einleitung 6
1.1 Klimakterium 6
1.2 Behandlungsansätze 7
1.2.1 Hormontherapie (HT) 7
1.2.2 Alternative Behandlungsansätze 9
1.3 Shiatsu 12
1.3.1 Risiken und unerwünschte Ereignisse des Shiatsu 15
1.4 Cortisol 16
1.4.1 Biochemie und Physiologie 16
1.4.2 Speichel-Cortisol 17
1.4.4 Einflussfaktoren auf den Cortisolspiegel 18
1.4.5 Vor- und Nachteile der Bestimmung des Cortisols im Speichel 21
1.4.6 Cortisol und Cortison 21
2 Material und Methoden 22
2.1 Studiendesign und Ort der Durchführung 23
2.2 Ein-und Ausschlusskriterien 23
2.2.1 Einschlusskriterien 23
2.2.2 Ausschlusskriterien 23
2.3 Studientherapie 24
2.4 Ziele der Studie 24
2.4.1 Hauptzielkriterium und Nebenzielkriterien 25
2.5 Randomisierung 25
2.6 Studienvisiten und Interventionsphasen 25
2.7 Fragebögen (Erhebungsinstrumente) 28
2.7.1 Menopause Rating Scale II (MRS II) 28
2.7.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) 29
2.7.3 Kimakteriumsskala nach Greene 29
2.8 Prinzip des Radioimmunassays (RIA) 30
2.9 RIA für Cortisol (F) 30
2.10 RIA für Cortison (E) 31
2.11 Entnahme und Lagerung der Speichelproben 32
2.12 Sicherheitsparameter 32
2.13 Begleiterkrankungen und unerwünschte Ereignisse 32
2.14 Begleitmedikation 32
2.15 Statistische Analyse 33
2.15.1 Auswertung der Fragebögen 33
2.15.2 Auswertung der Cortisolwerte 34
2.15.3 Auswertepopulation 35
2.16 Ethische und rechtliche Grundlagen 35
3 Ergebnisse 35
3.1 Rekrutierung der Patientinnen 35
3.2 Patientienfluss und Analysedatensätze 36
3.3 Basisdaten zu Studienbeginn 38

3.3.1 Demographische Daten und Sicherheitsparameter 38
3.3.2 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation 38
3.3.3 Status der klimakterischen Beschwerden 39
3.3.4 Status von Angst und Depressivität 39
3.3.5 Status des Cortisol-Spiegels 39
3.4 Analyse des Hauptzielkriteriums 40
3.5 Analyse der Nebenzielkriterien 41
3.5.1 Analyse der Fragebögen 41
3.5.2 Analyse der Glukokortikoide 46
3.5.3 Korrelation zwischen Cortisol und klimakterischen Beschwerden 52
3.6 Änderung der Begleitmedikation nach Studienbeginn 53
3.7 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit 53
3.7.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) 53
3.7.2 Sicherheitsparameter 54
3.8 Machbarkeit einer Shiatsu-Studie 55
3.8.1 Rekrutierung 55
3.8.2 Patientenbindung 55
3.8.3 Akzeptanz 55
3.8.4 Adhärenz und Compliance 56
4 Diskussion 56
4.1 Zielsetzung und Machbarkeit 56
4.2 Materialien und Methodik 57
4.2.1 Fragebögen 57
4.2.2 Glukokortikoide 58
4.2.5 Shiatsu-Sitzungen 60
4.3 Ergebnisse 61
4.3.1 Wirkung von Shiatsu auf klimakterische Beschwerden 61
4.3.2 Wirkung von Shiatsu auf Glukokortikoide 61
4.3.3 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit 64
4.4 Schlussfolgerung 65
5 Zusammenfassung 65
Literaturverzeichnis 68
Tabellenverzeichnis 85
Abbildungsverzeichnis 122
Danksagung 154
Ehrenwörtliche Erklärung 155
Lebenslauf 156

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AUC	Area under the Curve
AUC_N	Normiertes AUC
BBP	Beriglobinboratpuffer
B-Puffer	Boratpuffer
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CBG	**Corticosteroid bindendes Globulin**
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
E	**Cortison**
EGW	Ethylenglykol in Aqua dest.
ESI	Europäisches Shiatsu Institut
E2	Estradiol
F	**Cortisol**
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GLM	**Generalisierte Lineare Modelle**
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-D	Deutsche Adaptation der HADS
HDL	High-density Lipoprotein
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HT	Hormontherapie
ITT-Analyse	Intention to treat Analyse
LBP	Lysozymboratpuffer
LH	Luteinisierendes Hormon
MRS II	Menopause Rating Scale II
NAMS	North American Menopause Society
RIA	Radioimmunoassay
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
UE	unerwünschtes Ereignis
WHI	Women’s Health Initiative

1 Einleitung

1.1 Klimakterium

Das Klimakterium ist ein physiologischer Prozess. Dieser umfasst einen Zeitraum von ca. 10-15 Jahren und ist gekennzeichnet durch das Nachlassen der Ovarfunktionen und durch damit einhergehende hormonelle Veränderungen. Das Klimakterium setzt sich zusammen aus:

1. Prämenopause: Sie beginnt einige Jahre vor der Menopause und geht mit Zyklusstörungen einher.
2. Menopause: Als Menopause wird die letzte Menstruationsblutung bezeichnet. Sie erfolgt bei Frauen in Mitteleuropa durchschnittlich mit 51 Jahren.
3. Perimenopause: Sie umschreibt den Zeitraum ein Jahr vor bis ein Jahr nach der Menopause.
4. Postmenopause: Sie bezeichnet den Lebensabschnitt nach der Menopause.

Das Klimakterium ist häufig mit einem typischen Symptomenkomplex verbunden und etwa Zweidrittel der Frauen leiden unter mäßigen bis starken Beschwerden (Kuhl & Taubert, 1987; Rosemeier & Schultz- Zehden, 1995). Dieser Symptomenkomplex besteht aus somato-vegetativen Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzbeschwerden, Schlafstörungen, Muskel- und Gelenkbeschwerden, aus psychischen Symptomen wie depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und geistige Erschöpfung und aus urogenitalen Symptomen wie Sexualprobleme, Harnwegsbeschwerden und Trockenheit der Scheide. Die am häufigsten angegebenen klimakterischen Beschwerden sind Hitzewallungen und vaginale Trockenheit; aber auch Schlafstörungen, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme und Stimmungsschwankungen werden häufig angegeben (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe - DGGG 2009).

Depression und Angst in der Menopause

Tangen et al. (2008) (N = 94 197) und Polisseni et al. (2009) (N = 93) stellen eine erhöhte Prävalenz von Angst und Depression bei klimakterischen Frauen fest. Eberhardt et al. (2007) hingegen postulieren, dass Depressionen eher als Folge der vasomotorischen Symptome zu sehen sind.

Hormonelle Veränderungen

Im Klimakterium nimmt die Produktion von Progesteron und Östrogen ab. Die Veränderungen beginnen zunächst mit dem Nachlassen der Progesteronproduktion (Fischl, 1998).
Im Rahmen des Regelkreislaufes steigt daraufhin die hypothalamische GnRH-Produktion, wodurch vermehrt FSH und LH aus der Hypophyse freigesetzt werden. Im Klimakterium sind damit FSH und LH erhöht, Östrogen und Progesteron dagegen erniedrigt.

1.2 Behandlungsansätze

1.2.1 Hormontherapie (HT)

Frauen mit klimakterischen Beschwerden erhielten lange Zeit zur Behandlung ihrer Beschwerden eine Hormontherapie (HT).
Die HT bewirkt durch Reduktion vasomotorischer Symptome eine Verbesserung der Lebensqualität und vermindert die Entwicklung einer Osteoporose (Mosekilde et al., 1999; Torgerson et al., 2001)
Es wurden jedoch seit 2002 mehrere Studien veröffentlicht, die zeigten, dass durch die HT ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien und Schlaganfälle, jedoch kein Schutz vor der koronaren Herzkrankheit besteht, wie zuvor noch angenommen wurde (Grady et al., 2002; Women's Health Initiative (WHI), 2002; Lowe 2004, R. Gabriel-Sanchez, 2005). In der Beobachtungsstudie Million Women Study (Beral et al., 2003) zeigt sich zudem eine Erhöhung der Inzidenz und der Mortalität von

Brustkrebs. Nach diesen Erkenntnissen ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung beim Einsatz der HT unbedingt erforderlich. Dabei ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis für jüngere Frauen in der Perimenopause günstiger ist als für ältere Frauen (North American Menopause Society (NAMS) 2010).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG 2009) empfiehlt den Einsatz der HT nur unter Berücksichtigung der Aufklärung über folgende **Risiken**:

- Zerebraler ischämischer Insult
- Venöse Thrombosen und Lungenembolie
- Cholezystitis/Cholangitis, Cholezystolithiasis, Cholezystektomien
- Mammakarzinom
- Endometriumkarzinom (ET)
- Ovarialkarzinom

Kontraindikationen für eine HT sind (American Association of Clinical Endocrinologists - AACE - Leitlinien 2006):

- Zustand nach/ aktueller/suspekter Mammakarzinom Befund
- Bekannte oder suspekte Östrogen-empfindliche maligne Erkrankung
- Vaginale Blutung unklarer Ursache
- Unbehandelte Endometrium-Hyperplasie
- Zustand nach/ aktuelle idiopathische venöse Thromboembolie
- Zustand nach/ aktuelle arterielle Thromboembolie (Angina pectoris, Herzinfarkt)
- Unbehandelter Bluthochdruck
- Aktive Lebererkrankung
- Bekannte Allergie gegen Substanzen in der HT
- Porphyria cutanea tarda

In der deutschsprachigen S3-Leitlinie (Albring et al., 2009) und der Leitlinie der International Menopause Society (IMS) (Pines et al., 2009) wird betont, dass bei einer Entscheidung für oder gegen eine HT eine Risikokommunikation stattfinden muss, bei der die Patientin ausreichend über Nutzen und Risiken und deren

Auftrittswahrscheinlichkeit aufgeklärt wird. Die HT sollte als Teil eines Gesamtbehandlungsplans angewendet und durch Empfehlungen bezüglich des Lebensstils (Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Ernährung und Bewegung) ergänzt werden. Desweiteren sollte die Dosierung der HT so niedrig wie möglich gehalten werden und die Indikation jährlich überprüft werden. Eine Indikation zur Verbesserung der allgemeinen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht gegeben (Albring et al., 2009) Eine vom Robert-Koch-Institut durchgeführte Studie zur Prävalenz der Einnahme der HT in der deutschen Bevölkerung erbrachte folgendes Ergebnis: Während die Prävalenz der Einnahme der HT zwischen 1997 - 1999 noch 16.9 % betrug, nahm sie zwischen 2003-2004 auf 10.1 % ab. Dies zeigt, dass nach Bekanntwerden der Risiken viele Betroffene auf eine HT verzichten oder aber aufgrund vorhandener Kontraindikationen diese nicht erhalten. Daraus resultiert eine Notwendigkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten.

1.2.2 Alternative Behandlungsansätze

1.2.2.1 Pharmakologisch wirksame Therapien

Für Phytotherapeutika (Cimcifuga, Rotklee, Dong quai, Nachtkerzenöl, Ginseng) und Phytoöstrogene (Isoflavone, Soja) ergeben Meta-Analysen und systematische Reviews auf Grund vorhandener Qualitätsmängel der Studien und widersprüchlicher Ergebisse keinen eindeutigen klinisch relevanten Nachweis der Wirksamkeit auf klimakterische Beschwerden (Shams et al., 2010; Huntley et al., 2003; Jacobs et al., 2009 und Cassidy et al., 2006). Selektive Serotonin Re-uptake Hemmer, Selektive Noradrenalin Re-uptake Hemmer, Clonidin und Gabapentin wurden in Studien auf ihre Wirksamkeit bei menopausalen Beschwerden untersucht. Sie haben einen günstigen Einfluss auf klimakterische Symptome, sind aber weniger wirksam als Östrogene (Nelson et al., 2006). Pharmakologische Therapien haben im Vergleich mit nicht-pharmakologischen Verfahren den Nachteil, dass Arzeimittelinteraktionen auftreten können.

1.2.2.2 Nicht-pharmakologische Therapien

Akupunktur, Akupressur, Moxibustion und Yoga sind Beispiele für nicht-pharmakologische Behandlungsansätze bei klimakterischen Beschwerden.

Akupunktur, Moxibustion und Akupressur sind wie Shiatsu Verfahren der chinesischen Medizin und basieren ebenfalls auf der Meridianlehre. Demnach könnten diese Behandlungsformen vergleichbare Wirkungen haben und sollen an dieser Stelle insbesondere in ihrer Wirkung auf Symptome, die auch in der Menopause auftreten können, behandelt werden.

Akupunktur

In der Akupunktur werden mit Hilfe feiner Nadeln, die auf definierte Punkte des Meridian-Systems gesetzt werden, Blockaden des Energieflusses Ki oder Qi aufgehoben. Solche Blockaden entstehen z.B. bei Stress oder beim Vorliegen einer Krankheit. Es gibt unter den zahlreichen Studien zur Akupunktur auch einige, die den möglichen Einfluss der Akupunktur auf menopausale Beschwerden untersucht haben.

Frisk et al. (2008) untersuchten in einer randomisierten, multizentrischen zweiarmigen Studie die Wirkung von Elektro-Akupunktur auf Hitzewallungen an 47 Brustkrebspatientinnen im Vergleich mit der Hormontherapie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Akupunktur alternativ zur Hormontherapie symptomlindernd eingesetzt werden kann. In einer multizentrischen, randomisierten, zweiarmigen Studie untersuchten Borud et al. (2009) die Wirkung von Akupunktur (und von Lebensstiländerung) auf das Symptom Hitzewallungen und sonstige die Lebensqualität beeinflussende menopausale Syptome bei 267 postmenopausalen Frauen. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass Akupunktur sowohl die Häufigkeit als auch die Intensität der Hitzewallungen reduzieren und somatische und vasomotorische Symptome lindern kann.

In mehreren Reviews (Cho et Wang, 2009; Lee et al., 2009; White et al., 2003), in denen randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirkung der Akupunktur auf klimakterische Beschwerden bewertet wurden, kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass ein Bedarf an weiteren gut-kontrollierten Studien besteht.

Moxibustion

Die Moxibustion ist eine Form der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), die durch Verbrennung der Heilpflanze Beifuss (Artemisia princeps) auf bzw. über Akupunkturpunkten mittels Hitze auf das Meridiansystem einwirkt. Park et al. (2009) führten eine dreiarmige, randomisierte, kontrollierte Studie an 51

postmenopausalen Frauen durch, in der sie die Wirkung der Moxibustion auf Hitzewallungen, Lebensqualität und menopausale Symptome untersuchten. Es zeigte sich, dass die Moxibustion sowohl eine Verbesserung der Frequenz als auch der Intensität der Hitzewallungen bewirkt.

Akupressur

Bei der Behandlung mit Akupressur werden bestimmte Druckpunkte auf dem menschlichen Körper, die auch bei Shiatsu Anwendung finden, stimuliert. .

Trotz der Gemeinsamkeiten zwischen Shiatsu und Akupressur sind es keine identischen Therapieformen, da bei Shiatsu neben den Druckpunkten auch das gesamte Meridian-System in die Behandlung miteinbezogen wird.

Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten berücksichtigt Robinson et al. (2006) in ihrem Review Arbeiten, die sowohl Shiatsu als auch Akupressur untersucht hatten, da Studienergebnisse zur Akupressur auch auf mögliche Effekte von Shiatsu hinweisend sein können. Agarwal et al (2005) führten eine randomisierte, einfach-verblindete Studie durch, in der bei 76 prä-operativen Patienten die Wirkung von Akupressur auf die Angst untersucht wurde. Eine Gruppe erhielt am Punkt "Extra 1" Akupressur, während die andere Gruppe eine Behandlung mit Schein-Akupressur an einer ungeeigneten Stelle erhielt. Die Angst sank in der Akupressurgruppe zwar stärker, stieg aber nach einer halben Stunde in beiden Gruppen wieder an.

Chen et al (1999) führten eine randomisierte, dreiarmige, einfach-verblindete Studie durch, in der die Wirkung von Akupressur auf die Schlafqualität bei 246 Altenheimbewohnern untersucht wurde. Eine Gruppe wurde mit Akupressur behandelt, die andere Gruppe erhielt Schein-Akupressur und die dritte Gruppe war die Kontrollgruppe, mit denen lediglich Gespräche geführt wurden. In allen drei Gruppen verbesserte sich die Schlafqualität, mit einer signifikant stärkeren Verbesserung in der Akupressur-Gruppe.

Yang-Kyung et al. (2008) untersuchten in einer nicht-randomisierten Studie mit Kontrollgruppe eine Massage an auf den Meridianen gelegenen Akupunktur-Punkten an 34 postmenopausalen Frauen und stellten fest, diese Massageform menopausale Beschwerden lindern kann. Zhou et al. (2009) untersuchten in einer randomisierten, Studie den Einfluss von Akupunktur und aurikulärer Akupressur auf Hitzewallungen bei bilateral ovarektomierten Patientinnen (N = 46) im Vergleich zur Hormontherapie mit Tibolone und stellten fest, dass Akupunktur und aurikuläre

Akupressur die Intensität und Frequenz der Hitzewallungen signifikant reduzieren konnte. Ausserdem kam es zu einem Abfall von FSH und zu einem Anstieg von Östradiol. Auch wenn die Ergebnisse in der HT-Gruppe der Akupunktur überlegen waren, konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Verfahren (aurikuläre Akupressur und Akupunktur) bei bilateral ovarektomierten Patientinnen mit Hitzewallungen, die keine HT wünschen oder erhalten dürfen, alternativ angewendet werden können.

Yoga

Yoga ist eine aus Indien stammende Philosophie; die mit Atemübungen, spezifischen Körperhaltungstechniken und Meditation arbeitet und ebenfalls die Energiemeridiane und die darin fliessende Lebensenergie Qi (Larson 2007) beeinflusst.

Nach Erscheinen eines Reviews von Lee et al. (2009), in der eine Wirksamkeit von Yoga auf klimakterische Beschwerden aufgrund von bestehenden Qualitätsmängeln der Studien als nicht ausreichend belegt bewertet wurde, führten Carson und Mitarbeiter (2009) in einer randomisierten Kontrollstudie mit Wartedesign an 37 genesenen Brustkrebspatientinnen mit Hitzewallungen ein 8-wöchiges Yoga Programm durch. Direkt nach Therapie zeigte sich eine Abnahme der Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, Erschöpfung und Unruhe. Sie verspürten mehr Lebenskraft. 3 Monate nach Therapie stellte sich eine zusätzliche Verbesserung des Gemütszustandes, der Entspannung und der Akzeptanz ein.

.

1.3 Shiatsu

Shiatsu bedeutet Fingerdruckmassage und ist eine durch den japanischen Therapeuten Tamei Tempaku Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte Form der Körpertherapie. Sie ist geprägt vom Wissen um ganzheitlich kosmische Zusammenhänge und wird mit Hilfe von Techniken einer älteren japanischen Massageform (Anma) ausgeführt. Im Vergleich zu Anma und der modernen Massage, die durch eine Verbesserung der Haut- und Muskeldurchblutung Versteifungen oder Verspannungen lösen, beeinflusst Shiatsu Gelenke, Sehnen,

Muskeln und Meridiane, um Störungen des Energie (Ki) - Gleichgewichtes und des autonomen Nervensystems zu beheben (Masunaga und Ohashi, 2002).

Shiatsu vereint in sich die Philosophie über die im Körper bestehenden Energiemeridiane, Yin und Yang und die 5 Elemente-Theorie der TCM. Es orientiert sich analog zur Akupunktur an den zwölf Hauptmeridianen, in denen Ki fliesst. Diese Meridiane können bestimmten Organen zugeordnet werden. Die 5 Elemente Holz, Feuer, Erde, Metall und Wasser, auch Wandlungsphasen genannt, können ebenfalls den Meridianen und damit bestimmten Organsystemen zugeordnet werden. Sie beschreiben die Qualität des Ki in dem jeweiligen Meridian. Yin und Yang sind gegensätzlich gepolt und erzeugen durch ihre Interaktion Ki. Sie werden Organen bzw. Körperteilen zugeschrieben, wobei ein Organ im Wandel sowohl den Yin als auch den Yang-Zustand annehmen kann (Beresford-Cook, 2003). Mit Hilfe von Finger, Handballen, Ellbogen und Knien führt der Praktiker, orientiert an oben genannten Prinzipien, Druck auf die Meridiane des Patienten aus und beeinflusst dadurch den Fluss des Ki. Jede Behandlung ist damit nach den Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet..

Der Behandelte soll sich dabei auch seiner inneren Kraft bewusst werden und zu einem energetischen Gleichgewicht gelangen. Voraussetzung hierfür ist seine Offenheit für die Behandlung. Dadurch nimmt Shiatsu sowohl auf das körperliche als auch auf das seelische Befinden des Behandelten Einfluss.

Innerhalb des Shiastu gibt es verschiedene philosophisch-theoretische Richtungen. Diese sind: Zen Shiatsu, Macrobiotic Shiatsu, Healing Shiatsu, Tao Shiatsu, Seiki, Namikoshi Shiatsu und Hara Shiatsu. Zen Shiatsu, das im westlichen Raum am weitesten verbreitet ist, geht auf den japanischen Shiatsu-Lehrer Shizuto Masunaga zurück. Für den Zen-Stil sind die Beeinflussung der Meridiane, ein diagnostisches Vorgehen und spezifische Dehnungsübungen charakteristisch. Beim Zen-Shiatsu werden insgesamt 24 Meridiane berücksichtigt. Dabei ist im Unterschied zur Akupressur und zur Akupunktur wichtig, dass nicht nur einzelne Punkte (tsubos) des Meridiansystems stimuliert werden, sondern dass der ganze Meridian beeinflusst wird. Die Diagnose erfolgt mit Hilfe der Shin. Sie setzt sich zusammen aus: Bo-Shin = Diagnose durch Betrachtung, Bun-Shin = Diagnose durch Aufnahme von Klängen, Mon-Shin = Diagnose durch Befragung, Setsu-Shin = Diagnose durch

Berührung. Sie ermöglicht es dem Praktiker die momentane Gleichgewichtssituation in den Meridianen des Patienten ganzheitlich zu erfassen. Der Meridian mit der größeren Energie wird als Kyo, der Meridian mit der geringeren Energie als Jitsu bezeichnet. Der Bauch (Hara) und der Rücken (Haiko) des Behandelten sind zur Ertastung der energetischen Qualität der Meridiane besonders wichtig (Stevens et al. 1995). Im Zen-Shiatsu setzt der Praktiker beide Hände gleichzeitig ein. Während die eine Hand die Bewegungen am Patienten ausführt, ruht die andere Hand auf dem Patienten und kann so eventuelle Veränderungen wahrnehmen (Masunaga und Ohashi, 2002).

Shiatsu wird in Groß-Britannien (Harris und Pooley, 1998; Long et al., 2008), in Österreich und in Spanien (Long et al., 2008) häufig bei muskuloskeletalen und psychologischen Beschwerden wie Anspannung oder Stress angewendet. In einer exploratorischen Studie von Long et al. (2003), die parallel in Deutschland und Großbritannien durchgeführt wurde, wurde ein relaxierenden Einfluss, Schmerzlinderung und Verbesserung von Atmung und Körperhaltung von Shiatsu beobachtet. Im Rahmen einer Dissertationsarbeit (Pirie 2003) führten insgesamt 156 Shiatsu-Sitzungen bei 10 Patientinnen mit chronischen Beschwerden (Verdauungsprobleme, Muskelschmerzen, Depression) zur Verbesserung der Symptome und des allgemeinen Wohlbefindens, Dies führte zu deutlich weniger Arztbesuchen und Verschreibung von Medikamenten.

Es gibt Studien zu Shiatsu, in denen u. a. die Wirkung auf Rückenschmerzen (Brady et al., 2001), auf die Mortalität bei Angina pectoris-Patienten (Ballegaard et al.,1996), auf das Fibromyalgie-Syndrom (Faull et al., 2005), auf Angst und Anspannung bei Krebspatienten (Iida et al., 2000), auf Verdauungsprobleme, Muskelschmerzen und Depression (Pirie, 2003), auf den Einfluss der Spontangeburtsrate bei Schwangeren (Ingram et al., 2005) und auf psychopathologische Symptome bei schizophrenen Patienten (Lichtenberg et al., 2009) untersucht wurde. In allen aufgeführten Studien zeigte sich eine positive Wirkung von Shiatsu. Aber diese Studien haben z. T. eine zu kleine Studienpopulation (Faull, 2005, Iida et al., 2000, Pirie, 2003; Lichtenberg et al., 2009), keine Kontrollgruppe (Iida et al., 2000; Brady et al., 2001; Faull 2005; Lichtenberg et al., 2009) und es erfolgte kein Ausschluss eines möglichen Placebo-

Effektes durch eine Anwendung von Schein-Shiatsu (Iida et al., 2000; Iida et al., 2000; Brady et al., 2001; Pirie, 2003; Faull 2005; Ingram et al., 2005; Lichtenberg et al., 2009). Es kam auch vor, dass Studienteilnehmerinnen für eine Behandlung mit Shiatsu bezahlen mussten (Brady et al., 2001). Nach Long et al. (2006) schränken diese Punkte die Validität der erzielten Ergebnisse ein. Sie postulieren einen Bedarf an Studien ohne die hier aufgeführten Qualitätsmängel.
Unseres Wissens nach wurde Shiatsu bisher in keiner Studie auf seine Wirkung bei menopausalen Beschwerden untersucht.

1.3.1 Risiken und unerwünschte Ereignisse des Shiatsu

Robinson et al. (2006) berichten in ihrer Arbeit von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang zu Shiatsu auftraten. Diese sind: Verletzung eines motorischen Astes des N. Medianus (Herskovitz et al., 1992), Auftritt eines Herpes Zoster (Mumm et al., 1993), retinale Embolien bei einem TIA-Patienten (Tsuboi, 2001), Thrombose in der Vena jugularis interna (Wada, 2005) sowie bilateraler Kleinhirninfarkt nach intrakranieller Vertebralarterien – Dissektion (Iwanami et al., 2007). Keines dieser unerwünschten Ereignisse stand in einem sicheren kausalen Zusammenhang zur Shiatsu-Intervention.
Nach Long et al. (2009) zeigten 12-22 % der 984 Teilnehmer einer Beobachtungsstudie zur Effektivität von Shiatsu mindestens ein unerwünschtes Ereignis Diese waren mit abnehmender Häufigkeit: Schmerzen im Nacken-, Schulter-, Rückenbereich, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Muskel-/Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Verschlechterung eines bereits bestehenden Symptoms, Depressivität, Weinerlichkeit, Traurigkeit, Muskelanspannung, Gelenkversteifung, Benommenheit, Schwindel, Konzentrationsverlust, Ängstlichkeit, Unwohlsein, Panikgefühl, Nervosität, Ärger, Aggressivität, grippeähnliche Symptome, Fieber, Kälte-Wärmegefühl.

1.4 Cortisol

1.4.1 Biochemie und Physiologie

Das Hormon Cortisol ist ein in der Nebennierenrinde aus Cholesterin gebildetes kleines Molekül (MG 362) aus der Gruppe der 17-Hydroxysteroide.
Es ist ein Hormon der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit pulsatiler Ausschüttung.
Innerhalb von 30 Minuten nach dem Aufwachen steigt Cortisol um 50-160% an (Hansen et al., 2008), erreicht damit sein Tages-Maximum und bleibt für mindestens eine Stunde erhöht (Pruessner et al., 1997). Im weiteren Tagesverlauf nimmt die Cortisolkonzentration immer weiter ab, bis sie gegen 24 Uhr ihren tiefsten Punkt erreicht hat (Hansen et al., 2008).
Cortisol regt die Glukoneogenese und die Lipolyse an. Der Verbrauch von Aminosäuren für die Proteinbiosynthese nimmt ab. Es hat eine immunsuppressive Wirkung (Kirschbaum 1991) und beeinflusst den Körperwasserhaushalt, das Elektrolytgleichgewicht und den Blutdruck (Gallagher et al., 2006).
Die paraventrikulären Neurone des Hypothalamus schütten das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) aus, welches die Freisetzung des Hormons ACTH aus der Hypophyse stimuliert. Dieses führt zur Ausschüttung des Cortisols aus der Nebennierenrinde ins Blut, wo es größtenteils an das Corticosteroid bindende Globulin (CRG), Albumin oder an Erythrozyten gebunden wird.
Der Rest (2-15%) liegt als “freies” Cortisol vor und ist der biologisch aktive Teil, der aufgrund seiner Fettlöslichkeit durch passive Diffusion membrandurchgängig ist und damit in allen Körperflüssigkeiten auftreten kann (Kirschbaum&Hellhammer, 1989). Zudem wird über den “freien” Anteil per Feedback-Mechanismus dieses endokrinologische System gesteuert (Kirschbaum 1991).

1.4.2 Speichel-Cortisol

1978 konnten Walker et al. erstmals an parallelen Cortisolmessungen in Speichel und Plasma zeigen, dass sich Veränderungen in der Plasma-Cortisolkonzentration genauso und unmittelbar auch im Speichel zeigen.

Die Korrelation zwischen Speichel- und Serum-Cortisolwert wurde in weiteren Studien bestätigt: r = 0,71 (Kirschbaum& Hellhammer 1994); r = 0, 96 (Rantonen et al. 2000); bzw. r = 0.6 (Hansen et al., 2008).

Im Speichel ist nur der freie Cortisol - Anteil nachweisbar (Kirschbaum, Hellhammer (1989). Die absoluten Konzentrationen an Cortisol im Speichel sind 10-20 niedriger als im Blut, da im Speichel das Cortisol durch das Enzym 11-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase metabolisiert wird (Kirschbaum & Hellhammer, 1989, Hansen et al., 2008).

Nach Brandtstaedter et al. (1991) werden die Normwerte des Speichel-Cortisols angegeben mit 5.69 ±-4.58 ng/ml zwischen 7 und 9 Uhr (n = 662), 1.55 ±1.32 ng/ml zwischen 15 und 17 Uhr (n = 708) und 0.96 ±0.53 ng/ml zwischen 20 und 22 Uhr (n = 698). In der vorliegenden Studie wurden folgende Referenzwerte herangezogen: 2-10 ng/ml zwischen 8 und 10 Uhr, 1-2.8 ng/ml zwischen 12 und 14 Uhr, 0.5-1.7 ng/ml zwischen 20 und 24 Uhr (Referenzwerte im Labor des Pharmakologischen Institutes der Universitätsklinik Heidelberg, in dem die Messungen durchgeführt wurden).

Cortisol zeigt eine inter- und intraindividuelle Variabilität (Smyth et al., 1997; Stone et al., 2001, Hansen et al., 2008) des Tagesverlaufs. Desweiteren ist dieses endokrinologische System gegenüber physischen und psychischen Reizen bei jedem Probanden unterschiedlich anfällig (Kirschbaum 1991).

Speichel-Cortisol wurde in mehreren Studien aus dem Bereich der Psychobiologie, Sportmedizin, Pharmakologie, Pädiatrie und Komplementärmedizin (Lewis 2006) verwendet. Auch in aktuellen Studien findet sie Anwendung als Zielparameter u.a. bei der kardiovaskulären Mortalität (Kumari et al., 2011) zur Beurteilung der Cortisolreaktion auf Stress (Coelho et al., 2010; Lee et al., 2010; Merlot et al., 2011) und während des Menstruationszyklusses (Guillermo et al., 2010).

1.4.4 Einflussfaktoren auf den Cortisolspiegel

1.4.4.1 Menopause

Die HHN-Achse wird durch Veränderungen im Sexualhormonhaushalt, die u.a. in der Übergangsphase der Menopause beobachtet werden, beeinflusst (Swaab, 2005). Meldrum et al. (1984) fanden, dass Hitzewallungen zur Erhöhung des Serum-Cortisols führen. Woods et al. (2006) und Cagnacci et al. (2010) fanden eine positive Korrelation zwischen der Urin-Cortisolkonzentration und klimakterischen Beschwerden. Woods et al. (2009) weisen jedoch darauf hin, dass hohe Cortisolkonzentrationen in der Menopause auch mit anderen Faktoren zusammenhängen können. Diese sind u.a. endogen und exogen erhöhte Östrogenspiegel (Qureshi et al., 2007), Depressionen (Dorn et al., 1997), chronische Stresseinwirkung und das höhere Alter (Smith Di Julio et al., 2007) im Klimakterium.

1.4.4.2 Angst und Depression

Bei depressiven Patienten wurde ein erhöhter Cortisolspiegel beobachtet (Gold et al., 1988, Stokes et al., 1987, Swaab et al., 2005; Pruessner et al., 2003, Carroll et al. (1976). Langdauernder Stress, Fibromyalgie, chronisches Erschöpfungssyndrom, posttraumatischer Stress und somatoforme Störungen gehen dagegen ebenfalls mit depressiven Symptomen einher und können zu einem Hypocortisolismus führen (Hellhammer et al. (1993), Heim et al., 2000). Nach Knight et al. (2010) geht eine Zunahme der Depression bei Frauen im mittleren Lebensalter mit einem flacheren Cortisol-Tagesverlauf einher.

Bei bereits depressiven Patienten können stressreiche Ereignisse zur Verschlechterung der depressiven Symptomatik mit Anstieg der Cortisolkonzentration führen (Sher, 2004). Nach Yehuda et al. (1996) ist bei depressiven Patienten keine Tagesrythmik der Cortisolkonzentration erkennbar, sie wird hier vielmehr als “chaotisch” beschrieben. Aardal et al. (1999) fanden eine

Korrelation der Abendkonzentration des Speichel-Cortisols und von Angst und Depression bei Mitarbeitern des Rettungsdienstes.

1.4.4.3 Psychischer und physischer Stress

Akuter Stress führt nach Pruessner et al. (1999) zum Anstieg der Cortisol-Werte in der ersten Stunde nach dem Aufwachen. Die Cortisolsekretion nimmt ab, wenn dieselbe Stresssituation sich wiederholt (Kirschbaum et al., 1995; Natelson et al., 1988). Auch physische Belastungssituationen, wie ein Langstreckenlauf, intensives körperliches Training oder aber auch schmerzhafte Untersuchungen führen zu einer akuten Stressreaktion, können die HHN-Achse stimulieren und führen zu erhöhten Cortisolkonzentrationen (Kirschbaum 1991, Budde et al. 2010). Chronischer Stress kann sowohl zu erniedrigten als auch zu erhöhten Cortisolkonzentrationen führen (Kaspers et al. 2004). Souza–Talarico et al. (2009) stellen eine Assoziation zwischen erhöhten Cortisolspiegeln und chronischem Stress bei Patienten mit Amnesie betonter milder kognitiver Beeinträchtigung fest. Heim et al. (2000) dagegen stellen in einem Review fest, dass chronischer Stress in einigen Studien mit niedrigen Cortisolkonzentrationen assoziiert ist.
Die Antwort der HHN-Achse auf Stress ist individuell verschieden (Negrao et al. 2000, Esch et al. 2002).

1.4.4.4 Entpannungstherapien

Entspannungstherapien wie kognitive Verhaltenstherapie, Yoga (Ganath et al., 2006), progressive Muskelrelaxation (Pawlow et al., 2005), autogenes Training, Transzendentale Meditation (Kirschbaum&Hellhammer 1998), Tai-Chi und Walking (Jin 1992) führen zum Stressabbau mit einer Reduktion des Cortisolspiegels und einer Hebung des Gemütszustandes.

1.4.4.5 Weitere Einflussfaktoren

In verschiedenen Studien wurde ein möglicher Einfluss des Alters auf den Cortisol-Spiegel diskutiert (Kudielka und Kirschbaum 2003, Nicolson et al., 1997; Wüst et al., 2000; Almeida et al., 2009).
Die Beeinflussung des Speichel-Cortisols durch Nikotinzufuhr wurde in folgenden Studien diskutiert:
Nach Pruessner et al. (1997), Wüst et al. (2000), Roy et al. (2001) und Kudielka & Kirschbaum (2003) sind keine Hinweise für die systematische Beeinflussung von Cortisol durch Nikotin nachweisbar. Aber es gibt auch Studien, in denen Hinweise darauf gefunden wurden, dass die Cortisolkonzentration bei Rauchern höher liegt als bei Nichtrauchern (Fukuda et al. (2002), Badrick et al. (2007), Steptoe et al. (2006), Kirschbaum et al. (1992) und Mendelson et al. (2005)
Auch Medikamente wie Prednison und Metyrapon (Kirschbaum, 1991),vasoaktive Medikamente (z. B. Antihypertensiva, Antidepressiva, Schilddrüsenpräparate) (Patacchioli et al., 2006), Anxiolytika, Opioide und Salicylate (Ganger et al., 2009), Hypericum-Extrakt (Murck et al., 2004, Hansen et al., 2002), Gingko biloba (Jezova et al., 2002, Hansen et al., 2002), Phosphatidylserin (Hellhammer et al., 2004; Hansen et al., 2002), Paracetamol (Granger et al., 2009) können den Cortisolspiegel verändern.Die Beeinflussung durch Kontrazeptiva ist umstritten (Gianoulakis et al., 1997; Meulenberg et al., 1987; Wüst et al., 2000). Proteinreiches Essen bei abdomineller Adipositas (Vicennati et al., 2002, Hansen et al., 2008), Glukose (Kirschbaum et al., 1997; Smith et al., 2002), Koffein (Lovallo et al., 2006) wurden zum Teil mit widersprüchlichem Ergebnis als weitere Einflussfaktoren auf den Cortisolspiegel untersucht.
Wüst et al. (2000) beschreiben bei einer kürzeren Schlafdauer eine ausgedehntere Cortisolreaktion nach dem Aufwachen. Nach Kudielka und Kirschbaum (2003) weisen Spätaufsteher nach dem Aufwachen eine geringer ausfallende Cortisolerhöhung im Vergleich zu Frühaufstehern auf.

Wirtz et al. (2007) stellten bei Hypertonikern eine abgeschwächte Cortisol-Aufwachreaktion und eine Abschwächung der Sensibilität für das negative Feedback der HHN-Achse fest.

1.4.5 Vor- und Nachteile der Bestimmung des Cortisols im Speichel

Die nicht-invasive Bestimmung von Cortisol im Speichel bietet im Vergeich zur Bestimmung in Serum oder Urin einige Vorteile. Sie bedeutet für den Patienten eine geringere Belastung und vermeidet eine akute Erhöhung des Cortisolspiegels durch eine Venenpunktion mit Aktivierung der HHN-Achse (Kirschbaum & Hellhammer 1989).

Für die Entnahme ist kein medizinisches Personal nötig. Sie kann in kürzeren Abständen und im Alltag erfolgen

Nach Mikroverletzungen im Mund können durch Blutbeimengungen überhöhte Cortisolwerte im Speichel gemessen werden, während es durch Kauen zu erniedrigten Werten kommen kann (Tahara et al., 2007).

Allerdings ist der Untersucher auf die Compliance des Patienten/Probanden angewiesen, damit dieser den Speichel zur vorgeschriebenen Uhrzeit sammelt.

1.4.6 Cortisol und Cortison

Cortisol wird in der Niere, im Kolon und in der Speicheldrüse durch die 11ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 (Agarwall et al., 1994; Mazzochi et al., 1998; Stewart et al., 1995; Roland & Funder 1996) reversibel in Cortison umgewandelt. Dieses wiederum wird durch das in der Leber vorkommende Enzym 11-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 zu Cortisol metabolisiert.

Die Cortisolkonzentration im Serum ist ca. 10-fach höher als die Cortisonkonzentration (Morineau et al. (1997). Im Speichel und im Urin dagegen ist sie aufgrund der Aktivität des Enzyms 11-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 niedriger. Jerjes et al. (2005) fanden im Speichel ein Verhältnis von Cortisol zu Cortison (F/E) von 0.3-0.35. Andere Arbeitsgruppen fanden, dass F/E mit der

Tageszeit wechselte. De Palo et al. (2009) fanden im Speichel morgens ein Verhältnis von Cortisol zu Cortison von 0.4 ± 0.2. Abends betrug das Verhältnis 1.0 ± 1.5. Bei Perogamvros et al. (2009) betrug F/E morgens 0.2 (0.1-0.4) und abends 0.1 (0.1-0.3).

Cortison zeigt wie das Cortisol ein morgendliches Maximum und erreicht um Mitternacht seine niedrigste Konzentration (Morineau et al., 1997).

Die Cortisonkonzentration gemessen morgens zwischen 7.30 Uhr und 9 Uhr beträgt 5.5 ng/ml bis 13.1 ng/ml (Morineau et al., 1997; Jerjes et al., 2005; De Palo et al., 2009; Perogamvros et al., 2009), mittags um 12 Uhr 4.5 ng/ml bis 8.7 ng/ml (Morineau et al., 1997; Jerjes et al., 2005) und abends vor dem Schlafengehen bzw. um 21 Uhr 1.6 ng/ml bis 4 ng/ml (Morineau et al., 1997; Jerjes et al., 2005; De Palo et al., 2009; Perogamvros et al., 2009). Zwischen den aufgeführten Studien gibt est bei der mogendlichen Cortisonkonzentration grössere Unterschiede als zwischen den abendlichen Cortisonkozentration.

Bei Kontamination des Speichels mit Hydrocortison korreliert das Speichel – Cortison besser mit dem freien Serum – Cortisol als das Speichel - Cortisol (Perogamvros et al. (2010). Hershel und Findling (2010) finden aber nicht, dass das Speichel – Cortison, das eine aufwendigere Messmethode erfordert das Speichel – Cortisol in der Diagnostik ersetzen könnte.

.

Zielsetzung der Studie

Klimakterische Beschwerden sind für viele Betroffene sowohl in psychischer als auch in physischer Hinsicht eine Belastung. Daher besteht der Bedarf nach einer ganzheitlichen Therapie, die sich dieser Beschwerden annimmt. Die Hormontherapie ist aufgrund ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit ein fester Bestandteil der Behandlung menopausaler Beschwerden. Da die HT mit Risiken verknüpft ist, besteht ein Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten. Die vorliegende Feasibility-Studie sollte dazu dienen, nach Hinweisen für eine Besserung klimakterischer Beschwerden durch Shiatsu zu suchen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ort der Durchführung

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, randomisierte, offene, monozentrische, zweiarmige Feasibility-Studie mit Wartedesign. Die Studie begann im April 2005 und dauerte bis August 2005. Sie fand an der Ambulanz für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Universitätsfrauenklinik Heidelberg statt und die Studientherapie erfolgte am Europäischen Shiatsu Institut (ESI), Heidelberg.

2.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme mussten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Klimakterische Symptome gemessen mit der MRS II mit einem Mindestscore von >=3 zu Studienbeginn
- Bereitschaft zur regelmäßigen Teilnahme an den wöchentlichen Shiatsubehandlungen in der zugeteilten Gruppe im ESI Heidelberg über 8 Wochen während der 4 – 5 -monatigen Studiendauer
- Bereitschaft zur Randomisierung
- Sprachliche Kommunikation bei Aufklärung, Beantwortung der Fragebögen und Dokumentation der Beschwerden problemlos möglich

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Einnahme von Glukokortikoiden
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (auch in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme)
- Tumorerkrankung
- Durchführung von anderen Körpertherapien und Entspannungsverfahren während der Studiendauer

2.3 Studientherapie

In der vorliegenden Studie wurde mit Zen Shiatsu gearbeitet. Dieser Stil wurde von den Lehrerinnen des Europäischen Shiatsu Institutes (ESI) im Laufe der letzten 20 Jahren weiterentwickelt. Er ist gekennzeichnet durch die Shin und das Kyo-Jitsu Konzept.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Behandlung durch sechs frisch diplomierte Praktikerinnen des ESI Heidelberg unter der Anleitung von zwei erfahrenen Ausbildungsleiterinnen. Die Ausbildung der Praktiker(-innen) dauert mindestens 3 Jahre. Genauere Informationen hierzu finden sich auf der Homepage des ESI. Die Behandlung war für die Studienteilnehmerinnen kostenlos. Die Behandlung fand auf einer weichen Matte im Behandlungsraum des ESI statt. Die Patientinnen wurden zuvor darauf hingewiesen, sich bequeme Kleidung anzuziehen. In einem einleitenden Gespräch wurden die Patientinnen zu ihrem persönlichen Wohlbefinden und Belastungssituationen befragt, um während der Behandlung besser auf die Patientin eingehen zu können. Zur Beurteilung des aktuellen Befindens der Patientin fand vor der Behandlung eine diagnostische Untersuchung der Meridiane durch die Praktikerinnen statt. Anschließend wurden die Patientinnen an den Meridianpfaden durch sanften Druck mit Handflächen, Fingerkuppen, Unterarmen, Ellbogen und Knien unter Wechsel der Lagerungsposition behandelt. Dabei wurde die individuelle Reaktion der Patientin berücksichtigt, um unerwünschte Reaktionen möglichst zu vermeiden. Die Sitzungen dauerten einschliesslich einer abschließenden15-minütigen Ruhezeit insgesamt 60 Minuten. Zunächst erhielt die Therapiegruppe insgesamt 8 wöchentliche Shiatsu-Behandlungen. Eine Woche nach Abschluss der Behandlung der Therapiegruppe wurde die Wartegruppe ebenfalls insgesamt 8 mal mit Shiatsu behandelt.

2.4 Ziele der Studie

Mit Hilfe der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Feasibilitystudie wurde untersucht, ob Shiatsu zu einer Veränderung von klimakterischen Beschwerden führen kann. Hierzu wurden Haupt- und Nebenzielkriterien festgelegt.
Daneben war es wichtig, die Machbarkeit einer solchen Studie zu beurteilen. Die hier erzielten Ergebnisse sollen als Grundlage für eine grösser angelegte Folgestudie dienen.

2.4.1 Hauptzielkriterium und Nebenzielkriterien

Hauptzielgröße ist die Differenz in der Summenskala der MRS II (Menopause Rating Scale II, deutsche Version) gemessen vor Studienbeginn und 1-2 Wochen nach Abschluss der Behandlungsserie der Gruppe 1.
Nebenzielkriterien sind zum einen der Vergleich der elf individuellen Symptomscores und Subskalen der MRS II und der Subskalen der Klimakteriumsskala nach Greene gemessen vor Studienbeginn und 1-2 Wochen nach Abschluss der Behandlungsserie der Gruppe 1 sowie von Angst und Depressivität, gemessen mit der HADS-D vor und nach den Behandlungsserien.
Desweiteren werden Änderungen der Tagesprofile von Cortisol und Cortison beschrieben.

2.5 Randomisierung

Der betreuende Biometriker erstellte eine Randomisierungsliste. Zu dieser hatten nur er und eine Psychologin Zugang. Erst nach Abschluss des Screenings erfragten die Prüfärztinnen bei der Psychologin, die keinen Patientenkontakt hatte, die Gruppenzuteilung in die Therapie- oder Wartegruppe. Diese wurde dann den Patientinnen mitgeteilt.

2.6 Studienvisiten und Interventionsphasen

Zunächst erfolgte die mündliche und schriftliche Information über die Studie. Nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte das Screening und nach ihrem Abschluss die Randomisierung. Die Studienvisiten erfolgten sowohl zu Studienbeginn (U0), als auch nach 9 Wochen (U1) und 18 Wochen (U2). Zwischen U0 und U1 nahmen die Patientinnen der Therapiegruppe an 8 Shiatsu-Sitzungen teil. In dieser Phase erhielten die Patientinnen der Wartegruppe keine Intervention. Zwischen U1 und U2 wurden sie ebenfalls 8 – mal mit Shiatsu behandelt. In beiden Gruppen wurde zu U0, U1, U2 und Uz (nach der 4. Behandlung Cortisol und Cortison) bestimmt.

Der genaue Ablauf der Studienvisiten und die Abfolge der Interventionsphasen beider Gruppen findet sich in der Tabelle 2.1.

Tablo 1 Tabelle 2.1: Plan zum Ablauf der Studienvisiten und Interventionsphasen

	U0	8 Wochen Shiatsu in TG	U1 9 Wochen	8 Wochen Shiatsu in WG	U2 18 Wochen
Einverständniserklärung	X				
MRS II, HADS-D, Klimakteriumsskala nach Greene	X		X		X
Sammlung von Speichelproben zur Bestimmung des Tagesprofils von Cortisol und Cortison	X	X (Uz)	X	X (Uz)	X
Anamnese: Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme, UE	X		X		X
Messung von Puls und Blutdruck	X		X		X
BMI	X				X

2.7 Fragebögen (Erhebungsinstrumente)

2.7.1 Menopause Rating Scale II (MRS II)

Die Menopause – Bewertungsskala II (Menopause Rating Scale, MRS II) (Abbildung 5.1) ist eine Menopause-spezifische, gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Skala (Heinemann et al., 2004). In diesem Fragebogen sind 11 verschiedene Symptome (Items) aufgelistet, die je nach subjektiv empfundener Schwere jeweils von 0 (keine) bis 4 (sehr starke Beschwerden) bewertet werden können. Diese Symptome wurden zu drei Subskalen zusammengefasst Diese setzen sich zusammen aus dem psychologischen (vier Items), somato-vegetativen (vier Items) und urogenitalen Komplex (drei Items) (Hauser et al., 1999).. Bei dem psychologischen und somato-vegetativen Symptomenkomplex können jeweils Werte zwischen 0 und 16, bei dem urogenitalen Beschwerdekomplex zwischen 0 und 12 erreicht werden.

Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der Subskalen und kann Werte zwischen 0 (asymptomatisch) und 44 (höchster Beschwerdegrad) erreichen.

Die MRS II ermöglicht einen Vergleich zwischen den Symptomen von Frauen im Klimakterium. Desweiteren lässt sich eine Veränderung der Schwere der Symptomatik über die Zeit sowie vor und nach einer Behandlung ermitteln (Heinemann et al., 2004). Die Validierung der MRS II erfolgte durch Potthoff et al. (2000) an einer deutschen Referenzpopulation, die 500 Probandinnen zwischen 45 und 60 Jahren umfasste. Mittlerweile ist die MRS II in 23 Sprachversionen erhältlich (Dinger et al., 2006). Nach Heinemann et al. (2004) liegt die Sensitivität der Skala getestet an 9000 Frauen bei 70.8% und die Spezifität bei 73.5%. Gemäss Heinemann (2004) liegt bei einem Summenskalenwert über 16 Punkten eine schwere klimakterische Symptomatik vor. In der vorliegenden Studie wird eine der aktuell empfohlenen ähnliche Version verwendet. Unterschiede sind die graphische Gestaltung und der Begleittext. Die genauen Unterschiede sind aus den Abbildungen 5.1 und 5.2 zu ersehen.

2.7.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Diese deutsche Adaptation der englischen HADS (Abbildung 5.3) ist ein zweifaktorieller Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin, die von Zigmond und Snaith (1983) entwickelt wurde. Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um die Symptome Angst und Depressivität bei Patienten mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen festzustellen und im Verlauf zu beobachten.

Sie besteht aus 14 Items, von denen jeweils 7 der Subskala Depression und 7 der Angst zugeordnet werden können. Bei jedem Item können 0-3 Punkte erreicht werden, sodass bei jeder Subskala zwischen 0 und 21 Punkte erreicht werden können. Eine hohe Punktzahl bedeutet eine grössere Belastung. Es werden die Beschwerden der letzten Woche erfragt (Mc Dowell, 2006).

Es wurden unterschiedliche cutoff-Werte für das Vorliegen von Angst oder Depression angegeben. Zigmond et Snaith (1983) sehen Werte zwischen 8 und 10 als grenzwertig, Werte über 11 Punkte als auffällig an. Herrmann (1997) gibt für eine schwere Symptomatik den cutoff-Wert bei 14/15 für jede Subskala an. In einem Review wird der optimale cutoff-Wert als 8 Punkte für jede Skala bezeichnet (Bjelland et al., 2002). In der vorliegenden Studie sollen Werte zwischen 8-10 Punkten als grenzwertig betrachtet und Werte über 11 als sicher symptomatisch interpretiert werden.

2.7.3 Kimakteriumsskala nach Greene

Diese Skala (Abbildung 5.4) zur Erfassung klimakterischer Symptome wurde von J. G. Greene entwickelt (Greene, 1976) und nach den Ergebnissen fünf weiterer Studien aus unterschiedlichen Ländern standardisiert (Greene 1998). Diese Skala wird oft im englischen Sprachraum eingesetzt, ist aber nicht für Deutschland validiert. Die in dieser Skala erfassten 21 Symptome können zu vier Symptomenkomplexen zusammengefasst werden. Diese beschreiben psychologische Symptome (Item 1-11), somatische Beschwerden (Items 12-18), vasomotorische Symptome (Items 19-20) und eine sexuelle Dysfunktion (Item 21). Die Bewertung erfolgt nach ansteigendem Schweregrad mit 0 bis 3 Punkten. Insgesamt können 63 Punkte erreicht werden.

2.8 Prinzip des Radioimmunassays (RIA)

Der RIA ist eine hochsensitive Methode, die im Jahre 1959 von Rosalyn Yalow und Solomon A. Berson zur Konzentrationsbestimmung von Plasma-Insulin entwickelt wurde.
Hierbei werden zu einer bekannten Menge radioaktivem Antigen (markiertes Antigen = Tracer) eine definierte Menge Antikörper gegeben, die gegen dieses Antigen gerichtet sind. Hinzu kommt unmarkiertes, also nicht radioaktives Antigen (Probe), die mit den markierten um die Antikörper-Bindungsstellen zur Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen konkurrieren. Je größer die Konzentration von unmarkiertem Antigen, umso mehr radioaktives Antigen wird von der Antikörper-Bindungsstelle verdrängt.
Nach der Inkubation mit der Probe, deren Antigenkonzentration gemessen werden soll, wird durch Zugabe von Aktivkohle und anschließender Zentrifugation das gebundene, vom nicht-gebundenen Antigen abgetrennt. Das gebundene Antigen befindet sich im Überstand, dessen Radioaktivität gemessen wird. Hierbei gilt, je geringer die gemessene Radioaktivität, desto höher die Konzentration an unbekanntem Antigen.
Da in jedem Assay eine Eichkurve angelegt wird, in der neben definierten Mengen an Antikörper und radioaktiv-markiertem Antigen auch bekannte Mengen des nicht markierten Antigens angelegt sind, lässt sich mit Hilfe dieser Eichkurve anschließend die Konzentration des Antigens in den Proben ablesen.

2.9 RIA für Cortisol (F)

Die Messung des Cortisols im Speichel erfolgte mittels einem Radioimmunoassay nach der Methode von Vecsei (1972) bzw. Vecsei und Connolly (1978), die im Steroidlabor der Universitätsklinik Heidelberg adaptiert wurde. Die verwendeten Materialien finden sich in Tabelle 5.1 im Anhang.

Extraktion

Von den zuvor bei Raumtemperatur aufgetauten Speichelproben (2 x 50 µL) und Kontrollen (2 x 12 µL) wurden Duplikate pipettiert. Zum Ausgleich der Volumina wurde zu allen Duplikaten eine 50 % - ige Ethanol - Lösung hinzugegeben und bei 3000 rpm (besser in g angeben, denn rpm hängt von den Maßen der Zentrifuge ab) zentrifugiert.

RIA

Die Eichkurvenlösung (2 x 100 µl) wurde mit 50 µl 50%igem Ethanol ergänzt.

Nach dem Zentrifugieren der Kontrollen und Speichelproben wurde von den Kontrollen je 50 µl und von den Speichlproben je 100 µl abpipettiert und mit 50 µl Ethylenglykol in Aqua dest (EGW)versehen.

Zu allen Proben und Eichkurvenlösungen wurde je 100 µl Tritium-markiertes Cortisol und 200 µl Antikörper hinzupipettiert und der Ansatz über Nacht bei 4°C inkubiert.

Die Trennung ungebundene von gebundenem Cortisol erfolgte durch Zentrifugieren bei 3000 rpm, bitte in g! nach Zugabe von 100 µl 1+3 Kohle. Anschließend wurde die Radioaktivität des Überstandes im Beta-Szintillationszähler gemessen und die Konzentration anhand der Eichkurven bestimmt.

2.10 RIA für Cortison (E)

Zur Bestimmung von Cortison im Speichel wurde die von Weber et al. (2000) für die Messung im Plasma angegebene Methode adaptiert. Die verwendeten Materialien finden sich in der Tabelle 5.1 im Anhang.

Extraktion

Zu je 20 µL der Kontrollen und je 100 µL der Speichelproben wurden je 100 µL Tritium markiertes Cortison und je 2 ml EGW? zugegeben und mit 5 mL Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, im Evaporator eingeengt.und in 1 mL EGW aufgenommen.

RIA

Zur Messung der bereits vorhandenen Radioaktivität (Recovery) wurden je 100 µL dieser Eluate im Beta-Szintillationszähler gemessen. 100 µL Eluate und Eichkurvenlösungen wurden mit 100 µL Tritium-markiertem Cortison und 200 µL Antikörper über Nacht bei 4°C inkubiert. Ungebundene Steroide wurden vom gebundenen mit 100 µl 1+3 Kohle getrennt und bei 3000 rpm in g angeben zentrifugiert. Die Radioaktivität des Überstandes wurde im Beta-Szintillationszähler gemessen und anhand der Eichkurven bestimmt.

2.11 Entnahme und Lagerung der Speichelproben

Die Patientinnen erhielten bei Beginn der Screening-Untersuchungen (U0) und nach der letzten Behandlung (U1, U2) Salivetten zur Sammlung der Speichelproben. Vor Beginn der Behandlung bzw. der Wartezeit wurde an 3 Tagen hintereinander morgens, mittags und abends gesammelt, zu U1 und U2 dagegen je an einem Tag. Die Salivette besteht aus zwei ineinander passenden Plastikröhrchen unterschiedlicher Größe. Im inneren Röhrchen befindet sich eine Watterolle, die zum Aufsaugen des Speichels einige Minuten in den Mund gelegt wird und auf der auch leicht herumgekaut werden kann. Anschließend wird die Watterolle zurück in das innere Röhrchen gelegt, dieses in das äussere Röhrchen gesteckt und mit dem Plastikstöpsel verschlossen. Vor der Lagerung wird die Salivette zentrifugiert, wobei der Speichel aus der Watterolle durch ein Loch im Boden des inneren Röhrchens in das äussere Röhrchen läuft. Anschließend wurden die Proben bei -20 C° eingefroren und bis zur Messung gelagert.

2.12 Sicherheitsparameter

Bei jeder Visite (U0,U1,U2) wurden systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht (BMI) der Patintinnen gemessen.

2.13 Begleiterkrankungen und unerwünschte Ereignisse

Bereits bestehende bzw. während der Studiendauer neu aufgetretene Begleiterkrankungen wurden zu Studienbeginn und anschließend zu U1 und U2 erfasst. Nach Studienbeginn hinzugekommene Erkrankungen wurden als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Ein Kausalzusammenhang mit der Shiatsu-Therapie wurde als kein, möglich, wahrscheinlich, sicher oder nicht beurteilbar eingeschätzt.

2.14 Begleitmedikation

Die Begleitmedikation wurde zu Studienbeginn (U0) und im weiteren Verlauf (U1,U2) gemäss der Roten Liste 2010 dokumentiert.

2.15 Statistische Analyse

2.15.1 Auswertung der Fragebögen

Zur Dateneingabe wurde das Programm Excel (Version 2003) verwendet. Für die Symptomskalenwerte der Therapiegruppe und der Wartegruppe vor und nach Therapie- bzw. Wartezeit wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet.

Aufgrund der geringen Probandenzahl wurden nur parameterfreie statistische Methoden eingesetzt. Diese rechnen nicht mit den Messwerten oder davon abgeleiteten Variablen, sondern mit Rangplätzen. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem SAS-Programmpaket Version 9.1.3.

Bei Prüfung des Unterschieds von Messwerten zwischen zwei Zeitpunkten liegen abhängige Daten vor. Deshalb wurde jeweils die Differenz der Messwerte auf Abweichung von Null getestet (SAS-Prozedur Univariate mit dem Wilcoxon Vorzeichen-Rangtest für eine Stichprobe). Mittelwertvergleiche zwischen Therapie- und Wartegruppe, z.B. die Prüfung auf Unterschiedlichkeit der Ausgangswerte (zu U0), wurden varianzanalytisch mit dem Wilcoxon Rangsummen-Test (äquivalent dem Mann-Whitney U-Test) durchgeführt (SAS-Prozedur NPAR1WAY). Ebenso wurden 2-Gruppenvergleiche bezüglich der Veränderungswerte (Differenz zwischen zwei Messzeitpunkten) durchgeführt. Die Fragebogen-Summenwerte bzw. deren Subskalen wurden in einer zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor Zeit (U0 und U1) und einem Gruppierungsfaktor (Therapiegruppe, Wartegruppe) ausgewertet. Die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe erlaubt die inferenzstatistische Aussage zum Unterschied der Veränderung zwischen den beiden Gruppen. Zu diesem Zweck wurden aus allen Symptomskalen beider Gruppen und aus allen Messzeitpunkten Rangwerte gebildet und anstatt der Symptomskalen per Varianzanalyse in der SAS-Prozedur GLM verrechnet.

Die Angabe von Irrtumswahrscheinlichkeiten (P-Werte) ist deskriptiv zu verstehen und illustriert lediglich das Ausmaß eventueller Unterschiede von Messwerten zwischen den Messzeitpunkten und Patientengruppen. Alle Ergebnisse der Auswertung dienen zur Generierung von Hypothesen, da es sich um eine Feasibility-Studie handelt. .

2.15.2 Auswertung der Cortisolwerte

Die Auswertung der gemessenen Cortisolwerte erfolgte weitgehend gemäß Sephton (2000, 2004). Für die Sammlung der Speichelproben wurde folgender Zeitrahmen vorgegeben: Morgens 8-10 Uhr, mittags 12-14 Uhr und abends: 20-24 Uhr. Eine Abweichung vom vorgegebenen Zeitrahmen hatte keine statistsiche Konseuuenz. Bei der statistischen Aufbereitung der Daten wurde nicht wie bei Sephton über die 3 Tage gemittelt, da nur zu U0 Messungen für 3 Tage vorliegen. Von diesen wurde für die vergleichende Auswertung jeweils der letzte vollständige Sammeltag verwendet. Nur wenn dieser nicht vorhanden oder unvollständig war, wurde der 2. oder der 1. Tag berücksichtigt. Diese Vorgehensweise wurde vor Auswertung der Ergebnisse festgelegt.Aus den Cortisolwerten des jeweiligenTages wurden die unten beschriebenen Variablen AUC (Area Under Curve), Slope, Konstante und Tagesmittelwert, Morgen- und Abendwert errechnet.

Area Under Curve (AUC)

Die AUC wurde gemäß der Trapezregel berechnet und die bei der Probenabgabe angegebenen genauen Uhrzeiten bei Normierung auf eine Stunde verwendet.

Die Trapezregel lautet: $AUC = 0{,}5 * (W + X)*(Tx - Tw) + 0{,}5(X + Y)*(Ty - Tx)$

[W = Cortisolkonzentration morgens, X = Cortisolkonzentration mittags, Y = Cortisolkonzentration abends, Tw = Uhrzeit morgens, Tx = Uhrzeit mittags, Ty = Uhrzeit abends]

Die auf die Stundenzahl normierte AUC_N errechnet sich aus $AUC/(Ty – Tw)$

Slope und Konstante

Die Slope entspricht der Steigung des Cortisol-Tagesverlaufs. Diese wurde analog zu Sephton als Regression des natürlichen Logarithmus des Cortisolwertes errechnet. Die Konstante entspricht dem Achsenabschnitt, bei dem die Cortisol-Kurve die y-Achse schneidet. Das Regressionsergebnis basiert auf nur drei Wertepaaren (Höhe des Laborwertes und Uhrzeit).

Tagesmittelwert

Der Tagesmittelwert berechnet sich als Mittelwert aus der Cortisolkonzentration morgens, mittags und abends. Bei den angenommenen Referenzwerten für Cortisol liegt der Referenzbereich des Tagesmittelwertes für Gesunde zwischen 1.2 ng/ml und 4.8 ng/ml.

Morgen- und Abendwert

Für jede Gruppe und Untersuchungszeitpunkt wurden Mittelwerte aus den Morgen- und Abendwerten der Cortisolkonzentrationen errechnet (Referenzbereich: Morgenwert: 2 – 10 ng/ml, Abendwert: 0.5 – 1.7 ng/ml).

2.15.3 Auswertepopulation

Die Auswertepopulation für die Intention to treat Analyse enthält alle Patinnen, die nach der Randomisierung an mindestens einer Shiatsu Sitzung teilnahmen und von denen Daten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt vorhanden waren. Damit wird auch die Patientin, die die Studie nach der 2. Shiatsu-Sitzung vorzeitig abbrach, bis zur Visite U1 berücksichtigt. Diese Patientin erschien jedoch nicht mehr zur Abschlussuntersuchung (U2).

2.16 Ethische und rechtliche Grundlagen

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 1996 durchgeführt.

Vor Beginn der Rekrutierung lag die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg vom 24.03.2005 vor.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung der Patientinnen

Die Rekrutierung fand in der Ambulanz für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Universitätsklinik Heidelberg vom 24.03.05 bis 7.4.05 statt.

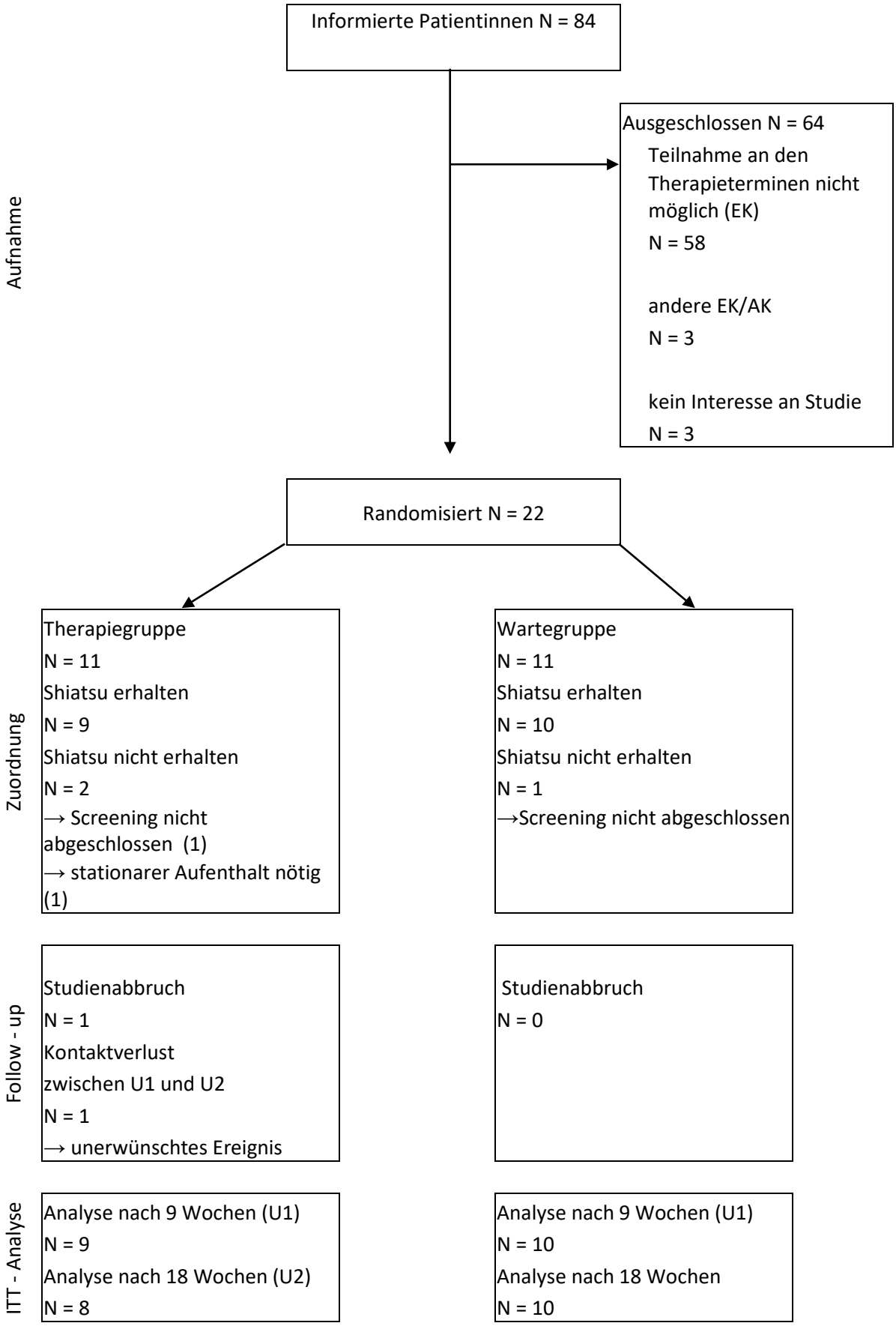
86 Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden, die Interesse an einer Studie mit einem homöopathischen Komplexmittel hatten, bei denen jedoch eine Teilnahme nicht möglich war (Ein-/Ausschlusskriterien nicht zutreffend) oder abgelehnt wurde (kein Interesse am Studiendesign), wurden über die Möglichkeit einer Teilnahme an der vorliegenden Studie informiert. Davon wurden 22 randomisiert. Die restlichen 64 Patientinnen wurden nicht randomisiert, da bei 61 die Ein/ Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren (bei 58 war eine Teilnahme aus terminlichen Gründen nicht möglich) oder kein Interesse an der Studie bestand (3 Pat.).

3.2 Patientienfluss und Analysedatensätze

Der Patientenfluss ist in Form eines Diagramms nach Consort in der Abbildung 3.1 dargestellt.

Von 22 Patientinnen wurden jeweils 11 in die beiden Studiengruppen Therapie (TG)- bzw. Wartegruppe (WG) randomisiert. Nach der Randomisierung kam es zu vier drop-out-Fällen. Drei Patientinnen erhielten keine Studientherapie und wurden von der ITT-Analyse ausgeschlossen. Zwei von ihnen führten nicht alle vorgesehenen Screeninguntersuchungen durch, bei einer weiteren Patientin war kurzfristig eine stationäre Aufnahme erforderlich. Eine Patientin brach die Studientherapie nach der zweiten Shiatsu-Sitzung ab, da bei ihr ein unerwünschtes Ereignis (UE) auftrat. Ihre vorhandenen Daten flossen in die ITT-Analyse mit ein.

Somit bestand das ITT-Set für das Hauptzielkriterium aus insgesamt 19 Patientinnen.



Şekil 1Abbildung 3.1: Flussdiagramm nach CONSORT

N = Patientinnenzahl, ITT = Intention to treat

3.3 Basisdaten zu Studienbeginn

3.3.1 Demographische Daten und Sicherheitsparameter

Beide Gruppen werden in Bezug auf Alter, Gewicht und BMI verglichen (Tabelle 5.2). Das mittlere Alter lag bei 51.3 und entspricht damit dem durchschnittlichen Menopausenalter. Der über beide Gruppen gemittelte BMI lag mit 26.5 im Normalbereich für diese Altersgruppe. Bei der Einzelbetrachtung ist in der Therapiegruppe im Vergleich zur Wartegruppe ein etwas höheres Durchschnittsgewicht ersichtlich.

Der Anteil an postmenopausalen Frauen lag insgesamt höher. Die Verteilung auf Therapie- und Wartegruppe war ausgeglichen (Tabellen 5.3).

Bezüglich des Nikotinkonsums (Tabellen 5.4) bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen Therapie- und Wartegruppe. Insgesamt waren 4 der 19 Patientinnen Raucherinnen .

Zusätzlich zum BMI wurden die Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck (RR) erfasst (Tabellen 5.5). Diese erwiesen sich als normal für beide Gruppen .

3.3.2 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation

Zu Studienbeginn wurden Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der Patientinnen erfasst (Tabellen 5.6 und 5.7)

Mit 4 Ausnahmen gab jede Patientin mindestens eine Erkrankung an. Bei einem Großteil lagen mehrere Erkrankungen gleichzeitig vor. Am häufigsten kamen endokrinologische Krankheiten und Stoffwechselerkrankungen vor (N = 6). Schilddrüsenfunktionsstörung war hier die häufigste Diagnose (N = 6). Darauf folgten Herz-Kreislauf-, Skelett-, Muskel- und Nervensystem-Erkrankungen. Die Verteilung auf beide Gruppen war gleichmäßig. Lediglich bei den Muskel-und Nervensystemerkrankungen fiel in der WG eine etwas höhere Anzahl an Betroffenenen auf (WG: N = 4, TG: N = 1).

6 Patientinnen gaben die Einnahme von mehr als 5 Medikamenten an. 9 Patientinnen nahmen mindestens ein Phytotherapeutikum ein (TG: N = 4, WG: N = 5), wobei 4 dieser Präparate zur Linderung klimakterischer Beschwerden eingenommen wurden. Insgesamt 5 Patientinnen erhielten zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine Hormontherapie (TG: N = 1, WG: N = 4).

3.3.3 Status der klimakterischen Beschwerden

Der Status der klimakterischen Beschwerden wurde mittels der MRS II und der Klimakteriumsskala nach Greene erhoben. Der Status der Beschwerden beider Gruppen wird in Form von Einzelitems der MRS II in der Tabellen 5.8 und anhand der Subskalen für beide Fragebögen in den Tabellen 5.9 und 5.11 aufgeführt.
Beide Gruppen haben starke klimakterische Symptome. In der Wartegruppe liegen die Beschwerden im Vergleich etwas höher (Summenskala MRS II: TG: M = 19.78, WG: M = 24.60; Summenskala Klimakteriumsskala nach Greene: TG: M = 23.78, WG: M = 26.9). Die somatischen Beschwerden liegen tendenziell etwas höher in der WG. In beiden Gruppen stehen somato-vegetative Symptome (Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelbeschwerden) im Vordergrund. Der niedrigste Mittelwert wird in beiden Gruppen in der urogenitalen Subskala erzielt, wobei hier Sexualprobleme überwiegen (Tabelle 5.16).

3.3.4 Status von Angst und Depressivität

Die Rangvarianzanalyse der HADS zwischen U0 und U1 findet sich in der Tabelle 5.10. Ein Vergleich beider Gruppen vor Therapiebeginn (U0) zeigt weder bei der Angst (TG: M = 10.33, WG: M = 10.10) noch bei der Depression (TG: M = 9, WG: M = 9.80) einen bedeutsamen Unterschied . Angst und Depression liegen in beiden Gruppen über dem cut-off-Wert für eine grenzwertige Symptomatik.

3.3.5 Status des Cortisol-Spiegels

Aus den zu Studienbeginn an 3 aufeinanderfolgenden Tagen abgegebenen Speichelproben wurde die Cortisolkonzentration gemessen. Daraus wurde dann für jede Gruppe der Tagesmittelwert, AUC_N und die Slope berechnet. Die Cortisolspiegel und die Variablen AUC_N und Slope für die ersten 3 Tage zu Studienbeginn sind in der Tabelle 5.12 aufgeführt. Der zirkadiane Rhythmus ist durchgehend in beiden Gruppen erkennbar, d.h. der Cortisol-Spiegel ist morgens am höchsten und fällt bis zum Abend sowohl in der Therapie- als auch in der Wartegruppe ab. Die gemessenen und berechneten Cortisolparameter dieser 3 Tage sind sowohl in der Therapie- als auch in der Wartegruppe unterschiedlich.

Da laut Studienprotokoll im späteren Verlauf (U1, U2) nur an je einem Tag Speichel gemessen wurde, wurde für statistische Analysen, sofern vorhanden, immer der 3. Tag von U0 verwendet. Bei Betrachtung des Tagesmittelwertes des 3. Tages zu Studienbeginn fällt kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen auf (TG: Mittelwert = 0.71, WG: Mittelwert = 1.0). Der Morgenwert in der TG befindet sich am dritten Tag unterhalb des Referenzbereichs, in der WG liegt er grenzwertig im Referenzbereich. Die Abendwerte in beiden Gruppen sind ebenfalls niedrig. In der WG liegt er sogar ausserhalb des Referenzbereiches.

3.4 Analyse des Hauptzielkriteriums

Das Hauptzielkriterium (primärer Endpunkt) ist die Differenz der Summenskalen der MRS II zwischen dem Therapieabschluss der Therapiegruppe (U1) und zu Studienbeginn (U0) und erfolgte mit Hilfe der Rangvarianzanalyse mit den Faktoren Gruppe (TG und WG) und Zeit (U0 und U1). Die Rangvarianzanalyse ist in der Tabelle 5.13 Nr. zu finden.
In der TG verbesserte sich die Summensakala von 19.78 auf 13.33 Punkte (Differenz = 6.44 Punkte), In der WG, die noch keine Therapie erhalten hatte, sank der Mittelwert der Summenskala von 24.60 auf 22.60 Punkte (Differenz = 2 Punkte,). Nimmt man beide Gruppen zusammen, zeigt sich über dem Faktor Zeit eine Veränderung von U0 nach U1 (P = 0.005). Die Wechselwirkung zeigt an, dass sich die Differenzen zwischen den beiden Gruppen unterscheiden (P = 0.028). Damit ist die Besserung in der Therapiegruppe größer als in der Wartegruppe.

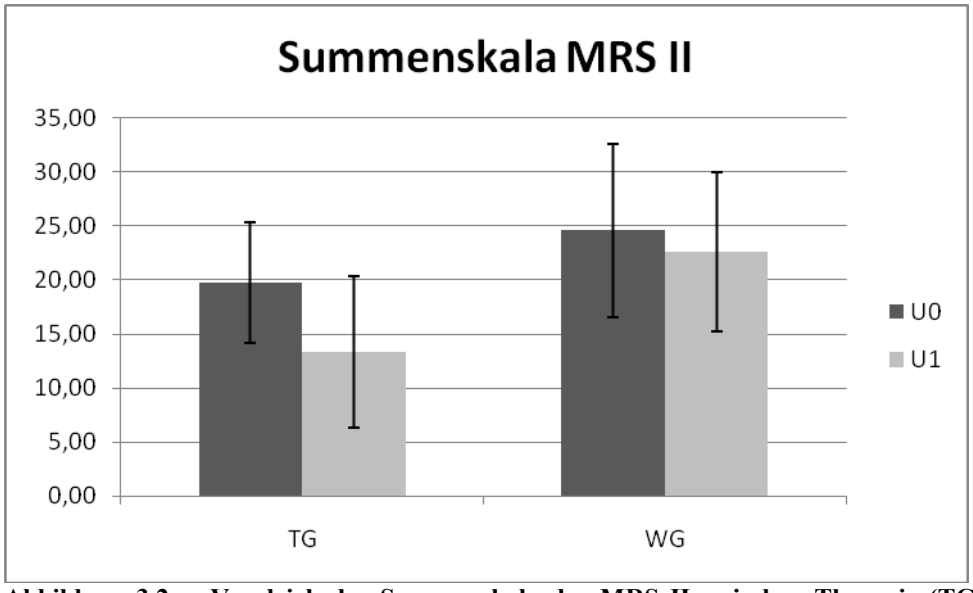


Abbildung 3.2 - Vergleich der Summenskala der MRS II zwischen Therapie (TG)- und Wartegruppe (WG) zwischen U0 und U1 (ITT)

3.5 Analyse der Nebenzielkriterien

3.5.1 Analyse der Fragebögen

Im folgenden werden Sub- bzw. Summenskalen der MRS II, HADS und der Klimakteriumsskala nach Greene zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich aufgezeigt. Es sollen nur die wichtigsten statistischen Vergleiche aufgeführt werden. (Tabellen 5.14, 5.15, 5.16). (Tabellen 5.17, 5.18, 5.19, 5.20, 5.21, 5.22). Für den Zeitraum U1 bis U2 existiert keine Kontrollgruppe, da beide Gruppen zu U2 bereits Shiastu erhalten hatten. Veränderungen zwischen U1 und U2 sind damit rein deskriptiv zu verstehen. Einzelitems der MRS II zu U1 und zu U2 sind in den Tabellen 5.23-5.24 ersichtlich.

3.5.1.1 Analyse der MRS II

U0 bis U1: Vergleich des Therapieeffekts in der TG mit dem Warteeffekt in der WG (Rangvarianzanalyse mit Messwiederholung)

Die Rangvarianzanalyse mit Mittelwerten und P-Werten für die Subskalen der MRS II zwischen U0 und U1 findet sich in Tabelle 5.14. Die MRS II umfasst die somatische, psychische und die urologische Subskala.
Eine Reduktion der Mittelwerte von U0 nach U1 findet sich für alle drei Subskalen sowohl in der TG als auch in der WG (Abbildungen 3.3 – 3.5) Aus der Rangvarianzanalyse ergibt sich bei Zusammenfassung beider Gruppen in der psychischen Subskala über dem Faktor Zeit eine Veränderung von U0 nach U1 (P = 0.005). Die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe zeigt jedoch, dass sich die Differenzen bezüglich der psychischen Subskala zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheiden (P = 0.156). In der urogenitalen Subskala zeigt sich weder über die Zeit (P = 0.455) noch in der Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe (P = 0.071) eine Veränderung der Beschwerden. Die somatische Subskala weist ebenfalls weder über die Zeit (P = 0.064) noch in der Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe (P = 0.570) eine Veränderung auf.

U1 bis U2: Effekte durch Therapie in der WG und Veränderungen in der TG bis Abschlussuntersuchung

Zu U2 zeigt sich in der TG keine weitere Veränderung der Beschwerden Tabelle 5.17, 5.20, Abb. 3.3 – 3.6). In der WG dagegen wird bei den somatischen und bei den urogenitalen Beschwerden zu U2, also nach Therapie, eine Verbesserung beobachtet. Die Summenkala betrug in der WG zu U1 22.6 Punkte und fiel zu U2 auf 18.1 Punkte ab (Differenz = 4.5 Punkte, P = 0.0234), Tabelle 5.20.

.

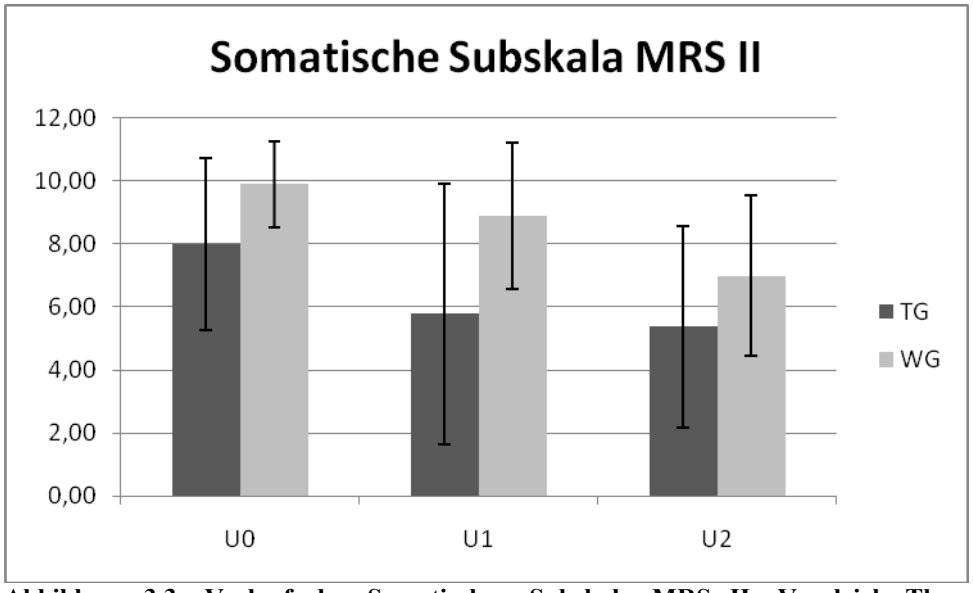


Abbildung 3.3: Verlauf der Somatischen Subskala MRS II: Vergleich Therapiegruppe (TG) vs. Wartegruppe (WG) in 3 Untersuchungszeitpunkten (U0, U1 und U2)

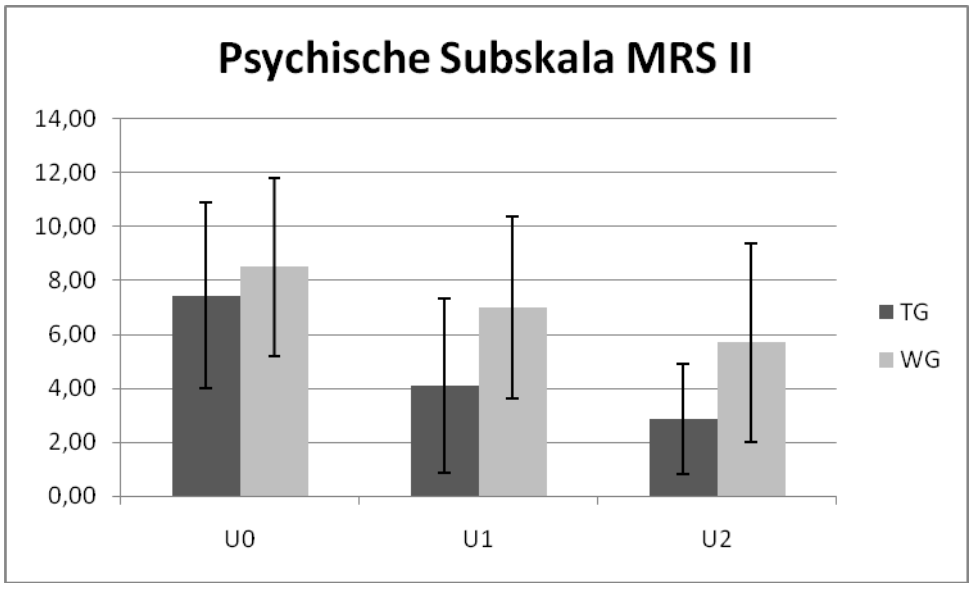


Abbildung 3.4: Verlauf der Psychischen Subskala MRS II: Vergleich Therapiegruppe (TG) vs. Wartegruppe (WG) in 3 Untersuchungszeitpunkten (U0, U1 und U2)

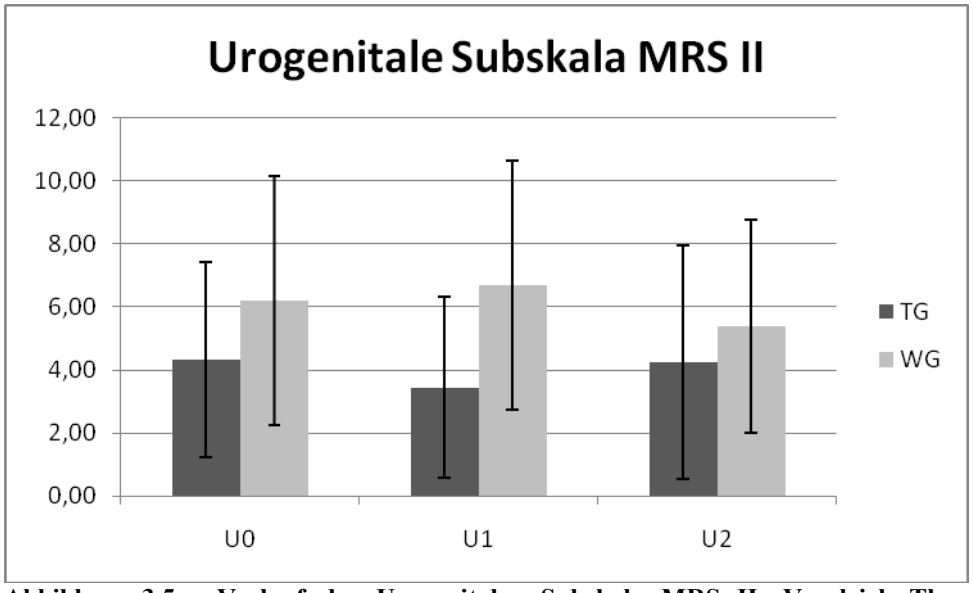


Abbildung 3.5 - Verlauf der Urogenitalen Subskala MRS II: Vergleich Therapiegruppe (TG) vs. Wartegruppe (WG) in 3 Untersuchungszeitpunkten (U0, U1 und U2)

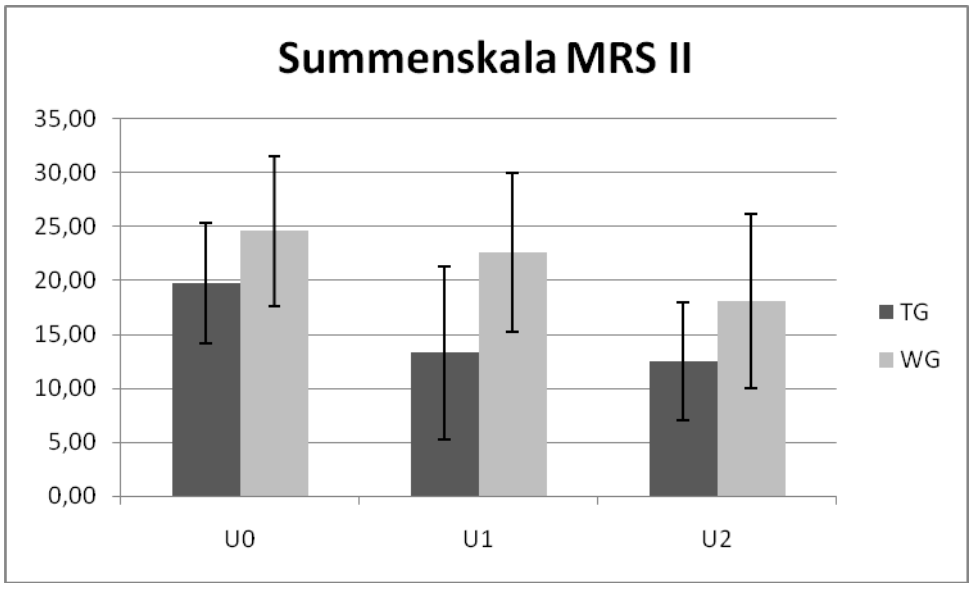


Abbildung 3.6 - Verlauf der Summenskala MRS II: Vergleich Therapiegruppe (TG) vs. Wartegruppe (WG) in 3 Untersuchungszeitpunkten (U0, U1 und U2)

3.5.1.2 Analyse der HADS

U0 bis U1: Vergleich des Therapieeffekts in der TG mit dem Warte-Effekt in der WG (Rangvarianzanalyse mit Messwiederholung)

Die Rangvarianzanalyse der HADS zwischen U0 und U1 findet sich in der Tabelle 5.15. In der Therapiegruppe ist eine Abnahme der Angst nach Therapie (U1) zu sehen (U0: M = 10.33, SD = 2.18; U1: M = 8.56, SD = 2.30). In der Wartegruppe bleibt von U0 nach U1 das Symptom Angst (U0: M = 10.10, SD = 2.73; U1: M = 10, SD = 1.33) nahezu unverändert. Die Rangvarianzanalyse zeigt eine deutliche Abnahme der Angst im Vergleich zur Wartegruppe (P = 0.053). Die Depression nimmt in der TG dagegen leicht zu (U0: M = 9, SD = 1.12; U1: M = 9.78, SD = 1.64). In der Wartegruppe bleibt die Depression weiterhin grenzwertig bestehen (U0: M = 9.80, SD = 1.55; U1: M = 9.5, SD = 1.35). Die Gruppen zeigen eine gegenläufige Entwicklung und damit besteht zu U1 in der TG im Vergleich zur WG ein deutlicher Unterschied (P = 0.017).

U1 bis U2: Effekte durch Therapie in der WG und Veränderungen in der TG bis zur Abschlussuntersuchung

Im Vergleich mit U1 zeigt sich zu U2 nach Beendigung der Therapieserie der WG in dieser keine Veränderung der Symptome Angst und Depression. Bei den Patientinnen sind Angst und Depression weiterhin grenzwertig. Auch in der TG verändern sich Schwere der Angst und Depression 9 Wochen nach Ende der Therapie nicht mehr deutlich. Die Angst bleibt in dieser Gruppe weiterhin im Normalbereich. Die Depression bleibt trotz leichter Zunahme nach wie vor grenzwertig (Tabelle 5.18 - 5.21).

3.5.1.3 Auswertung der Klimakteriumsskala nach Greene

U0 bis U1: Vergleich des Therapieeffekts in der TG mit dem Warte-Effekt in der WG (Rangvarianzanalyse mit Messwiederholung)

Die Rangvarianzanalyse zur Klimakteriumsskala nach Greene findet sich in der Tabelle 5.16. In der Therapiegruppe fällt nach Therapie (U1) eine Verbesserung bei den psychischen Symptomen (U0: M = 13, U1: M = 9.22), bei Angst (U0: M = 7.33, U1: M = 4.89), Depression (U0: M = 5.67, U1: M = 4.33) und in der Summenskala (U0: M = 23.78, U1: M = 18.44) auf. In der WG zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung in allen Subskalen mit Ausnahme der sexuellen Symptomatik und in der Summenskala am Ende der Wartephase

(U1). Damit sind die Verbesserungen der TG in den Sub- bzw. Summenskalen der Klimakteriumskala nach Greene im Vergleich zur WG (mit Ausnahme der sexuellen Symptomatik (P = 0.062) nicht deutlich. .

U1 bis U2: Effekte durch Therapie in der WG und Veränderungen in der TG bis zur Abschlussuntersuchung

Nach Beendigung der Behandlungsserie der Wartegruppe (U2) zeigt sich bei den vegetativen Symptomen eine Verbesserung im Vergleich zu U1. Diese Entwicklung ist im Vergleich zur TG von U1 nach U2 unterschiedlich. In der TG bleibt der Beschwerdestatus 9 Wochen nach Abschluss der Therapie (U2) unverändert (Summenskala Differenz U2-U1 = 0)(Tabelle 5.22).

3.5.2 Analyse der Glukokortikoide

3.5.2.1 Cortisol

Durch mangelnde Sorgfalt bei der Probensammlung konnten nicht alle Patientinnen bei der vergleichenden Cortisol-Analyse berücksichtigt werden. Die folgenden deskriptiven Analysen beruhen auf den zu dem jeweiligen Zeitpunkt vorhandenen Daten. Es wurden insgesamt 342 Speichelproben erwartet. Cortisol konnte aus 330 (96.5 %) Speichelproben gemessen werden. Eine Patientin aus der TG sammelte nach dem Studienabbruch zu U1 und U2 keine Proben mehr. Daher wurde diese Patientin bei der vergleichenden Cortisolanalyse nicht berücksichtigt. Damit wurden bei 8 Patientinnen der TG vergleichende Analysen der Parameter Morgen- und Abendwert, Tagesmittelwert, Slope, AUC und Konstante zu allen Untersuchunszeitpunkten durchgeführt. In der WG besteht die vergleichende Analyse der Parameter Tagesmittelwert, AUC, Slope und Konstante zwischen U0 und U1 aus 10 und zwischen U1 und U2 aus 7 Patientinnen. Zu U2 existieren 9 Morgenwerte und 8 Abendwerte. Zu U0 und U1 liegen Morgen- und Abendwerte aller 10 Patientinnen vor. In der WG sind die fehlenden Proben auf zu geringe Speichelmengen zurückzuführen. Individuelle Tagesverläufe (einschliesslich aller drei Tage zu U0) finden sich in der TG zu U0 bei 9, zu U1 und U2 bei 8 Patientinnen, in der WG liegt bei 5 Patientinnen ein unvollständiger Tagesverlauf vor. Die Ergebnisse der statistischen Analysen der Cortisolvariablen finden sich in den Tabellen 5.25 und 5.26 und Abbildungen 5.5 – 5.9.

Tagesmittelwert

Zur Analyse wurde in der Regel zu U0 der 3. Tag berücksichtigt. Im Studienverlauf sieht man in der TG keine auffällige Veränderung der Cortisol-Tagesmittelwerte nach Ende der Behandlungsserie (N = 8, Differenz (U1-U0) = 0.07, P = 0.6406). Am Ende der Nachbeobachtungsphase (U2) ist eine Zunahme um 0.63 ng/ml zu beobachten, wobei dies keine deutliche Veränderung darstellt (N = 8, P = 0.1094). Die WG dagegen weist nach Ende ihrer Wartephase (U1) also vor Beginn ihrer Behandlungsserie eine Reduktion des Mittelwertes auf (N = 10, Differenz (U1-U0) = –0.5, P = 0.0371). Die Entwicklung beider Gruppen ist von U0 nach U1 damit tendenziell unterschiedlich (P = 0.0684). Nach Durchführung der Therapie nimmt in der WG der Mittelwert zu (N = 7, Differenz = 1.40, P = 0.0313). In der Gesamtentwicklung jedoch ist keine deutliche Zunahme zu verzeichnen (N = 7, Differenz (U2-U0) = 0.14, P = 0.81).

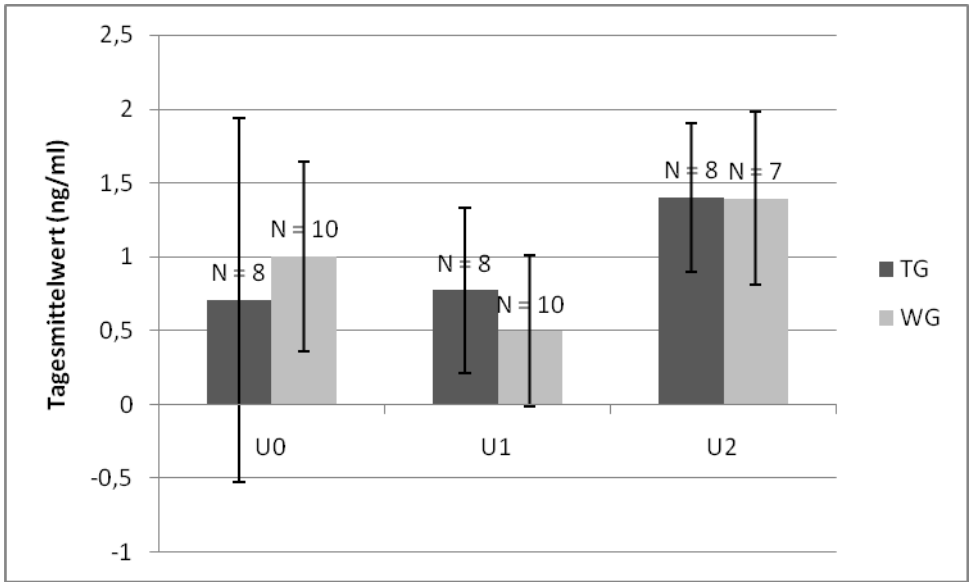


Abbildung 3.7 - Tagesmittelwerte für Cortisol: Vergleich Therapiegruppe (TG) vs. Wartegruppe (WG) für 3 Untersuchungszeitpunkte (U0,U1 und U2)

Morgen- und Abendwert

In der TG ist zunächst eine leichte Zunahme sowohl des Morgen- als auch des Abendwertes zu U1 zu beobachten (Differenz Morgenwert (U1-U0) = 0.23, P = 0.55; Differenz Abendwert (U1-U0) = 0.11, P = 1.0). Eine Normalisierung dieser Werte findet sich nicht. Zu U2 normalisiert sich der Morgenwert, auch wenn die Differenz der Zunahme nicht groß ist

(Differenz Morgenwert (U2-U1) = 0.75, P = 0.25; Differenz Abendwert (U2-U1) = 0.29, P = 0.20). Bei Betrachtung der gesamten Entwicklung der Morgen- und Abendwerte in der TG von Studienbeginn bis Studienende ist insbesondere bei den Abendwerten eine deutliche Zunahme zu beobachten, die jedoch nicht für eine Normalisierung ausreicht (Differenz (U2-U0) = 0.4, P = 0.02; M = 0.43875).

Die WG weist am Ende ihrer Wartephase (U1) einen geringen Abfall beider Parameter auf (Differenz Morgenwert (U1-U0) = –0.8, P = 0.08; Differenz Abendwert (U1-U0) = –0.38, P = 1.0). Am Ende ihrer Behandlungsserie (U2) ist dagegen ein deutlicher Anstieg sowohl beim Morgen- (Differenz (U2-U1) = 1.39, P = 0.04) als auch beim Abendwert (Differenz (U2-U1) = 0.57, P = 0.01) zu beobachten und führt zu einer Normalisierung dieser Parameter zu U2. Nach anfänglichem Abfall und deutlichem Anstieg im Anschluss an die Therapie ist jedoch in der Gesamtentwicklung die Zunahme nicht deutlich (Morgenwert: Differenz (U2-U0) = 0.57, P = 0.36; Abendwert: Differenz (U2-U0) = 0.09, P = 0.2)

AUC_N, Slope und Konstante

Zur Charakterisierung des Tagesprofils wurden zusätzlich die AUC_N (auf eine Stunde normiert), die Slope (Steigung) und die Konstante bestimmt.

Die AUC_N bleibt in der TG nach Behandlung unverändert Differenz = 0.08, P = 0.5469) und zeigt in der anschließenden Nachbeobachtungszeit eine leichte Zunahme (Differenz = 0.61, P = 0.0391), die auch in der Gesamtentwicklung von U0 nach U2 ersichtlich ist (Differenz U2-U0 = 0.69, P = 0.02). In der WG nimmt die AUC_N am Ende der Wartephase konform zum Tagesmittelwert ab (N = 10, Differenz (U1-U0) = -0.42, P = 0.0098) und nimmt zu U2 in der WG wieder zu (N = 7, Differenz (U2-U1) = 0.75, P = 0.0156). In der Gesamtentwicklung jedoch ist keine signifikante Zunahme zu verzeichnen (Differenz U2-U0 = 0.16, P = 0.94).

Die Steigung (Slope) hat zu Studienbeginn in beiden Gruppen einen abfallenden Verlauf (TG: Slope = –0,27; WG: Slope = –0,31; P = 0,6251). In der TG zeigt sich nach Behandlung keine auffallende Veränderung der Steigung (Differenz (U1-U0) = -0.03, P = 0.74). Auch zu U2 besteht im Vergleich zu U1 keine Veränderung der Slope (Differenz (U2-U1) = 0.14, P = 0.14). Wenn jedoch die gesamte Entwicklung von U0 nach U2 betrachtet wird, ist eine tendenzielle Abflachung der Slope zu erkennen (Differenz (U2-U0) = 0.11, P = 0.0781). In der WG verändert sich die Steigung bis zum Ende der Wartephase (U1) nicht (Differenz (U1-U0) = 0.02, P = 0.56). Nach Behandlung der WG flacht die Slope in dieser Gruppe hingegen tendenziell ab (N = 7, Differenz (U2-U1) = 0.18, P = 0.08). Diese Entwicklung ist von U0

nach U2 deutlich (N = 7, Differenz = 0.19, P = 0.0313). Die Entwicklung der Slope unterscheidtn sich in beiden Gruppen nicht (P = 0.3986).
Die Konstante zeigt weder in der TG (N = 8, Differenz (U1-U0) = 0.59, P = 0.55; Differenz (U2-U1) = -0.24, P = 0.74, Differenz (U2-U0) = 0.35, P = 0.74) noch in der WG (N = 10, Differenz (U1-U0) = -0.98, P = 0.38, N = 7, Differenz (U2-U1) = -0.33, P = 0.94, N = 7, Differenz (U2-U0) = -1.06, P = 0.69) zu einem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Veränderung.

Individueller Kurvenverlauf

Es wurde für jede Patientin der ITT-Gruppe (19 Patientinnen) der tägliche Kurvenverlauf des Hormons Cortisol zu U0, U1, und U2 erstellt (Abbildungen 5.10—5.28). Zu U0 bestehen je 3 Tagesverläufe, zu den anderen Untersuchungszeitpunkten je 1 Tagesverlauf. Die 3 Tage zu U0 zeigen einen zueinander ähnlichen Verlauf bei 2 Patientinnen der TG und bei vier Patientinnen der WG. Einen an allen 3 Tagen normalen Tagesverlauf weist keine der Patientinnen auf. Eine an allen 3 Tagen vorhandene Zirkadianik mit einem von morgens nach abends abfallenden Kurvenverlauf ist bei insgesamt 11 Patientinnen (TG: 3, WG: 8) zu sehen. Obwohl bei diesen Patientinnen zwar der morgendliche Wert am höchsten und der abendliche Wert am niedrigsten ist, liegen die Konzentrationen zu den unterschiedlichen Tageszeiten nicht durchgängig im Referenzbereich, sodass nicht von einem normalen Kurvenverlauf gesprochen werden kann. Auch im weiteren Verlauf findet sich keine Tageskurve, bei dem die Cortisolkonzentration morgens, mittags und abends im Referenzbereich liegt.

Kurvenverlauf im gruppenspezifischen Vergleich

Es wurden für beide Gruppen getrennte Tagesverläufe (Tabelle 5.27, Abbildungen 5.29 und 5.30 erstellt und zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen (Abbildung 5.32-5.36).
Zu Studienbeginn (U0) stellen sich die Cortisol-Verläufe in beiden Gruppen im Vergleich annähernd gleich dar. In der Therapiegruppe ist zu U0 und U1 ein insgesamt zu flacher Kurvenverlauf mit vorhandener Zirkadianik zu erkennen. Zu U2 findet sich ein annähernd normaler Kurvenverlauf, mit einer sich im unteren Referenzbereich befindenden Morgen-

(M = 2.55 ng/ml, SD = 1.33), Mittag- (M = 1.21 ng/ml, SD = 0.66) und leicht unter dem Referenzbereich liegenden Abendkonzentration (M = 0.44, SD = 0.3) des Cortisol.
Auch in der WG zeigt sich eine ähnliche Entwicklung. Während der Tagesverlauf zu U0 und U1 noch zu flach ist, ist zu U2 eine normale Kurve zu sehen (Morgenkonzentration: M = 2.73 ng/ml, SD = 1.73; Mittagkonzentration: M = 0.96 ng/ml, SD = 0.58; Abendkonzentration: M = 0.58 ng/ml, SD = 0.45).
Bei einem Vergleich der beiden Gruppen jeweils unmittelbar nach Abschluss der Therapie befindet sich der Tagesverlauf der TG (U1) nach wie vor unter dem angenommenen Referenzbereich, während der Kurvenverlauf der WG (U2) nun im Referenzbereich liegt. Der Zustand jeweils kurz vor der Therapie (TG: U0, WG: U1) war vergleichbar.
Genauso lassen sich auch keine Unterschiede zwischen U0 und direkt nach Therapie beider Gruppen (TG: U1, WG: U2) feststellen (Abbildung 5.29)

3.5.2.2 Cortison

Falls nach der Bestimmung von Cortisol noch ausreichend Speichel vorhanden war, wurde zusätzlich Cortison bestimmt. Von den erwarteten 342 Speichelproben konnte aus 317 (92.7%) die Cortison-Konzentration bestimmt werden. In der TG liegen 5 und in der WG 13 unvollständige Tagesverläufe vor (Tabelle 5.27). Hierbei sind auch die drei Tage zu U0 berücksichtigt. Daher wurde keine statistische Auswertung vorgenommen und es wurden nur die Kurven für den Tagesverlauf des Cortison analog zum Cortisol für jede Patientin zu U0, U1 und U2 einzeln erstellt (Abbildungen 5.37 - 5.55). Mittelwerte der gemessenen Cortisonkonzentrationen zu allen Untersuchungszeitpunkten morgens, mittags und abends finden sich in Tabelle 5.29 für beide Gruppen.
In der TG liegt der durchschnittliche Morgenwert der Cortison-Konzentration zu U0 bei 8.83 ng/ml (SD = 5.12, Maximum 36.6 ng/ml, Minimum bei 1.03 ng/ml) der Mittagwert bei 5.54 (SD = 2.37) ng/ml und der Abendwert 1.78 ng/ml (SD = 2.13, Maximum 9.49 ng/ml, Minimum 0.01 ng/ml).
In der WG beträgt die Cortisonkonzentration zu U0 morgens 7.61 ng/ml (SD = 4.99, Maximum 20.86 ng/ml, Minimum 0.01), mittags 4.30 (SD = 1.88) ng/ml, abends 1.13 ng/ml (SD = 0.91, Maximum 8 ng/ml, Minimum 0.01 ng/ml). In dieser Gruppe fällt im Verlauf nach U1 eine Abnahme der Morgenwerte im Durchschnitt auf (U2: Mean = 5.60 ng/ml, SD = 3.45 ng/ml), wobei die Zirkadianik durchgängig erhalten bleibt. Wenn beide Gruppen

zusammengefasst werden, beträgt die Cortisonkonzentration morgens 8.16 (SD = 4.94) ng/ml, mittags 4.89 (SD = 2.16) ng/ml und abends 1.46 (1.62) ng/ml.

Die 3 Tage zu U0 zeigen zueinander lediglich bei einer Patientin aus der TG und einer Patientin aus der WG einen ähnlichen Verlauf. Bei der Patientin aus der TG war auch für Cortisol ein vergleichbarer Verlauf der unterschiedlichen Tage zu U0 zu beobachten.

Auch bei Cortison wird analog zum Cortisol eine zirkadiane Rythmik mit einer von morgens nach abends abfallenden Hormonkonzentration erwartet. Im Durchschnitt liegt diese Zirkadianik sowohl für die Therapie- als auch für die Wartegruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten vor.

Eine Zirkadianik an allen 3 Tagen zu U0 ist bei insgesamt acht Patientinnen zu sehen (TG: 5, WG:3). Bei sechs von diesen acht Patientinnen ist auch für Cortisol eine Zirkadianik an allen 3 Tagen zu U0 vorhanden. Am Ende der Behandlungsserie (U1) und am Ende der Nachbeobachtungszeit (U2) stellt sich bei keiner Patientin, die zu U0 keine Zirkadianik aufwies, eine Verbesserung ein. In der WG verhält es sich ähnlich, bis auf den Fall einer Patientin, die am Ende der Wartephase (U1) einen zirkadianen Tagesverlauf aufweist, ohne dass zuvor an einem der 3 Tage zu U0 eine Zirkadianik erkennbar war. Zu U2 fehlt bei ihr der Abendwert. In der TG findet sich zu U1 bei vier Patientinnen und zu U2 bei sechs Patientinnen eine zirkadiane Rhytmik. In der WG sind es zu U1 acht Patientinnen und zu U2 zwei Patientinnen.

Einen zu allen Untersuchungszeitpunkten durchgehend normalen Kurvenverlauf weist keine der Patientinnen auf. Nach der achten Shiatsu-Behandlung (U1) ist bei einer Patientin aus der Therapiegruppe ein normaler Kurvenverlauf erkennbar. Bei einer weiteren Patientin sieht man zu U2 eine Verbesserung durch eine steilere Steigung im Vergleich zu allen zurückliegenden Untersuchungszeitpunkten. Bei einer Patientin zeigt sich zu U2 erstmals eine leichte Verbesserung des Tagesprofils. Davor fielen bei ihr Kurven ohne erkennbare Zirkadianrhythmik oder aber mit einem sehr flachen und insgesamt niedrigen Verlauf auf. Bei einer weiteren Patientin zeigt sich zu U2 ein annähernd normaler Tagesverlauf. Zu U1 verlief die Kurve jedoch flach. Deshalb kann man bei keiner der Patientinnen von einer anhaltenden Verbesserung bzw. Normalisierung des Tagesverlaufs sprechen.

3.5.3 Korrelation zwischen Cortisol und klimakterischen Beschwerden

3.5.3.1 Korrelation zwischen Cortisolvariablen und psychologischen Skalen

Die Korrelation erfolgte zwischen der MRS II, der HADS und der Klimakteriumsskala nach Greene und den Cortisolvariablen Tagesmittel, AUC_N und Slope. Diese sind in den Tabellen 5.30-5.32 dargestellt. Es wurden Wertepaare von 18 Patientinnen aus drei Untersuchungszeitpunkten (U0, U1, U2) gebildet. Es ergaben sich 51 Wertepaare, da bei drei Patientinnen zu U2 Laborwerte fehlen. Dabei zeigt sich eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Angst (HADS-Fragebogen) und dem Anstieg des Cortisol-Tagesmittelwerts (R = –0,32; P = 0.0226) bzw. der AUC_N (R = –0,26; P = 0.066). Es besteht ein Trend zu einer negativen Korrelation zwischen der depressiven Symptomatik, erfasst durch die HADS, und dem Cortisol-Tagesmittelwert (R = –0,24; P = 0.0947). Bei den restlichen psychologischen Skalen lässt sich keine Korrelation mit den Cortisolvariablen erkennen.

3.5.3.2 Korrelation zwischen individuellem Kurvenverlauf und MRS-Summenskala

Sowohl in der Therapie- als auch in der Wartegruppe hatte sich der Wert der Summenskala jeweils nach Therapie signifikant reduziert (TG: Differenz U1-U0 = 6.44 Punkte, P = 0.0117, WG: Differenz U2-U1 = 4.5 Punkte, P = 0.0234). Wenn man zwei Kontrastgruppen bildet mit Patientinnen, die eine besonders auffällige (Responder) (Tabelle 5.33) bzw. keine deutliche Verbesserung bzw. sogar eine leichte Verschlechterung (Non-Responder) (Tabelle 5.34) der MRS II Summenskala nach erfolgter Therapie aufweisen und deren Cortisol-Tagesverläufe vor und nach Therapie vergleicht, so zeigt sich bei 3 von 5 Respondern eine Normalisierung der morgendlichen Cortisolkonzentration. Die Slope verläuft bei diesen Patientinnen dementsprechend steiler nach Therapie. Eine Normalisierung der gesamten Cortisolkurve zeigt sich nicht. Bei einer Patientin nimmt der Morgen-Cortisolwert nach Therapie trotz Besserung der Beschwerden deutlich ab. Zu Studienbeginn hatte diese morgens einen normalen Cortisolwert.

Bei 1 von 4 Patientinnen aus der Non-Respondergruppe normalisiert sich der Abendwert der Cortisolkonzentration. Sonst zeigen sich keine auffälligen Veränderungen. Wie in der

Respondergruppe findet sich auch in dieser Gruppe weder vor noch nach Therapie ein normaler Kurvenverlauf.

3.5.3.3 Korrelation zwischen gruppenspezifischer Kurven und MRS-Summenskala

Die Wartegruppe zeigt zu U2 eine Normalisierung des Cortisol-Tagesverlaufs. Zu U0 und U1 fielen hier noch flache Kurvenverläufe auf. Auch die Summenskala verbessert sich nach Therapie (U2) in dieser Gruppe nachweislich (Summenkala: U1 = 22.6, U2 = 18.1, P = 0.0234).

3.6 Änderung der Begleitmedikation nach Studienbeginn

Eine Patientin, die wegen ihrer klimakterischen Beschwerden Cimcifuga-Extrakt einnahm, setzte diese Therapie während der Therapiephase ab. Eine weitere Patientin, die Cimcifuga-Extrakt einnahm, gab einen reduzierten Bedarf unter der Shiatsu-Therapie an. Bei einer Patientin konnte die HT nach Erhalt der Shiatsu-Behandlungen reduziert werden und sie gab an, diese ganz absetzen zu wollen.
Eine an Colitis ulcerosa erkrankte Patientin gab an, erstmals seit 7 Wochen keine Darmblutungen mehr gehabt zu haben, so dass während der Shiatsu-Behandlungsserien die Einnahme des Medikaments Salofalk reduziert werden konnte. Eine Auflistung der neu hinzugekommenen Medikamente gemäss der Roten Liste (2010) findet sich in Tabelle 5.35.

3.7 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit

3.7.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Während der Studiendauer kam es zu insgesamt 10 UE (Tabelle 3.1). Diese wurden den betroffenen Organsystemen zugeordnet (Tabelle 5.36). 3 UE traten vor der Therapiephase auf und standen damit in keinem kausalen Zusammenhang mit der Shiatsu-Anwendung. Bei 3 in der Therapiephase aufgetretenen UE liess sich ebenfalls aufgrund der Anamnese der jeweiligen Patientin ein kausaler Zusammenhang mit der Studientherapie ausschliessen. Bei 2 Patientinnen traten UE auf, die in einem möglichen Zusammenhang mit der Shiatsubehandlung stehen. In beiden Fällen traten während bzw. nach Abschluss der

Behandlungsserie leichte Beschwerden des Herz-Kreislaufsystems auf. Ein Abbruch der Studientherapie war deshalb nicht erforderlich.eine Abklärung beim betreuenden Hausarzt bzw. Kardiologen wurde empfohlen und stand zum Studienabschluss noch aus. Eine Patientin der TG gab nach der 2. Shiatsu-Sitzung neben Herzrasen und Schwindel eine Verschlechterung bereits bestehender Arthrose-bedingter Gelenkschmerzen an und brach die Studie deshalb vorzeitig ab. Sie wurde schon zu Studienbeginn und im weiteren Verlauf wegen dieser Beschwerden mit Akupunktur behandelt und gab eine Besserung der Schmerzen durch Akupunktur an. Nach dem drop-out verbesserten sich ihre Beschwerden zunächst, intensivierten sich dann aber wenige Tage später erneut. Ihr wurde ebenfalls aufgrund der Kreislaufbeschwerden eine hausärztliche Abklärung empfohlen.

Tabelle 3.1: Unerwünschte Ereignisse

	kausaler Zusammenhang
UE vor Intervention	
Otitis media acuta	kein
Crossektomie, Seitastexhairese	kein
grippaler Infekt	kein
UE während der Interventionsphase	
Verstärkung von Gelenkschmerzen	möglich
Herzrasen, Schwindel	möglich
Kreislaufproblem, Belastungsdyspnoe	möglich
retrosternales Brennen	?
Hyperurikämie	kein
unklarer Schwindel	möglich
Patellaprellung	kein
Lumboischialgie	kein
UE nach Interventionsphase	
Cystitis	kein

3.7.2 Sicherheitsparameter

Es fanden sich in keiner der beiden Gruppen wesentliche Veraenderungen von systolischem oder diastolischem Blutdruck, Puls, Gewicht oder BMI (Tabellen 5.37 – 5.39).

3.8 Machbarkeit einer Shiatsu-Studie

3.8.1 Rekrutierung

Bei der Rekrutierung der Patientinnen musste beachtet werden, dass Therapeutinnen und die Räumlichkeiten, in denen Shiatsu angewendet werden sollte, begrenzt waren. Deshalb mussten verbindliche Termine für die Shiatsu – Sitzungen festgelegt werden. Von insgesamt 86 über die Möglichkeit der Teilnahme informierte Patientinnen wurden 22 randomisiert. Lediglich 6 Patientinnen zeigten kein Interesse an der Studie. Bei einem großen Teil der Patientinnen war die Teilnahme an der Studie nicht möglich, weil eine Teilnahme an den vorgesehenen Shiatsuterminen nicht möglich war.

3.8.2 Patientenbindung

Nach der Randomisierung kam es noch vor Behandlungsbeginn aus Gründen mangelnder Compliance bei den Screening Untersuchungen zu drei drop-out Fällen. Eine weitere Patientin brach nach der zweiten Shiatsu-Sitzung die Studie ab, da bei ihr UE auftraten.

3.8.3 Akzeptanz

Die Patientinnen gaben jeweils nach Abschluss der Behandlungsserie Schulnoten zur Bewertung der Shiatsu-Massage ab (Tabelle 5.40). Dabei bewerteten 15 Patientinnen die Therapie mit sehr gut, zwei Patientinnen mit gut. DiePatientin, die die Studie abgebrochen hatte, gab keine Schulnoten-Bewertung ab. Die Studienteilnehmerinnen beider Gruppen wurden jeweils nach Abschluss der 8-wöchigen Shiatsu-Intervention befragt, wie sie Shiatsu empfunden haben. Die subjektiven Angaben der Patientinnen finden sich in Tabelle Nr. 5.41 und 5.42. Unerwünschte Ereignisse finden sich in der Tabelle Nr 3.1.

Bis auf den drop-out Fall gaben alle 18 Patientinnen im Anschluss an ihre Behandlung eine positive mündliche Rückmeldung. Darunter befinden sich auch die 2 Patientinnen, die in der Interventionsphase ein UE mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit Shiatsu entwickelten. Die TG wurde zusätzlich 9 Wochen nach Behandlungsende (U2) befragt. Bei 1 Teilnehmerin hielt der positive Effekt zu diesem Zeitpunkt noch an. Bei den restlichen

Patientinnen betrug die Wirkdauer von Shiatsu 0-6 Wochen nach Abschluss der Behandlungsserie (U1).

3.8.4 Adhärenz und Compliance

11 Patientinnen nahmen alle acht Shiatsu-Sitzungen wahr. Vier Patientinnen nahmen sieben Termine und zwei Patientinnen insgesamt sechs Termine wahr (Tabelle 5.40). Eine Patientin brach nach der zweiten Sitzung ab. Die Fragebögen wurden von allen Patientinnen, die die Studie planmäßig beendet haben, zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ausgefüllt. Eine Abweichung der Entnahmezeit der Speichelprobe vom vorgegebenen Zeitrahmen mit weniger als 30 Minuten fand sich bei 3 Patientinnen bei je einer Probe (Tabelle 5.43). Bei 4 Patientinnen ist eine Abweichung von mehr als 30 Minuten von je einer Probe ersichtlich (Tabelle 5.44). Eine Patientin hat zweimal die Entnahmeuhrzeit um mehr als 30 Minuten verpasst. Die Compliance der Speichelgewinnung war nicht so hoch wie die der Teilnahme an den Shiatsu-Sitzungen.

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung und Machbarkeit

Vor der Durchführung dieser Studie erfolgte keine Überprüfung der Wirksamkeit von Shiatsu auf klimakterische Beschwerden. Akupunktur, Akupressur und Moxibustion, deren Wirkung wie Shiatsu auf der Meridianlehre basiert, wurden bereits in zahlreichen Studien auf ihre Wirkung bei klimakterischen Symptomen untersucht und in vielen dieser Studien als wirksam befunden. In der vorliegenden Studie wurde Shiatsu bei Frauen mit starken klimakterischen Beschwerden auf mögliche Effekte untersucht.

Es konnten von 86 über die Studie informierten Patientinnen nur 22 Patientinnen randomisiert werden, da die Bereitschaft zur Einhaltung der festgelegten Shiatsu-Termine gefordert war. Interesse an einer Studienteilnahme bestand dagegen bei den meisten informierten Patientinnen.

Bei den Patientinnen bestand eine hohe Akzeptanz der Shiatsu-Massage. Sie wurde mit Ausnahme der Patientin, die aufgrund eines möglichen UE die Studie abbrach, positiv bewertet.

Die Compliance bei der Teilnahme an den Shiatsu Sitzungen war hoch. Die von den Patientinnen zur Glukokortikoid-Messung gesammelten Speichelproben zeigten in einigen Fällen zu geringe Speichelmengen. Deshalb konnte bei diesen die Cortisonkonzentration nicht gemessen werden. Die Zwischenuntersuchungen erfolgten problemlos. Insgesamt bestand eine gute Adhärenz.

Cohen et al. (2007) führten ebenfalls eine Feasibility-Studie durch, bei der 14 postmenopausale Patientinnen, die an Hitzewallungen litten, mit 8 wöchentlichen Yoga-Sitzungen behandelt wurden. Yoga ist zwar keine Massage-Behandlung wie Shiatsu, ist aber ebenfalls eine Körpertherapie, die zur Entspannung führt. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass eine Studie, die mit Körpertherapie arbeitet bei den Studienteilnehmerinnen durchweg akzeptiert war und positiv aufgenommen wurde. Es zeigten sich ebenfalls keine Probleme der Patientenbindung und Adhärenz.

4.2 Materialien und Methodik

4.2.1 Fragebögen

Zur Beurteilung der klimakterischen Beschwerden sowie von Angst und Depression wurden die MRS II sowie die Klimakteriumsskala nach Greene und die HADS-D verwendet. Die MRS II-Skala misst durch genaue Erhebung der menopausalen Beschwerden auch die auf die Gesundheit bezogene Lebensqualität der sich im Klimakterium befindenden Frau (Schneider 2002; Lee et al., 2010). Sie wurde bereits in mehreren Studien, die die Wirkung von Körper-/ und Entspannungstherapien auf klimakterische Beschwerden untersuchten, verwendet (Kim et al., 2008; Ağıl et al., 2010, Lee et al., 2010). Die Klimakteriumsskala nach Greene hat sich ebenfalls in vielen Studien in der Erfassung klimakterischer Beschwerden bewährt (Benster et al., 2009; Kapur et al., 2009; Ziaei et al., 2010). Chatta et al. (2008) setzten sie bei der Untersuchung der Wirkung der Körper- und Entspannungstherapie Yoga auf klimakterische Symptome ein. Diese Skala ist jedoch noch nicht für Deutschland validiert. Die Symptome Angst und Depression im Zusammenhang mit der Menopause werden in der vorliegenden Studie zusätzlich mittels der HADS-D erfasst. Auch andere Studien zum Klimakterium verwendeten die HADS (Tangen et al., 2008; Polisseni et al., 2009; Lipovac et al., 2010).

Die MRS II hat gegenüber der Klimakteriumsskala nach Greene den Vorteil, dass sie insgesamt nur 11 Items (Klimakteriumsskala nach Greene: 21 Items) erfasst und für Deutschland validiert ist. In einer Folgestudie ist unseres Erachtens der Einsatz der MRS II

zur Erfassung der klimakterischen Beschwerden und der HADS zur Erfassung der Depression und der Angst ausreichend.

4.2.2 Glukokortikoide

4.2.2.1 Entnahmezeit der Speichelproben

Da die Patienten die morgendliche Speichelprobe zwischen 8-10 Uhr sammeln sollten, wurde die Cortisolreaktion innerhalb der ersten 30-45 Minuten nach dem Aufwachen nicht unbedingt erfasst. In der Studie von Schneider et al. (2007), in der bei 43 Patienten mit einem Reizdarm - Syndrom Akupunktur angewendet wurde, wurde diese ebenfalls nicht berücksichtigt, sondern nur feste Uhrzeiten zur Entnahme der Cortisol-Speichelproben festgelegt. Die Cortisolkonzentration nimmt aber innerhalb der ersten 30-45 Minuten nach dem Aufwachen um ca. 20-50 % zu und fällt danach kontinuierlich wieder ab (Pruessner et al., 1999). Somit sind in der vorliegenden Studie die Morgenwerte intraindividuell nicht vergleichbar, da der Abstand des Sammelzeitpunktes zum Aufwachzeitpunkt nicht bekannt ist. Auch ein Vergleich mit Studien, die diese Cortisolreaktion erfasst haben, ist nicht möglich. In diesen wird gezeigt, dass u.a. chronischer Schmerz (Geiss et al., 1997), Burnout Symptome (Pruessner et al., 1999) und die posttraumatische Stressbelastung (Wessa et al., 2006) zu einer schwachen Aufwachreaktion führen können. Es ist zu beachten, dass diese Krankheitsbilder analog zum Klimakterium ebenfalls mit Depressionen einhergehen. Nach Bhagwaga et al (2003) führen Depressionen und Neurotizismus (Portella et al., 2005) zu einem stärkeren Anstieg des Cortisols innerhalb der ersten 30-45 Minuten nach dem Aufwachen. Da in der vorliegenden Studie kein Bezug zwischen Entnahme der Speichelprobe und Auwachen bestand, wurde eine Abweichung vom vorgegebenen Zeitrahmen bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Zur Kostensparung und Entlastung der Patientinnen sammelten diese zu U1 und U2 nur an einem Tag Speichel. Diese Methode erweist sich aber als zu ungenau, da es bereits in den drei Tagesverläufen zu U0 sehr grosse intraindividuelle Schwankungen gibt. Diese Problematik wird bei der Diskussion der Ergebnisse genauer aufgegriffen. Eine weiteres Problem in der Vergleichbarkeit der individuellen Entwicklung der Patientinnen zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten entsteht dadurch, dass nur an 3 Tageszeitpunkten gesammelt wurde. Der Ausfall einer Probe fällt bereits ins Gewicht, es liegen damit unvollständige Tagesverläufe vor und die AUC lässt sich nicht berechnen. Dies ist bei fünf Patientinnen aus der WG der Fall. Patacchioli et al. (2006) entnahmen nur 2 Cortisolproben täglich (morgens

und abends). In der Studie von Schneider et al. (2007) wurde Cortisol an 4 unterschiedlichen Tageszeitpunkten gesammelt. Für eine spätere Shiatsu-Studie wäre ebenfalls mindestens dies zu empfehlen. Dabei sollte aber die Cortisolreaktion nach dem Aufwachen berücksichtigt werden. Hierzu sollte zusätzlich zur Mittags- und Abendzeit direkt nach dem Aufwachen und 30-45 Minuten nach dem Aufwachen Speichel gesammelt werden.

4.2.2.2 Lagerung der Speichelproben

Die Speichelproben wurden nach Abgabe durch die Patientinnen bis zum Beginn der Messung bei -20 C° und nach Beginn der Laborarbeit im Kühlraum bei ?° C aufbewahrt. Kurz vor der Messung lagerten die aufgetauten Proben auch einige Stunden bei Raumtemperatur.. Die Patientinnen hatten keine Anweisung erhalten, die Proben bis zur Abgabe, die innerhalb weniger Tage erfolgte, im Kühlschrank zu lagern, da Speichelproben vier Wochen lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden können, ohne dass es zu einer signifikanten Reduktion der gemessenen Cortisolkonzentration kommt (Kirschbaum & Hellhammer 1989). Whembolua et al. (2006) stellten keine Beeinflussung der Cortisolkonzentration durch Lagerung bei Raumtemperatur wie lange fest. Garde und Mitarbeiter dagegen (2005) beobachteten einen Abfall der Cortisolkonzentration um 9.2 % nach einem Monat Aufbewahrung der Speichelproben bei Raumtemperatur. Der Hypocortisolismus in der vorliegenden Studienpopulation lässt sich also nicht durch Einwirkung der Raumtemperatur erklären. Da die Studie während der Sommermonate durchgeführt wurde, wäre es jedoch auch denkbar, dass die Proben zwischen Entnahme und Abgabe bei höheren Temperaturen als der Raumtemperatur aufbewahrt wurden. Ein möglicher Effekt auf die Cortisolkonzentration bei höheren Temperaturen wurde unseres Wissens bisher in keiner Studie untersucht.

4.2.2.3 Messmethode

In der vorliegenden Arbeit wurden die Cortisol- und Cortisonkonzentrationen jeweils mit einem separaten Radioimmunoassay zuerst für Cortisol und anschließend für Cortison gemessen. Da nicht immer ausreichend Speichelmenge vorhanden war, war eine Messung der Cortisonkonzentration nicht immer möglich, sodass die Auswertung unvollständiger Cortisoltagesverläufe zu keiner validen Schlussfolgerung führen kann und nur mit großer Vorsicht zu interpretieren sind. Pergamvros et al. (2009) entwickelten eine simultane Messmethode für Cortisol und Cortison im Speichel. Die Messung erfolgt hierbei mittels

einer Flüssigkeitschromatographie und einer Tandem-Massenspektrometrie. De Palo et al. (2009) entwickelten ebenfalls eine simultane Methode zur Messung dieser Hormone im Speichel. Sie setzten hierbei eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie nach Festphasenextraktion ein. Wenn in einer Folgestudie beide Hormone gemessen werden sollten, sollte am besten ebenfalls eine Simultanmessung erfolgen.

4.2.2.4 Cortisol-Analyse

Tagesmittelwert, Morgen- und Abendkonzentration, Slope und AUC der Cortisol-Tagesverläufe wurden nach Messung bzw. Errechnung statistisch ausgewertet. Sjögren et al. (2006) haben ebenfalls die morgendliche und die abendliche Cortisolkonzentration berücksichtigt. In der vorliegenden Studie wurde wie bei Sephton et al. (2000) aus den gemessenen Cortisolkonzentrationen die Slope und die auf die Uhrzeit normierte AUC errechnet. Der Tagesmittelwert wurde analog zu anderen Studien zur Auswertung der Cortisolmessungen verwendet (Carlson et al., 2004; Vedhara et al., 2005; Sjögren et al., 2006;). Für Analysen wurde zur Vermeidung von Bias durch unterschiedliche Sammeltage der 3. Tag von U0 genommen, da davon ausgegangen wurde, dass die Wahrscheinlichkeit für Sammelfehler in den ersten 2 Tagen zu U0 grösser ist als am 3. Tag zu U0.

4.2.5 Shiatsu-Sitzungen

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Shiatsu Studien, die kein Kontrolldesign aufweisen (Brady et al., 2001; Faull, 2005; Iida et al. 2000, Long 2008) diente die WG als Kontrollgruppe. Es fand jedoch kein Placebo Shiatsu statt, da noch keine Studie veröffentlicht wurde, in der eine Methode für ein wirkungsloses Schein-Shiatsu beschrieben wurde. Diese müsste erst entwickelt werden.

Es fanden für jede Gruppe insgesamt acht wöchentliche Sitzungen statt. Brady et al. (2001) stellten bereits nach vier Sitzungen bei 64 Rückenschmerz-Patienten eine Reduktion der Schmerzen und der Anspannung fest. In einer Folgestudie sollte daher ebenfalls nach der 4. Shiatsubehandlung eine zusätzliche Erfassung der Beschwerden mit Hilfe der MRS II erfolgen. Die Shiatsu-Praktikerinnen hatten ihre Ausbildung beendet und wurden durch zwei erfahrene Ausbildungsleiterinnen, unter ihnen die leitende Lehrerin des ESI supervidiert. In der drei-armigen Beobachtungsstudie von Long (2008) waren die Shiatsu-Praktiker mindestens 2 Jahre zugelassen und behandelten monatlich mindestens 20 Klienten.

In der vorliegenden Studie wurde Zen-Shiatsu angewendet. Auch in der Studie von Long (2008) ist Shiatsu im Zen-Stil die am weitesten verbreitete Praxis.

In der vorliegenden Studie wurden die Patientinnen auch zu ihrem persönlichen Wohlbefinden befragt, um die Shiatsu-Massage individuell anzupassen. Long (2009) beschreibt, dass in einer drei-armigen Beobachtungsstudie (Long 2008) 80% der Shiatsu-Praktiker ihren Klienten u.a. auch Ratschläge zur Verbesserung im Umgang mit Stress gaben. Etwa 4/5 der Probanden gaben Änderungen ihres Lebensstils in Folge von Shiatsu an. Dies wurde in der vorliegenden Studie im Follow-up nicht erfragt.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Wirkung von Shiatsu auf klimakterische Beschwerden

Es zeigte sich nach Therapie in der TG im Vergleich zur WG eine deutliche Verbesserung der MRS II Summenskala, die bis zur Abschlussuntersuchung anhielt. Diese Symptomlinderung zeigte sich auch im Verlauf nach Abschluss der Therapie in der WG. Damit wurde in dieser Studie ein günstiger Einfluss von Shiatsu auf klimakterische Beschwerden festgestellt. Bei einigen Patientinnen führte diese Symptomverbesserung sogar zu einem Absetzen oder Reduktion der wegen klimakterischer Beschwerden eingenommenen Medikation. Dieses Ergebnis passt zu den Ergebnissen anderer Studien, in denen eine Körpertherapie wie Akupunktur (Borud et al., 2009; Frisk et al., 2008), Akupressur (Yang Kyung et al., 2008; Zhou et al., 2009) und Yoga (Carson et al., 2009) zur Linderung klimakterischer Beschwerden führte. Diese Wirksamkeit sollte in einer grösseren Studienpopulation untersucht werden. Die Symptome Angst und Depression verhalten sich in den Gruppen nach Therapie uneinheitlich und sollten in einer konfirmatorischen Studie nochmals mituntersucht werden.

4.3.2 Wirkung von Shiatsu auf Glukokortikoide

4.3.2.1 Cortisol-Parameter

Zu Studienbeginn finden sich sowohl in der Therapie- als auch in der Wartegruppe niedrige Tagesmittelwerte. Ein Hypocortisolismus findet sich bei Erkrankungen, die zu einer chronischen (Stress-)Belastung der Patienten mit depressiver Symptomatik führen können (Heim et al., 2000; Hellhammer et al., 2004). Dies ist u.a. beim chronischen

Erschöpfungssyndrom (Jerjes et al., 2005; Roberts et al., 2009) und bei der Fibromyalgie (Gur et al., 2004) der Fall. Auch in der vorliegenden Studie liegt eine grenzwertig depressive Symptomatik in beiden Gruppen vor. Morgen- und Abendwerte in beiden Gruppen sind ebenfalls sehr niedrig. Bis auf den Morgenwert in der WG liegen sie sogar unter dem Referenzbereich. Da aber beim Morgenwert nicht bekannt ist, in welchem zeitlichem Abstand zum Erwachen die Speichelprobe entnommen wurde, ist eine intra-/ interindividuelle Vergleichbarkeit in der vorliegenden Studie nicht möglich. Bei einigen anderen Studien ist der zeitliche Abstand zwischen Aufwachzeit und Entnahmezeitpunkt der Speichelprobe bekannt. Diese hatten bei Vorliegen eines Burn-out-Syndroms (Pruessner et al., 1999) und einer posstraumatischen Belastungsstörung (Wessa et al., 2006) einen zu schwachen Anstieg der Cortisolkonzentration morgens 30-45 Minuten nach dem Aufwachen festgestellt. Diese Erkrankungen gehen analog zum Klimakterium mit einer depressiven Symptomatik einher. Patacchioli et al. (2006) fanden bei Frauen in der Menopause höhere Morgen- und Abendkonzentrationen und damit insgesamt höhere Cortisolspiegel im Vergleich zu prämenopausalen Frauen und Frauen im Klimakterium, die eine HT erhielten. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem in unserer Studienpopulation vorliegenden Hypocortisolismus. Sie haben ebenfalls keine zwei Messungen nach dem Aufwachen durchgeführt und damit nicht die Cortisolreaktion erfasst, haben aber die Cortisolkonzentration innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen gemessen, in der diese einen Peak macht. Dieser wurde in der vorliegenden Studie nicht unbedingt erfasst. Deskriptiv zeigt sich in beiden Gruppen bei der Abschlussuntersuchung eine Verbesserung einiger Cortisolparameter. Nach Anwendung einer statistischen Korrelationsanalyse zwischen klimakterischen Beschwerden und Cortisolvariablen ist jedoch nur zwischen dem Tagesmittelwert und dem Symptom Angst eine negative Korrelation zu beobachten.

4.3.2.2 Tagesprofile (Cortisol, Cortison)

Bei den Cortisol-Tagesprofilen zeigt sich zu U0 keine Vergleichbarkeit der 3 Tagesprofile untereinander. Dieser intraindividuellen Variabilität kann mangelnde Compliance zugrunde liegen (Kudielka 2003). In einer Studie von Kudielka et al. (2003) konnte gezeigt werden, dass bei einem Ein-Tagesprotokoll mit sechs Messzeitpunkten 26% der Studienteilnehmer zu mindestens einem Zeitpunkt nicht die vorgeschriebene Uhrzeit einhielten. Durch diese Non-Compliance wurde eine signifikante Beeinflussung des Cortisolprofils nachgewiesen. Insbesondere morgens, wenn das Cortisol nach dem morgendlichen Peak schnell abfällt,

können zeitliche Abweichungen beim Sammeln der Proben zu starken Verfälschungen der Steigung des Cortisol- Tagesprofils führen (Kudielka et al., 2003; Pruessner et al., 1997).
Nach Broderick et al. (2004) zeigte sich bei non-compliant gesammelten Proben eine flachere Steigung.Eine Überprüfung der Compliance bezüglich des Zeitpunktes der Speichelentnahme fand in der vorliegenden Studie nicht statt. Desweiteren ist der zeitliche Abstand zwischen Entnahme der Speichelprobe und Aufwachzeit nicht bekannt.
Nach Hansen et al. (2008) kann diese Variabilität zwischen zwei aufeinaderfolgenden Tagen auch situationsbedingt sein. Eek et al. (2006) fanden in ihrer Studienpopulation ein unterschiedliches Ausmaß der Cortisolreaktion nach dem Aufwachen bei ein und derselben Person, je nachdem ob es ein freier Tag oder ein Arbeitstag war. 31 % der Studienteilnehmer hatten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen einen unterschiedlichen Tagesverlauf. Damit sind in der vorliegenden Studie eventuelle Veränderungen der Cortisol-Tagesverläufe zu den späteren Untersuchungszeitpunkten mit Vorsicht zu interpretieren, da ausser zu U0 immer nur ein Tagesverlauf vorliegt. Zu Studienbeginn findet sich bei keiner Patientin ein normaler Tagesverlauf. Bei 8 der insgesamt 19 Patientinnen findet sich an mindestens einem Tag zu U0 auch keine Tageszirkadianik. Ein Fehlen der Tageszirkadianik kann bei depressiven Patienten vorliegen (Yehuda et al., 1996). In der vorliegenden Studie haben beide Gruppen während der gesamten Studiendauer eine Tendenz zur Depression (HADS-D). Carlsson et al. (2006) fanden aber auch bei 10 % ihrer gesunden Studienpopulation keine Tageszirkadianik. Ein Fehlen der Tageszirkadianik und damit ein flacher Kurvenverlauf kann auch vorgetäuscht sein, wenn die Speichelprobe nicht direkt nach dem Aufwachen entnommen wird (Stone et al., 2001). Dies kann bei den Patientinnen der vorliegenden Studie durchaus mit eine Ursache für den chaotischen Verlauf der Hormonkurven sein. In einer späteren konfirmatorischen Studie sollten die Teilnehmerinnen die Morgenprobe analog zu anderen Studien (Pruessner et al., 1999; Bhagwagar et al., 2003; Portella et al., 2005; Wessa et al., 2006) direkt nach dem Aufwachen und 30-45 Minuten danach entnehmen. So kann auch eine bessere intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit gewährleistet werden.
Zu U0 zeigt sich kein normaler Tagesverlauf, wenn auch am 3. Tag zu U0 bei vier weiteren Patientinnen eine Zirkadianik erkennbar ist. Damit liegen am 3. Tag zu U0 bei 15 der 19 Patientinnen Tagesverläufe mit Zirkadianik vor. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass wie angenommen am 3. Tag der Probenentnahme durch die Patientinnen selbst weniger Fehler unterlaufen sind.
Keine der Patientinnen wies an einem der Untersuchungszeitpunkte einen normalen Cortisol-Tagesverlauf auf. Die Ausnahme bildete eine Patientin aus der TG. Bei ihr normalisierte sich

der Kurvenverlauf 9 Wochen nach Therapie (U2). Unmittelbar nach Abschluss der Therapie (U1) zeigte sich bei dieser Patientin jedoch keine Normalisierung bzw. auffällige Verbesserung im Vergleich zu den vorangegangenen Untersuchungszeitpunkten. Zu U0 zeigte sich bei ihr zudem eine erhebliche Variabilität zwischen den 3 Tagen, sodass ein Zusammenhang zwischen der Normalisierung des Cortisol-Tagesverlaufs und der Shiatsu-Behandlung nicht angenommen werden kann. Nach Persson et al. (2008) und Thorn et al. (2009) kann eine intraindividuelle Variabilität auch saisonal bedingt sein, da die unterschiedlichen Jahreszeiten einen unterschiedlichen Einfluss auf den Gemütszustand des Menschen haben. Demnach liegen nach Persson et al. (2008) die Cortisolkonzentrationen im Februar, März und April höher als im Juli oder August. Bei dieser Patientin wurde jedoch der normale Tagesverlauf mit höheren Cortisolkonzentrationen zu U2 (August) gemessen, während die Konzentrationen zu U0 (April) und U1 (Juni) niedriger waren.
Die ermittelten Cortisonkonzentrationen und die vorliegende Zirkadianik, die sich wie beim Cortisol verhält, sind vergleichbar mit den Studienergebnissen von Morineau et al. (1997), Jerjes et al. (2005), De Palo et al. (2009) und Pergamvros et al. (2009). Weitergehende Aussagen zum Cortison lassen sich aufgrund der vielen fehlenden Proben nicht treffen.

4.3.2.3 Kurvenverlauf im gruppenzpezifischen Vergleich

Nach der 4. Shiatsu Behandlung (Uz) zeichnet sich in keiner der beiden Gruppen eine Veränderung des Cortisol – Tagesprofils im Vergleich zu U1 ab. Im Gegensatz zu den individuellen Kurven zeigt sich in den Gruppenkurven eine Normalisierung des Tagesverlaufs in der WG nach erfolgter Therapie (U2). Dies könnte daran liegen, dass minimale Verbesserungen bei den Einzelkurven, die noch zu keiner Normalisierung führten, erst im Durchschnitt deutlich werden. Dieser Effekt kann nicht saisonal bedingt sein, da dann eine Abnahme der Cortisolwerte zu U2 (August) zu erwarten sein würde.

4.3.3 Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit

4.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse

Es kam nach Studienbeginn insgesamt zu 10 unerwünschten Ereignissen. Nur 4 davon standen in einem möglichen Zusammenhang zur Shiatsu-Intervention, wobei es bei einer Patientin wegen des UE mit möglichem Kausalzusammenhang zum Studienabbruch kam. Die

Anwendung von Shiatsu von ausgebildeten Shiatsu-Praktikerinnen kann nach unseren Ergebnissen als unbedenklich eingestuft werden.

4.3.3.2 Sicherheitsparameter

Es kam zu keiner relevanten Veränderung von Blutdruck, Puls, Gewicht oder BMI.

4.4 Schlussfolgerung

In dieser randomisierten, kontrollierten Feasibility – Studie wurden Hinweise auf eine Wirksamkeit von Shiatsu bei klimakterischen Beschwerden gefunden. In der Therapiegruppe verbesserte sich die Summenskala der MRS II nach Therapie um 6.45 Punkte (P = 0.028). 9 Wochen später nahm auch in der Wartegruppe die Summenskala nach Therapie um 4.5 Punkte ab (P = 0.0234). Die Ergebnisse in der TG wurden mit der als Kontrollgruppe dienenden WG verglichen. Die Ergebnisse der Wartegruppe, die nach Abschluss der Behandlungsserie der TG ebenfalls behandelt wurde, konnte aufgrund des Studiendesigns nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Es bestand ein Zusammenhang zwischen Verringerung der Angst und Zunahme des Cortisol – Tagesmittelwertes (P = 0.02). Ein schlüssiger Zusammenhang zwischen der Symptomverbesserung und den Veränderungen in den individuellen Glukokortikoid – Tagesprofilen zeigte sich jedoch nicht. Shiatsu wurde von den Patientinnen durchweg positiv bewertet. Sowohl die Teilnahme an den Shiatsu – Sitzungen als auch an den Studienvisiten mit Abgabe der gesammelten Speichelproben verlief ohne grössere Probleme der Compliance. Bei einer Patientin kam es zum Studienabbruch aufgrund eines UE mit möglichem Zusammenhang zur Studientherapie. Die Anwendung von Shiatsu kann jedoch nach unseren Ergebnissen als unbedenklich eingestuft werden. Da keine schwerwiegenden UE auftraten und Hinweise auf eine Wirksamkeit von Shiatsu auf klimakterische Beschwerden gefunden wurden, sollte in einer folgenden konfirmatorischen Studie mit grösserer Studienpopulation die Wirksamkeit von Shiatsu auf klimakterische Symptome überprüft werden.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der Risiken einer HT und der daraus resultierenden Verunsicherung der Frauen mit klimakterischen Beschwerden besteht ein Bedarf an alternativen Therapiemethoden. In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Shiatsu, einer ursprünglich aus Japan stammenden Fingerdruckmassage, auf klimakterische Symptome an 19 betroffenen Patientinnen

untersucht. Sie wurde als randomisierte Feasibility-Studie mit Wartedesign durchgeführt und dauerte 19 Wochen mit jeweils 8 Wochen Therapiephase in beiden Gruppen. Zunächst wurde die Therapiegruppe behandelt. In dieser Phase diente die Wartegruppe als Kontrollgruppe. Anschliessend erhielt diese ebenfalls Shiatsu. Als Hauptzielkriterium diente die Differenz der MRS II Summenskala zwischen Studienbeginn und 1 Woche nach Abschluss der Behandlungsserie in der Therapiegruppe. Die Differenz wurde mit der in der Wartegruppe verglichen. Nebenzielkriterien waren Differenzen der Sub- und Summenskalen in der MRS II, der Klimakteriumsskala nach Greene und der Subskalen der HADS-D zwischen Studienbeginn, nach 9 Wochen und 18 Wochen. Desweiteren wurden Cortisol- und Cortison-Tagesprofile aus drei Tageszeitpunkten (morgens, mittags und abends) im Speichel an drei Tagen zu Studienbeginn, an je einem Tag nach 9 Wochen und nach 18 Wochen erstellt. Nach der 4. Shiatsu-Behandlung wurden die Cortisol – und Cortisonkonzentrationen in beiden Gruppen ebenfalls gemessen, um eventuelle frühe Veränderungen im Verlauf zu erfassen. Aus den Cortisolkonzentrationen wurden zusätzlich Tagesmittelwert, AUC und Slope berechnet und analog zum Morgen- und Abendwert auf Veränderungen im Studienverlauf untersucht.

In beiden Gruppen zeigte sich jeweils nach Therapie eine Besserung der klimakterischen Symptome, die am deutlichsten mit der MRS II Summenskala erfasst wurde und in der TG auch 9 Wochen nach Therapie anhielt. Zu Studienbeginn fand sich ein Hypocortisolismus und eine starke intraindividuelle Variabilität der Glukokortikoid-Tagesprofile. Durch die festgelegten Sammelzeiten ist nicht bekannt, ob der morgendliche Hormon – Peak erfasst wurde. Bei den Cortisol – Tagesprofilen liessen sich keine schlüssigen Veränderungen im Verlauf feststellen. Aufgrund einer zu geringen Speichelmenge und Verbrauch bei der zuerst erfolgten Cortisolmessung sind einige Cortison - Tagesprofile unvollständig. Dadurch lassen sich bei der kleinen Studienpopulation keine validen Aussagen zu den Cortison - Tagesprofilen treffen. Der Tagesmittelwert, die AUC, der Morgen – und Abendwert zeigen in beiden Gruppen zum Studienabschluss eine Zunahme. Eine statistisch relevante Korrelation zeigt sich nur zwischen der Abnahme der Angst und Zunahme des Tagesmittelwertes.

Bei 4 von 10 UE bestand ein möglicher Zusammenhang zur Studientherapie. Eines dieser UE führte zum Studienabbruch der Patientin. Sicherheitsbedenken bei der Behandlung mit Shiatsu bestehen jedoch nicht. Die Akzeptanz der Studientherapie bei den Patientinnen war hoch. Wesentliche Probleme der Compliance bestanden nicht. Die Durchführung einer konfirmatorischen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Shiatsu auf klimakterische

Beschwerden wäre wünschenswert, wobei insbesondere eine Optimierung der die Glukokortikoide betreffenden Methodik nötig ist.

Literaturverzeichnis

Aardal-Eriksson E, Eriksson TE, Holm AC, Lundin T (1999)
Salivary cortisol and serum Prolactin in relation to stres rating scales in a group of rescue workers
Biol Psychiatry 46: 850-5

Agarwal AK, Mune T, Monder C, White PC (1994)
NAD+ dependent isoform of 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase cloning and characterization of cDNA from sheep kidney
J Biol Chem 269: 25959-62

Ağıl A, Abıke F, Daşkapan A, Alaca R, Tüzün H (2010)
Short-term exercise approaches on menopausal symptoms, psychological health, and quality of life in postmenopausal women
Obstet Gynecol Int. 2010;2010. pii: 274261. Epub 2010 Aug 16

Albring C, Baum E, Beckermann MJ, Beckmann MW, Blettner M, Böhm B, Brucker C, Dören M, Emons G, Foth D, Geisthövel F, Gudermann T, Hadji P, Kiesel L, Klemperer D, König K, Lindhoff-Last AE, Ludolph A, Mueck A, Nass-Grigoleit I, Noss D, Ortmann O, Petri E, Rabe T, Regitz-Zagrosek V, Schulte H, Siedentopf F, Strowitzki T, Windler E (2009)
Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)
Interdisziplinäre S 3-Leitlinie, AWMF 015/062, S. 1–187

Almeida DM, Piazza JR, Stawski RS (2009)
Inter-individual differences and Intra-individual variability in the Cortisol Awakening Response : An Examination of Age and Gender
Psychol Aging 24: 819-27

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Treatment Of Menopause
Endocr Pract 2006; 12: 315-337

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/062. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) erstellt: 09/2009-Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Badrick E, Kirschbaum C, Kumari M (2007)
The relationship between smoking status and cortisol secretion
J Clin Endocrinol Metab 92: 819-24

Benster B, Carey A, Wadsworth F, Vashisht A, Domoney C, Studd J (2009)
A double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of progestelle progesterone cream on postmenopausal women.
Menopause Int. 15(2):63-9.

Beral V; Million Women Study Collaborators (2003)

Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study
Lancet 362: 419-27

Beresford-Cooke C (2003)
Shiatsu Theory and Practice
Churchill Livingstone, 2. Auflage, S. 62-63

Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ (2003)
Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression
American Journal of Psychiatry 160: 1890-1891

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann T (2002)
The validity of the Hospital anxiety and Depression Scale. An updated literature review
J Psychosom Res 52: 69-77

Brady LH, Henry K, Luth JF, Casper-Bruett KK (2001)
The effects of Shiatsu on Lower Back Pain
J Holist Nurs 19: 57-70

Brandstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D (1991)
Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: Observations in the age range of 35 to 65 years
J of Psychosomatic Research, 35, 173-185

Broderick JE, Arnold D, Kudielka BM, Kirschbaum C (2004)
Salivary cortisol sampling compliance comparison of patients and healthy volunteers
Psychoneuroendocrinology 29: 636-650

Budde H, Pietrassyk-Kendziorra S, Bohm S, Voelcker-Rehage C (2010)
Hormone responses to physical and cognitive stres in a school setting
NeuroSci Lett doi: 10.1016 / j. neulet. 2010.03.015

Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A
Increased cortisol level: a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk factors.
Menopause. 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]

Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E (2004)
Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients
Psychoneuroendocrinology 29: 448–474

Carlsson F, Persson R, Karlson B, Osterberg K, Hansen AM, Garde AH, Orbaek P (2006)
Salivary cortisol and self-reported stres among persons with environmental annoyance
Scand J Work Environ Health 32: 109-20

Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J (1976)
Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic System-Adrenocortical Dysfunction

Archives of General Psychiatry 33: 1039-1044

Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL (2009)
Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial
Support Care Cancer 17: 1301-1309

Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F (2006)
Critical Review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women
Proc Nutr Soc 65: 76-92

Chen ML, Lin LC, Wu SC, Lin JG (1999)
The effectiveness of acupressure in improving the quality of sleep of institutionalized residents
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999 Aug;54(8):M389-94.

Cho SH, Wang WW (2009)
Acupuncture for vasomotor. Menopausal symptoms: a systematic review
Menopause 16 : 1065-1073

Coelho RW, Keller B, da Silva AM (2010)
Effect of pre- and postcompetition emotional state on salivary cortisol in top-ranking wrestlers.
Percept Mot Skills 111:81-6.

Cohen BE, Kanaya AM, Macer JL, Shen H, Chang AA, Grady D (2007)
Feasibility and acceptability of restorative yoga for treatment of hot flushes: a pilot trial
Maturitas 56: 198-204

Connolly TM, Vecsei P (1978)
Simple Radioimmunoassay of Cortisol in Diluted Samples of Human Plasma
Clinical Chemistry 24: 1488-1472
De Leo V, Lanzetta D, Cazzavacca R, Morgante G (1998)
Tratment of neurovegetative menopausal symptoms with phytotherapeutic agent
Minerva Gynecol 50: 207-211

De Palo EF, Antonelli G, Benetazzo A, Prearo M, Gatti R (2009)
Human saliva cortisone and cortisol simultaneous analysis using reverse phase HPLC technique
Clinica Chimica Acta 405: 60-65

Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LAJ, Stoehr D (2006)
Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale
Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:32

Dorn LD, Chrousos GP (1997)

The neurobiology of stress: understanding regulation of affect during female biological transitions
Semin Reprod Endocrinol. 1997 15: 19-35.

Du Y, Dören M, Melchert HU, Scheidt-Nave C, Knopf H (2007)
Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003.
BMC Womens Health 18;7:19

Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SW, von der Schulenberg J-M (2007)
Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause
DIMDI, HTA-Bericht 52

Eek FC, Garde AH, Hansen AM, Persson R, Orbaek P, Karlson B (2006)
The cortisol awakening response- an exploration of intraindividual stability and negative responses
Scand J Work Environ Health 32:15-21

Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H (2002)
The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders
Neuroendocrinology Letters 23: 199-208

Euler S (2003)
Zur Psychobiologie der analytischen Beziehung – Komparative Einzelfallstudie zur Untersuchung von Cortisol und sekretorischem IgA im Saliva als Prozessparameter der 4-stündigen Psychoanalyse. Med Dissertation. Medizinische Fakultät, Justus – Liebig- Universität Gieβen

Faull K (2005)
A pilot study of the comparative effectiveness of two water-based treatments for fibromyalgia syndrome: Watsu and Aix massage
J of Bodywork and movement Therapies 9: 202-210

Fischl F (1998)
Die Bedeutung der Gestagene in der modernen Hormonsubstitution
J für Menopause 5: 16-21

Frisk J, Carlhäll S, Källström AC, Lindh-Astrand L, Malmström A, Hammar M (2008)
Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flushes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial.
Climacteric. 2:166-74.

Fukuda S, Morimoto K (2002)
Lifestyle, stress and cortisol response: Review II. Lifestyle
Environmental Health and Preventive Medicine 6: 15-21

Gabriel-Sanchez R, Carmona L, Roque M, Sanchez-Gomez LM, Bonfill X (2005)

Hormone Replacement therapy for presentingcardiovascular disease in postmenopausal woman
Cochrane Database Syst Rev 18: CD002229

Gallagher P, Leitch MM, Massey AE, McAllister –Williams RH, Young AH (1991)
Assessing cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva: effects of collection method
J Psychopharmacol 20: 643-649

Ganath J, Invargsson S, von Thiele U, Lundberg U (2006)
Stress managemnet: A randomized study of cognitive behavioral therapy and yoga
Cogn Behav Ther 35: 3-10

Garde AH, Hansen AM (2005)
Long-term stability of salivary cortisol
J Clin Lab Invest 65: 433-6

Geiss a, Varachi E, Steinbach K, Bauer HW, Anton F (1997)
Psychoneuroimmunological correates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy
Neurosci Lett 237: 65-68

Gold PW, Goodwin FK,, Chrousos GP (1988)
Clinical and biochemical manifestations of depression
N Engl J Med 319: 413-420

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby K, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N (2002)
Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 years of Hormone Therapy
J Am Med Assoc 288: 49-57

Granger DA, Hibel LC, Fortunato CK, Kapelewski CH (2009)
Medication effects on salivary cortisol: tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental Science
Psychoneuroendocrinology 34: 1437-48

Greene JG (1976)
A factor analytic study of climacteric symptoms
Journal of Psycosomatic Research 20: 425-430

Greene JG (1998)
Constructing a standard climacteric scale
Maturitas 29: 25-31

Guillermo CJ, Manlove HA, Gray PB, Zava DT, Marrs CR (2010)
Female social and sexual interest across the menstrual cycle: the roles of pain, sleep and hormones.
BMC Womens Health 10:19.

Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em L (2004)
Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism
Ann Rheum Dis 63:1504–1506

Hansen AM, Garde AH, Persson R (2008)
Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review
The Scandinavian Journal of clinical&laboratory investigation 68: 448-458

Harris PE, Pooley N (1998)
What do Shiatsu practitioners treat? A nationwide survey
Complementary Therapies in Medicine 6(1):3035

Hauser GA, Potthoff P, Rosemeier HP, Schneider HP (1999)
Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II)
J für Menopause 6: 13-17

Häckel R (Hrsg.) (1988)
Speicheldiagnostik
GIT –Verlag, Darmstadt

Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000)
The Potential role of Hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders
Psychoneuroendocrinology 25: 1:35

Heinemann L, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HPG (2004)
The menopause rating scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study
Health and quality of Life outcomes 2: 67

Hellhammer DH, Wada S (1993)
Endocrine correlates of stress vulnerability
Psychother Psychosom 60: 8-17

Hellhammer J, Schlotz W, Stone AA, Pirke KM, Hellhammer D (2004)
Allostatic load, perceived stress, and health: a prospective study in two age groups
Ann N Y Acad Sci 1032:8-13

Herrmann C (1997)
İnternational experiences with the hospital anxiety and depression scale- a review of validation data and clinical results
J Psychosom Res 42: 17-41

Hershel R, Findling JW (2010)
Biomarkers: Salivary Cortisol or Cortisone?
Nature Reviews Endocrinology 6, 658-660

Herskovitz S, Strauch B, Gordon MJ (1992)
Shiatsu massage induced injury of the median recurrenct motor branch
Muscle Nerve 15: 1215

Hill EE, Eisenmann JC, Holmes ME, Heelan KA (2010)
Morning cortisol is not associated with truncal fatness or resting blood pressure in children: cross-sectional and 1-2 year follow-up analyses.
J Pediatr Endocrinol Metab 23:1031-7.

Iida M, Chiba A, Yoshida Y, Shimizu K, Kanda K (2000)
Effects of shiatsu massage on relief of anxiety and side effect symptoms of patients receiving cancer chemotherapy
Kitakanto Med J 50: 227-232

Ingram J, Domagala C, Yates S (2005)
The effects of Shiatsu on postterm pregnancy
Complement Ther Med 13: 11-15

Iwanami H, Odaka M, Hirata K (2007)
Bilateral cerebellar infarction caused by intracranial dissection of the vertebral artery after long periods of "Shiatsu"
Brain Nerve 59: 169-171

Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grosslaus R, Lampen A (2009)
Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review
Mol Nutr Food Res 53: 1084-97

Jerjes WK, Cleare AJ, Wessely S, Wood PJ, Taylor WF (2005)
Diurnal patterns of salivary cortisol and cortisone output in chronic fatigue syndrome
J of Affective Disorders 87: 299-304

Jin P (1992)
Efficacy of Tai-Chi, brisk walking, meditation and reading in reducing mental and emotional stress
Journal of Psycosomatic Research 36: 361-370

Kapur P, Sinha B, Pereira BM (2009)
Measuring climacteric symptoms and age at natural menopause in an Indian population using the Greene Climacteric Scale.
Menopause 16(2):378-84.

Kim KH, Kang KW, Jung HJ, Park JE, Jung SY, Choi JY, Choi SM (2008)
Study protocol: effects of acupuncture on hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women- a multicenter randomized clinical trial
Trials 9: 70

Kirschbaum C (1991)
Cortisolmessung im Speichel- eine Methode der Biologischen Psychologie
Huber, Bern, Göttingen, Toronto

Kirschbaum C, Gonzalez-Bono E, Rohleder N, Gessner C, Pirke KM, Salvador A, Hellhammer DH (1997)
Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine
J of Clinical Endocrinology and Metabolism 82: 1101-1105

Kirschbaum C, Hellhammer DH (1989)
Salivary Cortisol in psychobiological research: An overview.
Neuropsychobiology 22: 150-169

Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994)
Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications
Psychoneuroendocrinology 19: 313-333

Kirschbaum C, Hellhammer DH (2000)
Salivary cortisol, 379-383.
In. Encyclopedia of stress, Vol 3
University of Trier, Germany

Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH (1995)
Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men
Psychosomatic Medicine 57: 468-474

Kirschbaum C, Wüst S, Strasburger CJ (1992)
"Normal" cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers
Life Sci 50: 435-42

Kudielka BM, Broderick JE, Kirschbaum C (2003)
Compliance with saliva sampling protocols: Electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects
Psychosomatic Medicine 65: 313-319

Kudielka BM, Kirschbaum C (2003)
Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase
Psychoneuroendocrinology 28: 35-47

Kuhl H, Taubert HD (1987)
Das Klimakterium: Pathophysiologie, Klinik, Therapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M.
Association of Diurnal Patterns in Salivary Cortisol with All-Cause and Cardiovascular Mortality: Findings from the Whitehall II Study.

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb 23

Knight JM, Avery EF, Janssen I, Powell LH (2010)
Cortisol and Depressive Symptoms in a Population-Based Cohort of Midlife Women
Psychosomatic Medicine 72:855–861

Larson CA (2007)
Alternative Medicine
Greenwood Press 1. Auflage, S.177

Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E (2009)
Yoga for menopausal symptoms: a systematic review
Menopause 16: 602-8

Lee MS, Shin B-C, Ernst E (2009)
Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review
Climacteric 12: 16 - 25
Lee MS, Kim JH, Park MS, Yang J, Ko YH, Ko SD, Joe SH (2010)
Factors influencing the severity of menopause symptoms in Korean post-menopausal women
J Korean Med Sci. 25(5):758-65

Lee SH, Shin DW, Stein MA (2010)
Increased cortisol after stress is associated with variability in response time in ADHD children
Yonsei Med J 51:206-11

Lewis JG (2006)
Steroid analyses in saliva: an overview
Clin Biochem Rev 27: 139-146

Lichtenberg P, Vass A, Ptaya H, Edelman S, Heresco-Levy U
Shiatsu as an adjuvant therapy for schizophrenia: an open-label pilot study
Altern Ther Health Med. 2009 Sep-Oct;15(5):44-6.

Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammler M, Imhof M (2010)
Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts.
Maturitas 65(3):258-61

Long AF (2003)
The effects of shiatsu: findings from two-country exploratory study
The J of Alternative and Complementary Medicine 9: 539-547

Long AF (2005)
The effects and experiences of Shiatsu: a crossEuropean study
Shiatsu Society News 95:1415

Long AF (2008)

The Effectiveness of Shiatsu: Findings from a Cross-European, Prospective Observational Study
The J of Alternative and Complementary Medicine 14(9):921-930

Long AF (2009)
The potential of complementary and alternative medicine in promoting well-being and critical health literacy: a prospective, observational study of shiatsu
BioMedCentral Complemetary and Alternative Medicine 9:19 doi: 10.1186/1472-6882-9-19

Long AF, Esmonde L, Connolly S (2008)
A typology of negative responses: A case study of shiatsu
Complementary Therapies in Medicine 17:168-175

Lowe GDO (2004)
Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular disease: increased risk of venous thromboembolism and stroke, and no protection from coronary heart disease
J of internal medicine 256: 361-374

Masunaga S, Ohashi W (2002)
Zen Shiatsu: How to harmonize Yin and Yang for better Health
21. Auflage. Tokio:Japan Publications, S. 17-53

Mazzocchi G, Rossi GP, Neri G, Malendowicz LK, Albertin G, Nussdorfer GG (1998)
11β-hydroxysteroid dehydrogenase expression and activity in the human adrenal cortex
FASEB Journal 12: 1533-1539

McDowell I (2006)
Measuring Health. A guide to rating scales and questionnaires. Third Edition
Oxford University Press, 294-300

Meldrum DR, Defazio JD, Erlik Y, et al.(1984)
Pituitary hormones during the menopausal hot flash
Obstet Gynecol 64:752–6

Melrot E, Mounier AM, Prunier A (2011)
Endocrine response of gilts to various common stressors: a comparison of indicators and methods of analysis.
Physiol Behav. 102:259-65

Mendelson JH, Sholar MB, Goletiani N, Siegel AJ, Mello NK (2005)
Effects of low-and high-nicotine cigarette smoking on mood states and the HPA axis in men
Neuropsychopharmacology 30: 1751-63

Meulenberg PM, Ross HA, Swinkels LM, Benraad TJ (1987)
The effect of oral contraceptives on plasma-free and salivary cortisol and cortisone
Clin Chim Acta 165: 379-85

Morineau G, Boudi G, Barka A, Gourmelen M, Degeilh JP, Hardy N, Al-Halnak A, Soliman H, Gosling JP, Julien R, Brerault JL, Boudou P, Aubert P, Villette JM, Pruna A, Galons H, Fiet J (1997)
Radioimmunoassay of cortisone in serum, urine, and saliva to assess the status of the cortisol-cortisone shuttle
Clinical chemistry 43:8: 1397-1407

Mörelius E, Nelson N, Theodorsson E (2006)
Saliva collection using cotton buds with wooden sticks: a note of caution
Scand J Clin Lab Invest 66: 15-8

Mosekilde L, Herman AP, Beck-Nielsen H, Charles P, Nielsen SP, Sorenson OH (1999)
The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS): project design and inclusion of 2000 normal perimenopausal women
Maturitas 31: 207-19

Mumm AH, Morens DM, Elm JL, Diwan AR (1993)
Zoster after Shiatsu massage
Lancet 341: 447

Negrao AB, Deuster PA, Gold PW, Singh A, Chrousos GP (2000)
Individual reactivity and physiology of the stress response
Biomed & Pharmacother 54: 122-8

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L (2006)
Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis
J of the Am Med Assoc 295: 2057-71

Nicolson N, Storms C, Ponds R, Sulon J (1997)
Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 52: M68-M75

North American Menopause Society (2007)
Estrogen and Progesteron use in peri- and postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society
Menopause 14: 168-172

North American Menopause Society (2010)
Estrogen and Progestagen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society
Menopause 17: 242-255

Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A (2006)

Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients
Eur J Endocrinol 154:325-31.

Ortmann O, Beckmann MW, Braendle W, Bruckner C, Dören M, Emons G, Geisthövel F, Kiesel L, König K, Mass-Grigoleit I, Rabe T, Winler E (2003)
Konsensusempfehlung zur HRT im Klimakterium und in der Postmenopause
J für Menopause 10: 9-11

Park JE, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, Park J, Choi SM (2009)
Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial
Menopause 16(4):660-5.

Patacchioli FR, Simeoni S, Monnazzi P, Pace M, Capri O, Perrone G (2006)
Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol: Influence of long-term hormone replacement therapy (HRT)
Maturitas 55: 150-155

Pawlow LA, Jones GE (2005)
The impact of abbreviated progressive muscle relaxation on salivary cortisol and salivary immunoglobulin A (slgA)
Appl Psychophysiol Biofeedback 30: 375-387

Perogamvros I, Owen LJ, Newell-Price J, Ray DW, Trainer PJ, Keevil BG (2009)
Simultaneous measurement of cortisol and cortisone in human saliva using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application in basal and stimulated conditions
J of Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 877: 3771-3775

Perogamvros I, Keevil BG, Ray DW, Trainer PJ (2010)
Salivary cortisone is a potential biomarker for serum free cortisol.
J Clin Endocrinol Metab 95:4951-8
Persson R, Garde AH, Hansen AM, Österberg K, Larsson B, Orbaek P, Karlson B (2008)
Seasonal variation in human salivary cortisol concentration
Chronobiology International 25: 923-937

Pirie Z (2003)
The impact of delivering Shiatsu in general practice
G5f Ph. D., Sheffield, 53-13808

Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N (2007)
IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy
Climacteric 10: 181-94

Portella MJ, Harmer CJ, Flint J, Cowen P, Goodwin GM (2005)
Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism
American Journal of Psychiatry 30: 261-272

Polisseni AF, de Araújo DA, Polisseni F, Mourão Junior CA, Polisseni J, Fernandes ES, Guerra Mde O (2009)
Depression and anxiety in menopausal women: associated factors
Rev Bras Ginecol Obstet 31(3):117-23

Potthoff P, Heinemann LA, Schneider HP, Rosemier HP, Hauser GA (2000)
The Menopause Rating Scale (MRS II): methodological standardization in the German population
Zentralbl Gynacol 122: 280-6

Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschberger C (1999)
Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening
Psychosomatic Medicine 61: 197-204

Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C (1997)
Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocorticol activity
Life Sci 61: 2539-2549

Qureshi AC, BAhri A, Breen L, Barnes S, Powrie J, Thomas S, CAroll P (2007)
The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol
Clinical Endocrinology 66: 632–5

Rantonen PJ, Pentillä I, Meurman JH, Savolainen K, Närvänen S, Helenius T (2000)
Growth hormone and cortisol in serum in saliva
Acta Odontologica Scandinavia 58: 299-303

Roberts AD, Papadopoulos AS, Wessely S, Chalder T, Cleare AJ (2009)
Salivary cortisol output before and after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome.
J Affect Disord 115(1-2):280-6

Robinson N, Donaldson J, Lorenc A (2006)
Shiatsu: A review of the evidence
Thames Valley University London Reading Slough

Roland BL, Funder JW (1996)
Localization of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in rats tissues: In situ studies
Endocrinology 137: 1123-1128

Rosemeier HP, Schultz-Zehden B (1995)
Psychologische Aspekte des Klimakteriums, 22-23.
In: Fischl FH, Huber JC (Hrsg.): Menopause: Die Hormonsubstitution im Wandel der Zeit. Neueste Erkentnisse und Therapiekonzepte.
Auflage??Krause & pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Wien

Roy MP, Kirschbaum C, Steptoe A (2001)

Psychological, cardiovascular, and metabolic correlates of individual differences in cortisol stress recovery in young men
Psychoneuroendocrinology 26: 375-391

Schneider HP (2002)
The quality of life in the post-menopausal woman
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 16: 395-409

Schneider A, Weiland C, Enck P, Joos S, Streitberger K, Maser-Gluth C, Zipfel S, Bagheri S, Herzog W, Friederich HC (2007)
Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome
Complementary Therapies in Medicine 15, 255—263

Sephton S, Spiegel D (2003)
Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease?
Brain, Behaviour and Immunity 17: 321-328

Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D (2000)
Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival
J of the National Cancer Institute 92: 994-1000

Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A (2010)
Efficay of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis
Altern Ther Health Med 16: 36-44

Sher L (2004)
Daily hassles, cortisol and the pathogenesis of depression
Med Hypotheses 62: 198-202

Shirtcliff EA, Granger DA, Schwartz E, Curran MJ (2001)
Use of salivary biomarkers in biobehavioral research: cotton based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results
Psychoneuroendocrinology 26: 165-73

Sjögren E, Leanderson P, Kristenson M (2006)
Diurnal Saliva Cortisol Levels and Relations to Psychosocial Factors in a Population Sample of Middle-Aged Swedish Men and Women
International Journal of Behavioral Medicine 13: 193–200

Smith di Julio K, Percival DB, Woods NF, Tao Ey, Mitchell ES (2007)
Hot flash severity in hormone therapy users and nonusers across the menopausal transition
Maturitas 58: 191–200

Smyth JM, Ockenfels MC, Gorin AA, Catley D, Porter LS, Kirschbaum C, Hellhamer DH, Stone AA (1997)
Individual differences in the diurnal cycle of cortisol
Psychoneuroendocrinology 22: 89-105

Steptoe A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C (2000)

Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol
Psychosomatic Medicine 62: 286-292

Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Willemsen G, Kirschbaum C, Marmot M (2003)
Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day
Psychosomatic Medicine 65: 461-470

Steptoe A, Ussher M (2006)
Smoking, cortisol and nicotine
Int J Psychophysio 59: 228-235

Stewart PM, Whorwood CB, Mason JI (1995)
Type 2 11β-hydroxysteroid dehydrogenase in foetal and adults life
J Steroid Biochem Mol Biol 55: 465-471

Stokes PE, Sikes CR (1987)
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders, 589-607.
In: Meltzer H (Hrsg): Psychopharmacology: the Third Generation of Progress.
Auflage??Raven Press, New York

Stone AA, Schwartz JE, Smyth J, Kirschbaum C, Cohen S, Hellhammer D, Grossmann S (2001)
Indicidual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals
Psychoneuroendocrinology 26: 295-306

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ (2005)
The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration
Ageing Res Rev 4: 141-194

Tahara Y, Sakurai K, Ando T (2007)
Influence of chewing and clenching on salivary cortisol levels as an indicator of stress
J of Prosthodontology 16: 129-135

Tangen T, Mykletun A.
Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II).
J Psychosom Obstet Gynaecol. 2008 Jun;29(2):125-31

Thorn L, Hucklebridge F, Evans P, Clow A (2009)
The Cortisol Awakening Response, seasonality, stress and arousal: a study of trait and state influences
Psychoneuroendocrinology 34: 299-306

Togerson DJ, Bell-Syer SE (2001)
Hormone replacement and prevention of non-vertebral fracture: a meta-analysis of randomized trials
J Am Med Assoc 258: 2891-7

Tsuboi K (2001)

Retinal and cerebral artery embolism after “Shiatsu” on the neck
Stroke 32: 2441

Turner-Cobb JM, Sephton SE, Koopman C, Blake-Mortimer J, Spiegel D (2000)
Social support and salivary cortisol in women with metastatic breast cancer
Psychosomatic Medicine 62, 337- 345

Vecsei P, Penke B, Katzy R, Baek L (1972)
Radioimmunological determination of plasma cortisol
Experientia 28: 1104-1105

Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, Gale L, Munnoch K, Schreiber-Kounine C, Fowler C, Lightman S, Sammon A, Rayter Z, Farndon J (2003)
An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression
Biological Psychology 62: 89-96

Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y (2005)
Internal jugular vein thrombosis associated with Shiatsu massage of the neck
J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 142143

Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF (1978)
Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva
Clinical Chemistry 24: 1460-1463

Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Vecsei P, Heuser I (2000)
Increaes Diurnal Plasma Concentrations of Cortisone in Depressed Patients
J of Endocrinology & Metabolism 85: 1133-1136

Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, Flor H (2006)
Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder
Psychoneuroendocrinology 31: 209-215

Whembolua GL, Granger DA, Singer S, Kivligham KT, Marguin JA (2006)
Bacteria in the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone and testosterone in saliva
Horn Behav 49: 478-83

Wirtz PH, von Kaenel R, Emini L, Ruedisueli K, Groessbauer S, Maercker A, Ehlert U (2007)
Evidence for altered hypothalamus-pituitary- adrenal axis functioning in systemic hypertension: blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity
Psychoneuroendocrinology 32: 430-6

Woods N, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES (2006)
Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition
Menopause 2006;13:212–221

Yang K-H, Park K-S, Lee Y-R (2008)
The effects of meridian massage on menopausal symptoms and Shin-Hur in middle-aged menopausal women

J Korean Acad Nurs 38: 131-139

Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ (1996)
Cortisol Regulation in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression: A chronobiological Analysis
Biol Psychiatry 40: 79-88

Zigmond AS, Snaith RP, (1983)
The hospital anxiety and depression scale
Acta Psychiatr Scand 67: 361-370

Zhou J, Qu F, Sang X, Wang X, Nan R (2009)
Acupuncture and Auricular Acupressure in Relieving Menopausal Hot Flashes of Bilaterally Ovariectomized Chinese Women: A Randomized Controlled Trial
Evid Based Complement Alternat Med (Epub ahead of print)doi:10.1093/ecam/nep001

Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S (2010)
Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women.
Climacteric. 13(2):147-56

www. Menopause-rating-scale.info/evaluation.htm (28.09.2009)

Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C (1999)
Burnout stres an cortisol responses to awakening in teachers
Psychosom Med 61: 197-204

Bhogwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ (2003)
Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression
Am J of Psychiatry 160: 1890-1891

Portella MJ, Harmer CJ, Flint J, Cowen B, Goodwin GM (2005)
Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism
Am J of Psychiatry 30: 261-272

Tabellenverzeichnis

2.1 Plan zum Ablauf der Studienvisiten und Interventionsphasen 27
3.1 Unerwünschte Ereignisse 54

5.1 RIA - Materialien 91
5.2 Demographie - Studienbeginn 88
5.3 Menopausenstatus 89
5.4 Nikotinkonsum 89
5.5 Vitalparameter - Studienbeginn 89
5.6 Begleiterkrankungen - Studienbeginn 90
5.7 Begleitmedikation - Studienbeginn 91
5.8 MRS II – Studienbeginn: Einzelitems 92
5.9 MRS II – Studienbeginn: Subskalen 93
5.10 HADS – D – Studienbeginn 93
5.11 Klimakteriumsskala nach Greene – Studienbeginn 94
5.12 Cortisolspiegel – Studienbeginn 95
5.13 Rangvarianzanalyse MRS II – Summenskala (U0 – U1) 96
5.14 Rangvarianzanalyse MRS II – Subskalen (U0 – U1) 96
5.15 Rangvarianzanalyse HADS – D (U0 – U1) 96
5.16 Rangvarianzanalyse – Klimakteriumsskala nach Greene (U0 – U1) 97
5.17 MRS II: Sub – und Summenskalen U1, U2 (TG, WG) 98
5.18 HADS – D: Skalenwerte U1, U2 (TG, WG) 99
5.19 Klimakteriumsskala n. Greene: Sub – und Summenskalen U1, U2 (TG, WG) 99
5.20 MRS II: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG) 102
5.21 HADS – D: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG) 102
5.22 Klimakteriumsskala n. Greene: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG) .. 102
5.23 MRS II – U1: Einzelitems 104
5.24 MRS II – U2: Einzelitems 105
5.25 Cortisolvariablen (TG, WG) 107
5.26 Cortisolvariablen: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG) 108
5.27 Cortisol: Mittelwerte zu U0, U1, U2, Uz (3 Tageszeitp.; TG,WG) 110
5.28 Cortison: fehlende Speichelproben (TG, WG) 111
5.29 Cortison: Mittelwerte (TG, WG) 112
5.30 Korrelation: MRS II (Sub- und Summenskala) - Cortisolparameter 113
5.31 Korrelation: HADS – D - Cortisolparameter 113
5.32 Korrelation: Klimakteriumsskala n. Greene (Sub – u.Summenskala) - Cortisolparameter 113
5.33 Cortisol in Respondergruppe (MRS II – Summenskala ermittelt) 115
5.34 Cortisol in Non – Respondergruppe (MRS II – Summenskala ermittelt) 115
5.35 Neue Begleitmedikation nach Studienbeginn 116
5.36 Neue Begleiterkrankun nach Studienbeginn 116
5.37 Vitalparameter zu U1 118
5.38 Vitalparameter zu U2 118
5.39 Gewicht und BMI zu U2 119
5.40 Teilnahme an Shiatsu – Sitzungen und Beurteilung der Verträglichkeit 119
5.41 Symptomveränderung unter Shiatsu und zu U2 in derTherapiegruppe 122
5.42 Symptomveränderung unter Shiatsu in der Wartegruppe 123

5.43 Speichelproben – Abweichungen vom Zeitrahmen < 30 Minuten 1203
5.44 Speichelproben – Abweichungen vom Zeitrahmen > 30 Minuten 1214

Tabellarischer Anhang

Tabelle 5.1: Radioimmunoassay (RIA) – Materialien

Materialien für Radioimmunoassay (RIA)

Boratpuffer (B-Puffer). Puffer A: 30,92 H3BO3 + 37,28g KCl ad 5000mL Aqua bidest (=HPLC); Puffer B: 1000mL Puffer A + 78 mL 0,1 N NaOH ad 2000 mL Aqua bidest (=HPLC)

Lysozym-Borat-Puffer (LBP).1g Lysozym + 1000 mL B-Puffer (B-Puffer)

Kohle (1+3). 0,300g Dextran T70 + 5,000g Norit A + 320 mL Beriglobin B-Puffer

Beriglobin-Borat-Puffer (BBP). 5mL Beriglobin + 800 mL B-Puffer (Borat-Puffer)

Radioaktivität für RIA-Cortisol. Tritium-markiertes Cortisol (2500-3000cpm in 100ul Ethylenglykol- haltiges Wasser (EGW)

Antikörper für RIA-Cortisol. Es wurde aus immunisiertem Kaninchenserum gewonnener Antikörper gegen Cortisol benutzt (Titer 1:120 000 in LBP)

Radioaktivität für RIA-Cortison. Tritium-markiertes Cortison (3000cpm in EGW)

Antikörper für RIA-Cortison. Es wurde aus immunisiertem Kaninchenserum gewonnener Antikörper gegen Cortison benutzt (Titer 1:20 000 in LBP).

Tabelle 5.2: Demographie - Studienbeginn

	TG	WG	Total
Alter			
N	9	10	19
mean +/- SD	50,1 +/- 3,3	52,4 +/- 4,7	51,3 +/- 4,2
Median	49	54	51
Min,Max	45, 55	45,61	45, 61
Grosse [cm]			
N	9	10	19
Mean +/- SD	163,1 +/- 4,4	162,3 +/- 4,6	162,7 +/- 4,4
Median	164	162	163
Min, Max	156, 168	156, 172	156, 172
Gewicht [kg]			
N	9	10	19
Mean +/- SD	66,3 +/- 9,3	73 +/- 14,8	69,8 +/- 12,6
Median	67	67	67
Min, Max	57, 86	56, 100	56, 100
BMI			
N	9	10	19
Mean +/- SD	25 +/- 3,7	27,8 +/- 6,4	26,5 +/- 5,3
Median	24,8	23,7	24,8
Min, Max	20,7; 30,8	22,5; 41,1	20,7; 41,1

Tabelle 5.3: Menopausenstatus

	TG	WG	Total
Perimenopause			
N	4	3	7
Postmenopause			
N	5	7	12

Tabelle 2.4: Nikotinkonsum

Nikotin	TG	WG	Total
nein	7	8	15
ja	2	2	4

Tabelle 5.5: Vitalparameter - Studienbeginn

	TG	WG	Total
Puls [bpm]			
-N	9	10	19
-Mean (SD)	67.6 (8.6)	72 (12.5)	69.9 (10.8)
-Median	64	70	68
-Min, Max	52, 80	56, 100	52, 100
syst. Blutdruck [mmHg]			
-N	9	10	19
-Mean (SD)	125.6 (32.2)	126.5 (18.3)	126.1 (24.8)
-Median	120	127,5	120
-Min, Max	100, 190	90, 150	90, 190
diast. Blutdruck [mmHg]			
-N	9	10	19
-Mean (SD)	85.6 (12.5)	83 (9.2)	84.2 (11)
-Median	85	43,5	85
-Min, Max	70, 110	70, 100	70, 110

Tabelle 5.6: Begleiterkrankungen – Studienbeginn

	TG N = 9	WG N = 10	Total N = 19
Begleiterkrankung			
ja	7	8	15
nein	2	2	4
Herz-/Kreislaufsystem			
ja	2	3	5
nein	7	7	14
Atmungsorgane			
ja	1	1	2
nein	8	9	17
Verdauungsorgane			
ja	0	2	2
nein	9	8	17
Harn- und Geschlechtsorgane			
ja	0	2	2
nein	9	8	17
Skelett und Muskeln			
ja	1	4	5
nein	8	6	14
Haut			
ja	2	2	4
nein	7	8	15
Endokrinopathie/ Ernahrungsstoffwechsel			
ja	4	4	8
nein	5	6	11
Nervensystem/ Sinnesorgane			
ja	1	3	4
nein	8	7	15

Hamatologisches System			
ja	0	1	1
nein	9	9	18
Allergie			
ja	0	1	1
nein	9	9	18
sonst.Krankheiten			
ja	0	1	1
nein	9	9	18

Tabelle 5.7: Begleitmedikation - Studienbeginn

Medikamentengruppe	TG	WG	Total
Analgetika/Antirheumatika	0	1	1
Schilddrüsentherapeutika	2	2	4
Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker u. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	1	2	3
Vitamin-/Mineralstoffpraparat	4	5	9
Migranemittel	1	0	1
Antihypertonika	1	2	3
Magen-Darm-Mittel	0	1	1
Thrombozytenaggregationshemmer	1	0	1
Psychopharmaka	1	2	3
Diuretika	1	1	2
Hypnotika/Sedativa	1	2	3
Kardiaka	1	0	1
Antiallergika	3	0	3
Antianamika	0	1	1
Gynakologika	2	7	9
Osteoporosemittel/Calcium-/Knochenstoffwechselregulatoren	1	1	2
Homöopathie	1	0	1
Antidementiva	1	1	2
Antitussiva/Expektorantia	0	1	1
Antimykotika	0	1	1
nicht klassifizierbar	1	2	3

Tabelle 5.8: MRS II: Einzelitems - Studienbeginn

	TG N = 9	WG N = 10
Hitzewallungen; Schwitzen		
N	9	10
Mean ± SD	2.78 ± 0.83	3.1 ± 0.99
Min, Max	2, 4	1, 4
Herzbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	1.22 ± 1.3	1.5 ± 0.97
Min, Max	0, 4	0, 3
Schlafstörungen		
N	9	10
Mean ± SD	1.89 ± 1.05	3.1 ± 0.88
Min, Max	0, 3	2, 4
Gelenk- und Muskelbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	2.11 ± 1.45	2.2 ± 1.03
Min, Max	0, 4	1, 4
Depressive Verstimmungen		
N	9	10
Mean ± SD	1.78 ± 1.09	2.3 ± 1.06
Min, Max	0, 4	1, 4
Nervosität, Reizbarkeit		
N	9	10
Mean ± SD	2,22 ± 1.3	1.7 ± 1.16
Min, Max	1, 4	0, 4
Angstlichkeit		
N	9	10
Mean ± SD	1.44 ± 1.01	1.7 ± 1.25
Min, Max	0, 3	0, 4
Körperliche/ geistige Erschöpfung		
N	9	10
Mean ± SD	2 ± 1	2.8 ± 1.14
Min, Max	0, 3	1, 4
Sexualprobleme		
N	9	10

Mean ± SD	2.22 ± 1.2	2.3 ± 1.34
Min, Max	1, 4	0, 4
Harnwegsbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	1 ± 1.12	1.9 ± 1.37
Min, Max	0, 3	0, 4
Trockenkeit der Scheide		
N	9	10
Mean ± SD	1,11 ± 1.27	2 ± 1.63
Min, Max	0, 3	0, 4

Tabelle 5.9: MRS II: Subskalen - Studienbeginn

	TG N = 9	**WG** N = 10	**Total** N = 19	**P**
Somato - vegetative Symptome				
N	9	10	19	0.0927
Mean ± SD	8 ± 2.7	9.9 ± 1.4	9 ± 2.3	
Min, Max	4, 13	8, 12	4, 13	
Psychische Symptome				
N	9	10	19	0.8708
Mean ± SD	7.4 ± 3.4	8.5 ± 3.3	8 ± 3.3	
Min, Max	1, 11	4, 16	1, 16	
Urogenitale Symptome				
N	9	10	19	0.3176
Mean ± SD	4.3 ± 3.1	6.2 ± 3.9	5.3 ± 3.6	
Min, Max	1, 9	0, 12	0, 12	
Summenskala				
N	9	10	19	0.2349
Mean ± SD	19.8 ± 5.6	24.6 ± 7	22.3 ± 6.6	
Min, Max	9, 26	16, 39	9, 39	

Tabelle 5.10: HADS – D - Studienbeginn

	TG N = 9	**WG** N = 10	**Total** N = 19	**P**
Angst				
N	9	10	19	0.9669

Mean ± SD	10.3 ± 2.2	10.1 ± 2.7	10.2 ± 2.4	
Min, Max	8, 14	6, 13	6, 14	
Depression				
N	9	10	19	0.2256
Mean ± SD	9 ± 1.1	9.8 ± 1.6	9.4 ± 1.4	
Min, Max	7, 10	7, 12	7, 12	

Tabelle 5.11: Klimakteriumsskala n. Greene: Sub – und Summenskala - Studienbeginn

	TG N = 9	**WG** N = 10	**Total** N = 19	**P**
Psychische Symptome				
N	9	10	19	0.5723
Mean ± SD	13 ± 5.5	15.2 ± 7.2	14.6 ± 6.7	
Min, Max	5, 20	5, 31	5, 31	
Somatische Symptome				
N	9	10	19	0.6841
Mean ± SD	5.3 ± 3.7	5.7 ± 3.1	5.5 ± 3.3	
Min, Max	2, 14	2, 12	2, 14	
Vegetative Symptome				
N	9	10	19	0.3765
Mean ± SD	3.7 ± 1.1	4.1 ± 1	3.9 ± 1.1	
Min, Max	2, 6	3, 6	2, 6	
Angst				
N	9	10	19	0.3162
Mean ± SD	7.3 ± 3.1	8.7 ± 3.5	8.1 ± 3.3	
Min, Max	3, 13	4, 16	3, 16	
Depression				
N	9	10	19	0.7148
Mean ± SD	5.7 ± 2.9	6.5 ± 4	6.1 ± 3.4	
Min, Max	2, 11	1, 15	1, 15	
Sexuelle Symptome				
N	9	10	19	0.7963
Mean ± SD	1.8 ± 1	1.9 ± 1.1	1,8 ± 1	
Min, Max	1, 3	0, 3	0, 3	
Summenskala				
N	9	10	19	0.5742
Mean ± SD	23.8 ±7.5	26.9 ± 10.2	25.4 ± 8.9	

Min, Max	15, 37	16, 46	15, 46

Tabelle 5.12: Cortisolspiegel - Studienbeginn

		TG N = 9	**WG N = 10**
Tag 1	Morgens (ng/ml)	2,51	1,023
	Mittags (ng/ml)	0,3363	0,449
	Abends (ng/ml)	0,2988	0,009
	Tagesmittelwert (ng/ml)		
	AUC_N	0,59	0,38
	Slope	–0,25	–0,36
Tag 2	Morgens (ng/ml)	1,59	5,338
	Mittags (ng/ml)	1,0538	1,389
	Abends (ng/ml)	0,01	1,036
	Tagesmittelwert (ng/ml)	0,88	2,59
	AUC_N	0,82	1,90
	Slope	–0,31	–0,31
Tag 3	Morgens (ng/ml)	1,5713	2,1
	Mittags (ng/ml)	0,51	0,557
	Abends (ng/ml)	0,0388	0,39
	Tagesmittelwert (ng/ml)	0,71	1,02
	AUC_N	0,51	0,81
	Slope	–0,27	–0,31

Tabelle 5.13: Rangvarianzanalyse MRS II – Summenskala (U0 – U1)

	Therapiegruppe N = 9				Wartegruppe N = 10				Anova mit Messwiederholung (mit Rangwerten)	
	U0		U1		U0		U1		Zeit (df = 1, 17)	Zeit x Gruppe (df = 1, 17)
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
- Summenskala	19,78	5,56	13,33	8,02	24,6	6,96	22,6	7,37	F = 10.25; P = 0.005	F = 5.80; P = 0.028

Tablo 2 Tabelle 5.13: Rangvarianzanalyse MRS II – Subskalen (U0 – U1

	Therapiegruppe N = 9				Wartegruppe N = 10				Anova mit Messwiederholung (mit Rangwerten)	
	U0		U1		U0		U1		Zeit (df = 1, 17)	Zeit x Gruppe (df = 1, 17)
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
- Somatische Subskala	8	2,74	5,78	4,12	9,9	1,37	8,9	2,33	F = 3.92; P = 0.064	F = 0.34; P = 0.570
- Psychische Subskala	7,44	3,43	4,11	3,22	8,5	3,31	7	3,37	F = 10.19; P = 0.005	F = 2.21; P = 0.156
- Urogenitale Subskala	4,33	3,08	3,44	2,88	6,2	3,94	6,7	3,95	F = 0.59; P = 0.455	F = 3.72; P = 0.071

Tabelle 5.15: Rangvarianzanalyse HADS – D (U0 – U1)

	Therapiegruppe N = 9				Wartegruppe N = 10				Anova mit Messwiederholung (mit Rangwerten)	
	U0		U1		U0		U1		Zeit (df = 1, 17)	Zeit x Gruppe (df = 1, 17)
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
- Angst	10,33	2,18	8,56	2,3	10,1	2,73	10	1,33	F = 3.43; P = 0,081	F = 4.33; P = 0.053
- Depression	9	1,12	9,78	1,64	9,8	1,55	9,5	1,35	F = 1.46; P = 0.243	F = 7.06; P = 0.017

Tabelle 5.16: Rangvarianzanalyse – Klimakteriumsskala n. Greene (U0 – U1)

	Therapiegruppe N = 9				Wartegruppe N = 10				Anova mit Messwiederholung (mit Rangwerten)	
	U0		U1		U0		U1		Zeit (df = 1, 17)	Zeit x Gruppe (df = 1, 17)
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
- Psychische Symptome	13	5,48	9,22	6,04	15,2	7,19	11,7	5,27	F = 11.24; P = 0.004	F = 0.47; P = 0.501
- Somatische Symptome	5,33	3,71	5	3,5	5,7	3,09	4,8	2,7	F = 0.78; P = 0.389	F = 0.09; P = 0.765
- Vegetative Symptome	3,67	1,12	2,89	1,17	4,1	0,99	4	1,41	F = 1.99; P = 0.176	F = 0.91; P = 0.353
- Angst	7,33	3,08	4,89	3,37	8,7	3,47	7	2,31	F = 9.37; P = 0.007	F = 0.63; P = 0.439
- Depression	5,67	2,87	4,33	2,87	6,5	3,98	4,7	3,02	F = 8.31 P = 0.010	F = 0.00; P = 0.991
-Sexuelle Symptome	1,78	0,97	1,33	1,12	1,9	1,1	2,1	1,1	F = 0.53; P = 0.477	F = 4.16; P = 0.057
-Summenskala	23,78	7,51	18,44	10,24	26,9	10,22	22,6	8,37	F = 6.48; P = 0.021	F = 0.23; P = 0.640

Tabelle 5.17: MRS II: Sub- und Summenskalen U1, U2 (TG, WG)

		TG	WG	Total	P
		N = 9	N = 10	N = 19	
U1	Somatische Symptome				
	N	9	10	19	0.0706
	Mean ± SD	5.78 ± 4.1	8.9 ± 2.3	7.42 ± 3.58	
	Min, Max	1, 12	6, 12	1, 12	
	Psychische Symptome				
	N	9	10	19	0.0839
	Mean ± SD	4.1 ± 3.2	7 ± 3.4	5.63 ± 3.53	
	Min, Max	0, 11	2, 12	0, 12	
	Urologische Symptome				
	N	9	10	19	0.0688
	Mean ± SD	3.4 ± 2.9	6.7 ± 3.9	5.16 ± 3.78	
	Min, Max	0, 8	0, 12	0, 12	
	Summenskala				
	N	9	10	19	0.03
	Mean ± SD	13.3 ± 8	22.6 ± 7.4	18.21 ± 8.85	
	Min, Max	3, 28	0, 12	3, 36	
U2	Somatische Symptome				
	N	8	10	18	0.1948
	Mean ± SD	5.4 ± 3.2	7 ± 2.5	6.28 ± 2.89	
	Min, Max	1, 11	3, 11	1, 11	
	Psychische Symptome				
	N	8	10	18	0.0884
	Mean ± SD	2.88 ± 2	5.7 ± 3.7	4.44 ± 3.31	
	Min, Max	0, 7	0, 11	0, 11	
	Urologische Symptome				
	N	8	10	18	0.4747
	Mean ± SD	4.3 ± 3.7	5.4 ± 3.4	4.89 ± 3.46	
	Min, Max	0, 10	0, 10	0, 10	
	Summenskala				
	N	8	10	18	0.1188
	Mean ± SD	12.5 ± 5.4	18.1 ± 8.1	15.61 ± 7.43	
	Min, Max	6, 22	3, 31	3, 31	

Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.18: HADS – D: Skalenwerte U1, U2 (TG, WG)

		TG N = 9	WG N = 10	Total N = 19	P
U1	Angst				
	N	9	10	19	0.0907
	Mean ± SD	8.6 ± 2.3	10 ± 1.3	9.32 ± 1.95	
	Min, Max	6, 13	8, 12	6, 13	
	Depression				
	N	9	10	19	0.6748
	Mean ± SD	9.8 ± 1.6	9.5 ± 1.4	9.63 ± 1.46	
	Min, Max	7, 12	7, 11	7, 12	
U2	Angst				
	N	8	10	18	0.0637
	Mean ± SD	7.9 ± 1.8	9.3 ± 1.3	8.67 ± 1.68	
	Min, Max	6, 11	8, 12	6, 12	
	Depression				
	N	8	10	18	0.5273
	Mean ± SD	10.6 ± 1.6	9.6 ± 1.9	9.89 ± 1.75	
	Min, Max	8, 13	7, 12	7, 13	

Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.19: Klimakteriumsskala n. Greene: Sub – und Summenskalenwerte U1, U2 (TG, WG)

		TG N = 9	WG N = 10	Total N = 19	P
U1	Psychische Symptome				
	N	9	10	19	0,3049
	Mean ± SD	9.2 ± 6	11.7 ± 5.3	10.5 ± 5.6	
	Min, Max	2, 19	6, 20	2, 20	
	Somatische Symptome				
	N	9	10	19	0,773
	Mean ± SD	5 ± 3.5	4.8 ± 2.7	4.9 ± 3	
	Min, Max	1, 11	1, 9	1, 11	
	Vegetative Symptome				
	N	9	10	19	0,0965
	Mean ± SD	2.9 ± 1.2	4 ± 1.4	3.47 ± 1.4	
	Min, Max	2, 5	2, 6	2, 6	

	Angst				
	N	9	10	19	0,119
	Mean ± SD	4.9 ± 3.4	7 ± 2.3	6 ± 3.0	
	Min, Max	1, 10	4, 11	1, 11	
	Depression				
	N	9	10	19	0,9016
	Mean ± SD	4.3 ± 2.9	4.7 ± 3	4.5± 2.9	
	Min, Max	1, 10	1, 9	1, 10	
	Sexuelle Symptome				
	N	9	10	19	0,1586
	Mean ± SD	1.3 ± 1.1	2.1 ± 1.1	1.7 ± 1.2	
	Min, Max	0, 3	0, 3	0, 3	
	Summenskala				
	N	9	10	19	0,2879
	Mean ± SD	18.4 ± 10.2	22.6 ± 8.4	20.6 ± 9.3	
	Min, Max	6, 33	11, 38	6, 38	
U2	Psychische Symptome				
	N	8	10	18	0,264
	Mean ± SD	7.8 ± 4.3	11 ± 6.5	9.6 ± 5.7	
	Min, Max	1, 15	1, 21	1, 21	
	Somatische Symptome				
	N	8	10	18	0,8232
	Mean ± SD	3.9 ± 2.5	4.8 ± 3.6	4.4 ± 3.1	
	Min, Max	0, 8	1, 11	0, 11	
	Vegetative Symptome				
	N	8	10	18	0,3
	Mean ± SD	3.4 ± 1.8	2.5 ± 1.6	2.9 ± 1.7	
	Min, Max	0, 6	0, 5	0, 6	
	Angst				
	N	8	10	18	0,208
	Mean ± SD	3.9 ± 2.2	6.1 ± 3.2	5.1 ± 3	
	Min, Max	0, 6	1, 11	0, 11	
	Depression				
	N	8	10	18	0,5014
	Mean ± SD	3.9 ± 2.4	4.9 ± 3.4	4.4 ±3	
	Min, Max	1, 9	0, 10	0, 10	

Sexuelle Symptome				
N	8	10	18	0,9629
Mean ± SD	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.2	
Min, Max	0, 3	0, 3	0, 3	
Summenskala				
N	8	10	18	0,5331
Mean ± SD	16.8 ± 7	20.1 ± 10.4	18.6 ± 8.9	
Min, Max	5, 25	3, 33	3, 33	

Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.20: MRS II: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG)

		TG						WG						TG vs. WG
		N	Differenz	SD	Min	Max	P	N	Differenz	SD	Min	Max	P	P
U1–U0	Somatische Subskala	9	-2,2	3,1	-7	3	0,0820	10	-1	2,7	-6	2	0,4766	0,3446
	Psychische Subskala	9	-3,3	2,2	-6	0	0,0078	10	-1,5	4,7	-12	3	0,7148	0,1099
	Urogenitale Subskala	9	-0,9	1,2	-3	1	0,0938	10	0,5	1,4	-2	3	0,4063	0,0407
	Summenskala	9	-6,4	4,6	-13	2	0,0117	10	-2	7,2	-17	4	0,9453	0,0755
U2–U1	Somatische Subskala	8	0,3	4,1	-9	4	0,4219	10	-1,9	2,8	-7	3	0,0742	0,0667
	Psychische Subskala	8	-0,4	2,4	-5	3	0,8438	10	-1,3	2,8	-3	6	0,1953	0,1607
	Urogenitale Subskala	8	1,1	1,6	0	4	0,1250	10	-1,3	1,6	-4	1	0,0273	0,0121
	Summenskala	8	1	7,2	-14	9	0,5469	10	-4,5	4,1	-9	5	0,0234	0,0233
U2–U0	Somatische Subskala	8	-2,4	1,7	-6	-1	0,0078	10	-2,9	2,8	-9	1	0,0117	0,7188
	Psychische Subskala	8	-4,1	2,6	-9	-1	0,0078	10	-2,8	3,3	-10	1	0,0234	0,2813
	Urogenitale Subskala	8	0	1,5	-2	3	1,0000	10	-0,8	1,4	-3	2	0,1563	0,2712
	Summenskala	8	-6,5	4,8	-16	-1	0,0078	10	-6,5	5,6	-19	0	0,0039	0,9289

P-Werte unter TG und WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 1 Stichprobe, P-Werte unter Tg vs. WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.21: HADS – D: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG)

		TG						WG						TG vs.WG
		N	Differenz	SD	Min	Max	P	N	Differenz	SD	Min	Max	P	P
U1–U0	Angst	9	-1,8	1,6	-4	1	0,0313	10	-0,1	2,2	-4	3	1,0000	0,0988
	Depression	9	0,8	0,8	0	2	0,0625	10	-0,3	0,9	-2	1	0,5313	0,0286
U2–U1	Angst	8	-0,1	0,6	-1	1	1,0000	10	-0,7	1,3	-3	2	0,2031	0,1841
	Depression	8	0,6	1,3	-1	3	0,3750	10	0,1	1,4	-2	2	0,8828	0,4647
U2–U0	Angst	8	-2,1	1,8	-4	1	0,0313	10	-0,8	2,1	-3	3	0,3125	0,1906
	Depression	8	1,3	1,3	0	3	0,0625	10	-0,2	0,9	-2	1	0,7500	0,0247

P-Werte unter TG und WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 1 Stichprobe, P-Werte unter Tg vs. WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.22: Klimakteriumsskala n. Greene: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG)

		TG N = 9						WG N = 10						TG vs.WG
		N	Differenz	SD	Min	Max	P	N	Differenz	SD	Min	Max	P	P
U1–U0	Psychische Symptome	9	-3.8	3,2	-10	0	0,0078	10	-3,5	7,4	-23	1	0,2148	0,2488
	Somatische Symptome	9	-0,3	2,5	-4	3	0,7891	10	-0,9	2,6	-7	2	0,4609	0,9013
	Vegetative Symptome	9	-0,8	1,7	-4	2	0,3047	10	-0,1	1	-2	1	1,0000	0,2930
	Angst	9	-2,4	2,3	-7	1	0,0156	10	-1,7	3,5	-10	2	0,1406	0,4086
	Depression	9	-1,3	1	-3	0	0,0078	10	-1,8	4,1	-13	1	0,1875	0,3473
	Sexuelle Symptome	9	-0,4	0,9	-2	1	0,3125	10	0,2	0,4	0	1	0,5000	0,0646
	Summenskala	9	-5,3	6,1	-16	3	0,0391	10	-4,3	9,9	-30	4	0,2383	0,3460
U2–U1	Psychische Symptome	8	-0,4	6,5	-13	8	0,7734	10	-0,7	6,3	-10	13	0,4746	0,6873
	Somatische Symptome	8	-0,6	3,5	-6	4	0,7422	10	0	2,9	-4	5	1,0000	0,7192
	Vegetative Symptome	8	0,6	2,6	-5	4	0,2188	10	-1,5	1,4	-5	0	0,0039	0,0072
	Angst	8	-0,4	3,6	-7	5	0,8594	10	-0,9	3	-5	5	0,3281	0,5611
	Depression	8	0	3,1	-6	5	1,0000	10	0,2	3,5	-5	8	1,0000	0,9285
	Sexuelle Symptome	8	0,4	0,7	0	2	0,5000	10	-0,3	0,5	-1	0	0,2500	0,0369
	Summenskala	8	0	11,3	-22	13	0,8750	10	-2,5	9,3	-16	17	0,3672	0,4232
U2–U0	Psychische Symptome	8	-4,4	5	-13	4	0,0625	10	-4,2	4,7	-10	4	0,0293	0,8933
	Somatische Symptome	8	-1,4	3,3	-9	1	0,2500	10	-0,9	2,4	-3	4	0,3340	0,4957
	Vegetative Symptome	8	-0,3	2,4	-4	3	0,8750	10	-1,6	1,5	-4	1	0,0195	0,1778
	Angst	8	-3	2,4	-7	0	0,0156	10	-2,6	2,6	-6	3	0,0313	1,0000
	Depression	8	-1,4	3	-7	4	0,1094	10	-1,6	2,5	-6	2	0,1055	0,9634
	Sexuelle Symptome	8	-0,1	0,6	-1	1	1,0000	10	-0,1	0,6	-1	1	1,0000	0,9575
	Summenskala	8	-6,1	8,4	-19	6	0,1016	10	-6,8	6,9	-14	9	0,0391	0,7551

P-Werte unter TG und WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 1 Stichprobe, P-Werte unter TG vs. WG aus Wilcoxon-Rangsummentest für 2 Stichproben (U-Test)

Tabelle 5.23: MRS II: Einzelitems – U1

	TG	WG
	N = 9	N = 10
Hitzewallungen; Schwitzen		
N	9	10
Mean ± SD	2.1 ± 0.8	2.8 ± 0.8
Min, Max	1, 3	2, 4
Herzbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	1.1 ± 1.5	1.2 ± 1.1
Min, Max	0, 4	0, 3
Schlafstörungen		
N	9	10
Mean ± SD	1 ± 1.3	2.7 ± 1.3
Min, Max	0, 4	1, 4
Gelenk- und Muskelbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	1.6 ± 1.4	2.2 ± 0.9
Min, Max	0, 4	1, 4
Depressive Verstimmungen		
N	9	10
Mean ± SD	1.1 ± 1.2	2.3 ± 1.5
Min, Max	0, 3	0, 4
Nervosität, Reizbarkeit		
N	9	10
Mean ± SD	1.3 ± 1	1.6 ± 1
Min, Max	0, 3	1, 3
Angstlichkeit		
N	9	10
Mean ± SD	0.4 ± 0.7	1.1 ± 0.9
Min, Max	0, 2	0, 2
Körperliche/ geistige Erschöpfung		
N	9	10
Mean ± SD	1.2 ± 0.8	2 ± 1.1
Min, Max	0, 3	1, 4

	TG N = 9	WG N = 10
Sexualprobleme		
N	9	10
Mean ± SD	1.8 ± 1.5	2.9 ± 1.5
Min, Max	0, 4	0, 4
Harnwegsbeschwerden		
N	9	10
Mean ± SD	0.7 ± 0.9	1.8 ± 1.4
Min, Max	0, 2	0, 4
Trockenkeit der Scheide		
N	9	10
Mean ± SD	1 ± 1.1	2 ± 1.5
Min, Max	0, 3	0, 4

Tabelle 5.24: MRS II: Einzelitems U2

	TG N = 9	WG N = 10
Hitzewallungen; Schwitzen		
N	8	10
Mean ± SD	2.3 ± 1.3	1.8 ± 1.1
Min, Max	0, 4	0, 4
Herzbeschwerden		
N	8	10
Mean ± SD	0.5 ± 0.8	1 ± 0.8
Min, Max	0, 2	0, 2
Schlafstörungen		
N	8	10
Mean ± SD	1.13 ± 1.4	2 ± 1.3
Min, Max	0, 3	0, 4
Gelenk- und Muskelbeschwerden		
N	8	10
Mean ± SD	1.5 ± 1.2	2.2 ± 1.1
Min, Max	0, 4	1, 4
Depressive Verstimmungen		
N	8	10
Mean ± SD	1 ± 0.9	1.6 ± 1.3

	TG N = 9	WG N = 10
Min, Max	0, 3	0, 4
Nervosität, Reizbarkeit		
N	8	10
Mean ± SD	1 ± 0.9	1.3 ± 1
Min, Max	0, 3	0, 3
Angstlichkeit		
N	8	10
Mean ± SD	0.3 ± 0.5	0.9 ± 0.9
Min, Max	0, 1	0, 2
Körperliche/ geistige Erschöpfung		
N	8	10
Mean ± SD	0.6 ± 0.9	1.9 ± 1.4
Min, Max	0, 2	0, 4
Sexualprobleme		
N	8	10
Mean ± SD	2.4 ± 1.6	2.5 ± 1.5
Min, Max	0, 4	0, 4
Harnwegsbeschwerden		
N	8	10
Mean ± SD	0.6 ± 0.9	1.1 ± 0.9
Min, Max		0, 2
Trockenkeit der Scheide		
N	8	10
Mean ± SD	1.3 ± 1.6	1.8 ± 1.6
Min, Max	0, 4	0, 4

Tabelle 5.25: Cortisolvariablen : Tagesmittel-, Morgen-, Abendwert, AUC_N, Konstante (TG, WG)

	U0			U1			U2		
	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P
Tagesmittelwert									
N	8	10	0.6891	8	10	0.1200	8	7	0.9076
Mean ± SD	0.71 ± 0.64	1.00 ± 1.23		0.77 ± 0.51	0.50 ± 0.56		1.40 ± 0.59	1.40 ± 0.50	
Min, Max	0.1, 1.90	0.20, 3.73		0.16, 1.65	0.01, 1.87		0.54, 2.40	0.83, 2.20	
Morgenwert									
N	8	10	0.1426	8	10	0.3059	8	9	0.7722
Mean ± SD	1.57 ± 2.04	2.06 ± 2.22		1.80 ± 1.43	1.26 ± 1.58		2.55 ± 1.33	2.73 ± 1.73	
Min, Max	0.01, 5.40	0.59, 6.52		0.01, 4.25	0.01, 5.19		1, 5.2	0.5, 5.4	
Abendwert									
N	8	10	10.000	8	10	0.3143	8	8	0.8315
Mean ± SD	0.04 ± 0.08	0.39 ± 1.20		0.15 ±0.40	0.01 ± 0.00		0.44 ± 0.30	0.58 ± 0.45	
Min, Max	0.01, 0.24	0.01, 3.81		0.01, 1.13	0.01, 0.01		0.01, 0.9	0.2, 1.2	
AUC_N									
N	8	10	0.6251	8	10	0.1684	8	7	0.9539
Mean ± SD	0.51 ± 0.28	0.80 ± 1.06		0.58 ± 0.31	0.38 ± 0.39		1.19 ± 0.50	1.17 ± 0.37	
Min, Max	0.05, 0.93	0.08, 2.91		0.17, 1.00	0.01, 1.23		0.43, 1.80	0.52, 1.58	
Konstante									
N	8	10	0.8940	8	10	0.5052	8	7	0.6854
Mean ± SD	1.92 ± 2.75	2.47 ± 2.06		2.51 ± 3.01	1.50 ± 3.26		2.27, 1.09	1.76 ± 1.40	
Min, Max	- 2.21, 5.55	- 0.26, 6.89		- 2.21, 6.01	- 4.61, 5.00		0.73, 3.97	- 0.61, 3.31	

	U0			U1			U2		
	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P
Slope									
N	8	10	0.6251	8	10	0.8242	8	7	0.9539
Mean ± SD	- 0.27 ± 0.15	0.31 ± 0.14		- 0.30 ± 0.19	- 0.28 ± 0.15		- 0.16 ± 0.10	- 0.13 ± 0.10	
Min, Max	- 0.49, - 0.06	0.54, 0.00		- 0.51, 0.06	- 0.42, 0.00		- 0.37, - 0.05	- 0.21, 0.03	

Tabelle 5.26: Cortisolvariablen: Differenzen U1 – U0, U2 – U1, U2 – U0 (TG, WG)

	U1 - U0			U2 - U1			U2 - U0		
	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P
Tagesmittelwert									
N	8	10	0,0684	8	7	0,8622	8	7	0,5244
Mean ± SD	0.07 ± 0.69	- 0.51 ± 0.95		0.63 ± 0.81	0.84 ± 0.66		0.69 ± 0.99	0.14 ± 1.38	
Min, Max	- 1.32, 1.02	- 3.05, 0.27		- 1.11, 1.54	0.00, 2.10		- 1.36, 1.92	- 2.36, 1.78	
P	0.6469	0.0371		0.1094	0.0313		0.1094	0.8125	
Morgenwert									
N	8	10	0,12	8	9	0,9616	8	9	0,4134
Mean ± SD	0.23 ± 2.09	- 0.80 ± 1.39		0.75 ± 1.90	1.39 ± 1.89		0.98 ± 2.89	0.57 ± 2.61	
Min, Max	- 4.08, 2.52	- 4.02, 1.43		- 3.25, 2.80	- 0.80, 5.39		- 4.40, 4.85	- 4.02, 4.17	
P	0.5469	0.084		0.2500	0.0391		0.3828	0.3594	

	U1 - U0	U2 - U1	U2 - U0

	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P	TG (N = 9)	WG (N = 10)	P
Abendwert									
N	8	10	0,6322	8	8	0,5589	8	8	0,5951
Mean ± SD	0.11 ± 0.42	- 0.38 ± 1.20		0.29 ± 0.54	0.57 ± 0.45		0.40 ± 0.26	0.09 ± 1.15	
Min, Max	- 0.23, 1.12	- 3.80, 0.00		- 0.83, 0.89	0.19, 1.19		0.00, 0.89	- 2.61, 1.19	
P	1.000	1		0.2031	0.0078		0.0156	0.1953	
AUC_N									
N	8	10	0,0368	8	7	0,8622	8	7	0,3854
Mean ± SD	0.08 ± 0.43	- 0.42 ± 0.76		0.61 ± 0.59	0.75 ± 0.42		0.69 ± 0.67	0.16 ± 1.17	
Min, Max	- 0.69, 0.77	- 2.21, 0.01		- 0.57, 1.56	0.17, 1.32		- 0.40, 1.35	- 1.70, 1.24	
P	0.5469	0.0098		0.0391	0.0156		0.0234	0.9375	
Konstante									
N	8	10	0,2667	8	7	0,8622	8	7	0,6025
Mean ± SD	0.59 ± 4.23	- 0.98 ± 2.54		- 0.24 ± 2.88	- 0.33 ± 3.72		0.35 ± 2.39	- 1.07 ± 2.37	
Min, Max	- 5.93, 5.44	- 4.98, 2.97		- 2.63, 4.84	- 4.86, 6.01		- 2.21, 3.62	- 4.58, 1.02	
P	0.5469	0.375		0.7422	0.9375		0.7422	0.6875	
Slope									
N	8	10	0,3986	8	7	0,8622	8	7	0,5347
Mean ± SD	- 0.03 ± 0.25	0.02 ± 0.19		0.14 ± 0.18	0.18 ± 0.20		0.11 ± 0.13	0.19 ± 0.15	
Min, Max	- 0.29, 0.38	- 0.42, 0.27		- 0.24, 0.34	- 0.15, 0.45		- 0.10, 0.27	- 0.02, 0.43	
P	0.7422	0.5565		0.1484	0.0781		0.0781	0.0313	

Tabelle 5.27: Cortisol : Mittelwerte zu U0, U1, U2 und Uz (morgens, mittags, abends) in der TG und WG

		TG (N = 9)					WG (N = 10)					Total (N = 19)				
		N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
U0	morgens	9	1.51	1.92	0.01	5.4	10	2.06	2.22	0.59	6.52	19	1.8	2.04	0.01	6.52
	mittags	9	0.45	0.34	0.01	0.9	10	0.55	0.73	0.01	2.06	19	0.51	0.57	0.01	2.06
	abends	9	0.04	0.08	0.01	0.24	10	0.39	1.2	0.01	3.81	19	0.22	0.87	0.01	3.81
U1	morgens	8	1.8	1.43	0.01	4.25	10	1.26	1.58	0.01	5.19	18	1.5	1.5	0.01	5.19
	mittags	8	0.37	0.26	0.01	0.68	10	0.21	0.2	0.01	0.47	18	0.28	0.23	0.01	0.68
	abends	8	0.15	0.4	0.01	1.13	10	0.01	0	0.01	0.01	18	0.07	0.26	0.01	1.13
U2	morgens	8	2.55	1.33	1	5.2	9	2.73	1.73	0.5	5.4	17	2.65	1.51	0.5	5.4
	mittags	8	1.21	0.66	0.5	2.4	9	0.96	0.58	0.2	2.1	17	1.08	0.61	0.2	2.4
	abends	8	0.44	0.3	0.01	0.9	8	0.58	0.45	0.2	1.2	16	0.51	0.37	0.01	1.2
Uz	morgens	9	1.83	1.05	0.77	3.7	9	2.04	1.71	0.2	4.9	18	1.94	1.38	0.2	4.9
	mittags	9	0.23	0.35	0.01	0.84	10	1.1	0.9	0.01	3	19	0.69	0.81	0.01	3
	abends	9	0.07	0.19	0.01	0.59	10	0.2	0.17	0.01	0.5	19	0.14	0.19	0.01	0.59

Tabelle 5.28: Cortison: fehlende Speichelproben (TG, WG)

		TG (N = 9)	WG (N = 10)
U0_1	morgens		
	mittags		
	abends		205
U0_2	morgens		215
			223
	mittags		
	abends		
U0_3	morgens		206
	mittags		
	abends		205
U1	morgens	112, 117	207
	mittags	112	
	abends	112, 117	223
U2	morgens	103, 112	206
		117	211
	mittags	117, 112	205
			206
	abends	112	206
			215
			223
Uz	morgens		202, 206
	mittags		206
	abends		206

Tabelle 5.29: Cortison : Mittelwerte (TG, WG)

		TG					WG					Total				
		N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
U0	morgens	8	8.83	5.12	3.73	20.1	10	7.61	4.99	2.99	20.86	18	8.16	4.94	2.99	20.86
	mittags	9	5.54	2.37	2.55	8.85	10	4.3	1.88	2.03	7.14	19	4.89	2.16	2.03	8.85
	abends	9	1.78	2.13	0.46	7.24	9	1.13	0.91	0.01	3.05	18	1.46	1.62	0.01	7.24
U1	morgens	7	8.52	6.92	1.03	22.42	9	8.43	3.82	1.53	12.62	16	8.47	5.19	1.03	22.42
	mittags	8	4.96	3.17	0.3	8.35	10	3.96	2.59	0.67	8.02	18	4.41	2.82	0.3	8.35
	abends	7	3.13	2.68	0.55	8.46	9	1.59	0.75	0.74	2.73	16	2.27	1.95	0.55	8.46
U2	morgens	6	11.73	5.66	7.1	22.18	8	5.6	3.45	0.34	9.48	14	8.23	5.35	0.34	22.18
	mittags	7	4.27	2.42	0.3	6.36	8	3.16	3.19	0.31	8.28	15	3.68	2.82	0.3	8.28
	abends	8	1.74	1.31	0.32	3.69	7	2.92	2.7	0.46	8	15	2.29	2.09	0.32	8
Uz	morgens	9	9.84	4.39	4.5	16.05	8	3.25	3.78	0.41	10.9	17	6.74	5.23	0.41	16.05
	mittags	9	3.69	1.78	1.67	7.5	9	2	2	0.53	4.83	18	2.84	2.03	0.53	7.5
	abends	9	2.47	2.17	0.01	7.02	9	1.01	0.62	0.41	2.27	18	1.74	1.72	0.01	7.02

Tabelle 5.30: Korrelation: MRS II (Sub- und Summenskala) - Cortisol (Tagesmittelwert, AUC_N, Konstante, Slope)

Subskala	Tagesmittelwert	AUC_N	Konstante	Slope
somatisch				
R	-0.02349	-0.04785	-0.15054	-0.02285
P	0.87	0.7388	0.2917	0.8735
psychisch				
R	0.07156	0.02452	0.15538	-0.22335
P	0.6178	0.8644	0.2763	0.1151
urogenital				
R	-0.0644	-0.06267	0.08572	-0.15907
P	0.6534	0.6622	0.5498	0.2649
Summenskala				
R	-0.00628	-0.03602	0.04948	-0.18064
P	0.9651	0.8018	0.7302	0.2046

Tabelle 5.31: Korrelation: HADS – D - Cortisol (Tagesmittelwert, AUC_N, Konstante, Slope)

Subskala	Tagesmittelwert	AUC_N	Konstante	Slope
Angst				
R	-0.32	-0.26	-0.13	-0.1
P	0.02	0.07	0.37	0.5
Depression				
R	-0.24	-0.19	-0.16	0.18
P	0.09	0.18	0.26	0.21

Tabelle 5.32: Korrelation: Klimakteriumsskala n. Greene (Sub – und Summenskala) - Cortisol (Tagesmittelwert, AUC_N, Konstante, Slope)

Subskala	Tagesmittelwert	AUC_N	Konstante	Slope
Psychisch				
R	-0.03477	-0.05808	0.13299	-0.21071
P	0.8086	0.6856	0.3522	0.1378
Somatisch				
R	-0.14942	-0.17726	-0.07718	-0.05545
P	0.2953	0.2134	0.5904	0.6992
Vegetativ				
R	0.02096	0.02405	0.00047	-0.08964
P	0.8839	0.867	0.9974	0.5316
Angst				
R	-0.04183	-0.04926	0.07291	-0.18023
P	0.7707	0.7314	0.6111	0.2057
Subskala	**Tagesmittelwert**	**AUC_N**	**Konstante**	**Slope**

Depression				
R	-0.02431	-0.06183	0.18266	-0.22278
P	0.8655	0.6665	0.1995	0.1161
Sexuell				
R	-0.04688	-0.11342	0.10111	-0.18142
P	0.7439	0.4281	0.4802	0.2026
Summenskala				
R	-0.07493	-0.10701	0.07449	-0.19261
P	0.6013	0.4548	0.6034	0.1757

Tabelle 5.33: Cortisol (Konzentrationen, Variablen) in Respondergruppe (MRS II – Summenskala ermittelt)

U	ID	MRS-Summenskala	Cortisol (ng/ml)			Uhrzeit (h)			AUC	Tagesmittel	AUC_N	KONST	SLOPE
		post-prä	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends					
0	101	-9	4.09	0.35	0.01	7.58	13.17	22.83	14.15	1.48	0.93	18.7	-2.81
1	101		0.01	0.46	0.01	10	12.5	21.25	2.64	0.16	0.24	15.69	-6.94
0	108	-10	1.53	0.56	0.01	9.5	13.67	23.75	7.24	0.7	0.51	21.8	-8.79
1	108		2.38	0.01	0.01	10.5	16.5	22	7.22	0.8	0.63	19.29	-3.69
0	117	-13	0.01	0.9	0.01	9	13.5	21	5.46	0.31	0.46	15.02	-1.68
1	117		0.47	0.18	0.01	10	13.75	21.25	1.93	0.22	0.17	20.11	-23.22
0	119	-10	0.28	0.01	0.01	7.42	11.83	22.5	0.75	0.1	0.05	17.53	-36.09
1	119		2.8	0.54	0.01	8.25	14	23	12.08	1.12	0.81	20.08	-4.473
1	207	-9	0.01	0.29	0.01	8.97	13	20.33	1.7	0.1	0.15	14.71	-5.89
2	207		5.4	0.9	0.3	9.5	14	22.67	19.38	2.2	1.47	19.76	-1.99

Tabelle 5.34: Cortisol (Konzentrationen, Variablen) in Non – Respondergruppe (MRS II – Summenskala ermittelt)

U	ID	MRS-Summenskala	Cortisol (ng/ml)			Uhrzeit (h)			AUC	Tagesmittel	AUC_N	KONST	SLOPE
		post-prä	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends					
0	114	-2	5.4	0.28	0.01	9.27	12.32	21.37	9.97	1.9	0.82	17.17	-1.5
1	114		4.25	0.68	0.01	8.87	12.5	20.67	11.77	1.65	1	17.63	-2.2
1	202	-3	5.19	0.41	0.01	8	13.83	22.75	18.2	1.87	1.23	18.91	-2.16
2	202		4.5	0.7	0.4	8	13	20	16.85	1.86	1.4	17.85	-2.24
1	205	-2	0.45	0.01	0.01	9	14	22	1.23	0.16	0.09	18.2	-20.45
2	205		1.9	0.4	0.2	8.17	12	23	7.7	0.83	0.52	19.72	-6.4
1	210	5	1.3	0.41	0.01	9.08	13.08	21	5.08	0.57	0.43	19.23	-8.45
2	210		0.5	1.6	0.9	9.75	13.75	21.5	13.89	1	1.18	13.02	1.98

Tabelle 5.35: Neue Begleitmedikation nach Studienbeginn

Medikamentengruppe	TG	WG	Total
Analgetika/Antirheumatika	2	2	4
Schilddrüsentherapeutika	1	2	3
Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker u. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	0	1	1
Antihypertonika	0	1	1
Magen-Darm-Mittel	1	1	0
Thrombozytenaggregationshemmer	0	1	1
Lipidsenker	0	1	1
Broncholytika/Antiasthmatika	1	1	2
Hypnotika/Sedativa	0	1	1
Gynakologika	3	0	0
Osteoporosemittel/Calcium-/Knochenstoffwechselregulatoren	0	1	1
Antidementiva	0	1	1
Antitussiva/Expektorantia	0	1	1
Antibiotika	1	0	1
Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen	0	1	1
nicht klassifizierbar	1	0	1

Tabelle 5.36: Neue Begleiterkrankun nach Studienbeginn

	TG N = 9	WG N = 10	Total N = 19
neue Begleiterkrankung			
ja	5	5	10
nein	4	5	9
Herz-/Kreislaufsystem			
ja	0	1	1
nein	9	9	18
Atmungsorgane			
ja	1	0	1
nein	8	10	18
Verdauungsorgane			
ja	0	0	0
nein	9	10	19
Harn- und Geschlechtsorgane			
ja	1	0	1
nein	8	10	18

	TG	WG	Total
	N = 9	N = 10	N = 19
Skelett und Muskeln			
ja	2	0	1
nein	8	10	18
Haut			
ja	0	2	2
nein	9	7	16
Endokrinopathie/ Ernahrungsstoffwechsel			
ja	0	1	1
nein	9	9	18
Nervensystem/ Sinnesorgane			
ja	1	1	2
nein	8	9	17
Hamatologisches System			
ja	0	0	0
nein	9	10	19
Allergie			
ja	0	0	0
nein	9	10	19
sonst.Krankheiten			
ja	0	0	0
nein	9	10	18

Tabelle 5.37: Vitalparameter zu U1

	TG	WG	Total
Puls [bpm]			
N	7	8	15
Mean +/- SD	70.9±13.4	75.5±11.4	73.3±12.2
Median	64	72	72
Min, Max	60, 92	60, 92	60, 92
syst. Blutdruck [mmHg]			
N	7	8	15
Mean +/- SD	122.1±31.2	110.6±11.2	116±22.7
Median	115	112,5	115
Min, Max	90, 180	95,125	90, 180
diast. Blutdruck [mmHg]			
N	7	8	15
Mean +/- SD	80±16.6	79.4±7.1	79.7±13.4
Median	70	80	80
Min, Max	65, 110	60, 95	60, 110

Tabelle 5.38: Vitalparameter zu U2

	TG	WG	Total
Puls [bpm]			
N	8	9	18
Mean +/- SD	67.5±5.4	68.9±9.5	68.2±7.7
Median	66	68	68
Min, Max	60, 76	60, 88	60, 88
syst. Blutdruck [mmHg]			
N	8	9	18
Mean +/- SD	124.4±31.1	125.5±14.2	122.2±22.6
Median	120	120	120
Min, Max	80, 185	100, 140	80, 185
diast. Blutdruck [mmHg]			
N	8	9	18
Mean +/- SD	82.5±12.8	82.5±7.5	82.5±9.9
Median	80	82,5	80
Min, Max	60, 100	70, 90	60, 100

Tabelle 5.39: Gewicht und BMI zu U2

	TG	WG	Total
Gewicht [kg]			
N	8	9	19
Mean±SD	67.75 ± 9.8	68.1 ± 14.1	67.9 ± 11.9
Median	66.5	64	64
Min, Max	57, 88	56, 100	56, 100
BMI [kg/m²]			
N	8	9	19
Mean±SD	25.6 ± 3.7	25.8 ± 5.2	25.7 ± 4.4
Median	25.7	24.8	23
Min, Max	20.7, 31.6	18.9, 37.2	18.9, 37.2

Tabelle 5.40: Teilnahme an Shiatsu – Sitzungen und Beurteilung der Verträglichkeit

	TG	WG
	N = 9	N = 10
Teilnahme an Shiatsu-Sitzungen		
< 50 %	1	0
> 75 %	8	10
Verträglichkeit		
1	8	8
2		2
missing	1	

1 = sehr gut, 6 = sehr schlecht

Tabelle 5.41: Symptomveränderung unter Shiatsu und zu U2 in der Therapiegruppe

Patientin	Symptomverbesserung unter Shiatsu	zu U2 anhaltend	Wirkdauer von Shiatsu (in Wochen)
101	weniger Hitzewallungen	nein	3
	Verbesserung des seelischen Befindens		3
103	weniger Hitzewallungen	nein	4
108	weniger Hitzewallungen		2
	Verbesserung des seelischen Befindens		2
112	UE aufgetreten:Verstärkte Gelenkschmerzen, Herzrasen, Schwindel	drop out	
114	Abnahme von Gelenkschmerzen	nein	0
	weniger Hitzewallungen		0
	Verbesserung der Schlafqualität		0
116	weniger Hitzewallungen	nein	4
	Verbessereung des seelischen Befindens		4
117	Verbesserung des seelischen Befindens	nein	1
	weniger Hitzewallungen		1
	Besserung von Spannungskopfschmerzen		1
119	weniger Hitzewallungen	nein	6
121	Verbesserung des seelischen Befindens	ja	> 9

Tabelle 5.42: Symptomveränderung unter Shiatsu in der Wartegruppe

Patientin	Veräenderungen in der Wartezeit	Symtomverbesserung unter Shiatsu
202	keine	weniger Hitzewallungen
205	keine	Verbesserung des seelischen Befindens
206	keine	Verbesserung der Schlafqualität
207	keine	Verbesserung des seelischen Befindens
209	keine	Verbesserung des seelischen Befindens
		Verbesserung der Schlafqualität
210	keine	weniger Hitzewallungen
211	keine	Verbesserung der Schlafqualität
		keine Hitzewallungen mehr
		Verbesserung des seelischen Befindens
213	keine	Verbesserung des seelischen Befindens
		weniger Hitzewallungen
		Verbesserung der Schlafqualität
215	nach Wüstenurlaub Wohlbefinden	Fibromyalgie-Schub kürzer anhaltend
223	stärkere Wechseljahresbeschwerden	weniger Hitzewallungen

Tabelle 5.43: Speichelproben – Abweichungen vom Zeitrahmen < 30 Minuten

	U0			U1			U2		
	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends
1.Tag	-	-	-	108	-	-	-	-	-

2.Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.Tag	103 119	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 5.44: Speichelproben – Abweichungen vom Zeitrahmen > 30 Minuten

	U0			**U1**			**U2**		
	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends	morgens	mittags	abends
1.Tag	-	-	-	116	108 215	-		-	
2.Tag	119	-	-	-	-	-	-	-	-
3.Tag	116	207							

Abbildungsverzeichnis

3.1 Flussdiagramm nach CONSORT 37
3.2 MRS II – Summenskala: U0 und U1 (TG vs. WG) 41
3.3 MRS II – Somatische Subskala U0, U1, U2 (TG vs. WG) 43
3.4 MRS II – Psychsiche Subskala U0, U1, U2 (TG vs. WG) 43
3.5 MRS II – Urogenitale Subskala U0, U1, U2 (TG vs. WG) 44
3.6 MRS II – Summenskala U0, U1, U2 (TG vs. WG) 44
3.7 Cortisol – Tagesmittelwerte U0, U1, U2 (TG vs. WG) 47

5.1 Menopause rating scale (MRS II) - Studienversion ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**125
5.2 Menopause rating scale (MRS II) - offizielle Version 1266
5.3 Hospital anxiety and depression scale (HADS – D) 1277
5.4 Klimakteriumsskala nach Greene 1288
5.5 Cortisol – Morgenwerte U0, U1, U2 (TG vs. WG) 1299
5.6 Cortisol – Abendwerte U0, U1, U2 (TG vs. WG) 1299
5.7 Cortisol – AUC_N U0, U1, U2 (TG vs. WG) 130
5.8 Cortisol – Slope U0, U1, U2 (TG vs. WG) 13030
5.9 Cortisol – Konstante U0, U1, U2 (TG vs. WG) 13131
5.10 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 101) 13131
5.11 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 103) 13232
5.12 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 108) 13232
5.13 Cortisol –Tagesprofile zu U0 (Patientin 112) 13333
5.14 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 114) 13333
5.15 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 116) 13434
5.16 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 117) 13434
5.17 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 119) 13535
5.18 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 121) 13535
5.19 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 202) 13636
5.20 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 205) 13636
5.21 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 206) 13737
5.22 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 207) 13737
5.23 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 209) 13838
5.24 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 210) 13838
5.25 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U2, U2 (Patientin 211) 13939
5.26 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 213) 13939
5.27 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 215) 14040
5.28 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 223) 14040
5.29 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2, Uz (TG) 14141
5.30 Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1, U2, Uz (WG) 14141
5.31 Cortisol – Tagesprofile zu U0 (TG vs. WG) 14242
5.32 Cortisol – Tagesprofile zu U1 (TG vs. WG) 14242
5.33 Cortisol – Tagesprofile zu U0 (TG) vs. U1 (WG) 14343
5.34 Cortisol – Tagesprofile zu U1 (TG) vs. U2 (WG) 14343
5.35 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 101) 14444
5.36 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 103) 14444
5.37 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 108) 145

5.38 Cortison – Tagesprofile zu U0 (Patientin 112) 1455
5.39 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 114)..... 14646
5.40 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 116)..... 14646
5.41 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 117)..... 14747
5.42 Cortison – Tagesprpfile zu U0, U1, U2 (Patientin 119)..... 14747
5.43 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 121)..... 14848
5.44 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 202)..... 14848
5.45 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 205)..... 14949
5.46 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 206)..... 14949
5.47 Cortison – Tagesprofilezu U0, U1, U2 (Patientin 207)..... 15050
5.48 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 209)..... 15050
5.49 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 210)..... 15151
5.50 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 211)..... 15151
5.51 Cortison – Tagesprofile zu U0, U, U2 (Patientin 213)..... 15252
5.52 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 215)..... 15252
5.53 Cortison – Tagesprofile zu U0, U1, U2 (Patientin 223)..... 15353

Abbildung 5.1: Menpause rating scale (MRS II) - Studienversion

Menopause-Bewertungsskala MRSII

Pat-ID.: |___|___|___| Initialen: |___|___|___| Geb. Datum: |___|___||___|___| 19|___|___| Untersuchung: ☐ U0 ☐ U1 ☐ U2

(Vorname Nachname 2. Name) (Tag Monat Jahr)

*oben stehende Angaben werden nicht von der Patientin ausgefüllt! Datum: |___|___||___|___||___|___|___|___|

Bitte beurteilen Sie die Stärke Ihrer Beschwerden durch Ankreuzen der entsprechenden Kästchen.

Beschwerden		keine 0	leicht 1	mittel 2	stark 3	sehr stark 4
Hitzewallungen, Schwitzen	Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche	☐	☐	☐	☐	☐
Herzbeschwerden	Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmung	☐	☐	☐	☐	☐
Schlafstörungen	Einschlaf-, Durchschlafstörungen, zu frühes Erwachen	☐	☐	☐	☐	☐
Gelenk- und Muskelbeschwerden	Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheumaähnliche Beschwerden	☐	☐	☐	☐	☐
Depressive Verstimmungen	Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen	☐	☐	☐	☐	☐
Nervosität, Reizbarkeit	Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität	☐	☐	☐	☐	☐
Ängstlichkeit	Innere Unruhe, Panik	☐	☐	☐	☐	☐
Körperliche/geistige Erschöpfung	Allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit	☐	☐	☐	☐	☐
Sexualprobleme	Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung	☐	☐	☐	☐	☐
Harnwegsbeschwerden	Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang	☐	☐	☐	☐	☐
Trockenheit der Scheide	Trockenheitsgefühle oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr	☐	☐	☐	☐	☐

Menopause Rating Scale (MRS)

Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit?
Kreuzen Sie bitte jede Beschwerde an und wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine" an.

Beschwerden:	**keine**	**leicht**	**mittel**	**stark**	**sehr stark**
Punktwert =	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
1. Wallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	☐	☐	☐	☐	☐
3. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit)	☐	☐	☐	☐	☐
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	☐	☐	☐	☐	☐
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	☐	☐	☐	☐	☐

Abbildung 5.2: Menopause rating scale (MRS II) offizielle Version

HADS – D

Pat-ID.: |___|___|___| Initialen: |___|___|___| Geb.Datum: |___|___||___|___| 19|___|___|

(Vorname Nachname 2. Name) (Tag Monat Jahr)

*oben stehende Angaben werden nicht von der Patientin ausgefüllt! U0 ☐ U1 ☐ U2 ☐ Dat: |___|___||___|___||___|___|___|___|

Sehr geehrte Patientin!
Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt ☐ meistens ☐ oft ☐ von Zeit zu Zeit/gelegentlich ☐ überhaupt nicht	**Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst** ☐ fast immer ☐ sehr oft ☐ manchmal ☐ überhaupt nicht
Ich kann mich heute noch so freuen wie früher ☐ ganz genau so ☐ nicht ganz so sehr ☐ nur noch ein wenig ☐ kaum oder gar nicht	**Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend** ☐ überhaupt nicht ☐ gelegentlich ☐ ziemlich oft ☐ sehr oft
Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte ☐ ja, sehr stark ☐ ja, aber nicht allzu stark ☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen ☐ überhaupt nicht	**Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren** ☐ ja, stimmt genau ☐ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte ☐ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum ☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer
Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen ☐ ja, so viel wie immer ☐ nicht mehr ganz so viel ☐ inzwischen viel weniger ☐ überhaupt nicht	**Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein** ☐ ja, tatsächlich sehr ☐ ziemlich ☐ nicht sehr ☐ überhaupt nicht
Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf ☐ einen Großteil der Zeit ☐ verhältnismäßig oft ☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft ☐ nur gelegentlich/nie	**Ich blicke mit Freude in die Zukunft** ☐ ja, sehr ☐ eher weniger als früher ☐ viel weniger als früher ☐ kaum bis gar nicht
Ich fühle mich glücklich ☐ überhaupt nicht ☐ selten ☐ manchmal ☐ meistens	**Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand** ☐ ja, tatsächlich sehr oft ☐ ziemlich oft ☐ nicht sehr oft ☐ überhaupt nicht
Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen ☐ ja, natürlich ☐ gewöhnlich ☐ nicht oft ☐ überhaupt nicht	**Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen** ☐ oft ☐ manchmal ☐ eher selten ☐ sehr selten

Abbildung 5.3: HADS - D

DIE KLIMAKTERIUMS-SKALA NACH GREENE

Random-Nr.: |___|___| Initialen: |_____|_____|_____| Geb. Dat.: |___|___||___|___||___|___|___|___|
Vorname Nachname 2. Name Tag Monat Jahr

☐ U0 ☐ U1 ☐ U2 Datum: |___|___||___|___||___|___|___|___|
Tag Monat Jahr

Bitte geben Sie das Ausmaß an, mit dem Sie zurzeit durch irgendeines dieser Symptome geplagt sind, indem Sie ein Häkchen ✓ in das entsprechende Kästchen machen.

Beschwerden	GAR NICHT	EIN BISSCHEN	ZIEMLICH STARK	EXTREM STARK	Punkte 0-3
1. Herzjagen oder Herzklopfen					
2. Gefühl von Anspannung oder Nervosität					
3. Schlafstörung					
4. Reizbarkeit					
5. Panikanfälle					
6. Konzentrationsschwierigkeiten					
7. Müdigkeit oder Lustlosigkeit					
8. Interesselosigkeit an den meisten Dingen					
9. Sich unglücklich fühlen oder Niedergeschlagenheit					
10. Weinanfälle					
11. Reizbarkeit					
12. Gefühl von Schwindel oder Ohnmacht					
13. Druck- oder Engegefühl in Kopf oder Körper					
14. Taubheit oder Kribbeln am Körper					
15. Kopfschmerzen					
16. Muskel- und Gelenkschmerzen					
17. Gefühllosigkeit an Händen oder Füßen					
18. Atemschwierigkeiten					
19. Hitzewallungen					
20. Schwitzen in der Nacht					
21. Interesseverlust an Sex					

P (1-11) ☐ A (1-6) ☐

S (12-18) ☐ D (7-11) ☐

V (19-20) ☐ S (21) ☐

Abbildung 5.4: Klimakteriumsskala nach Greene

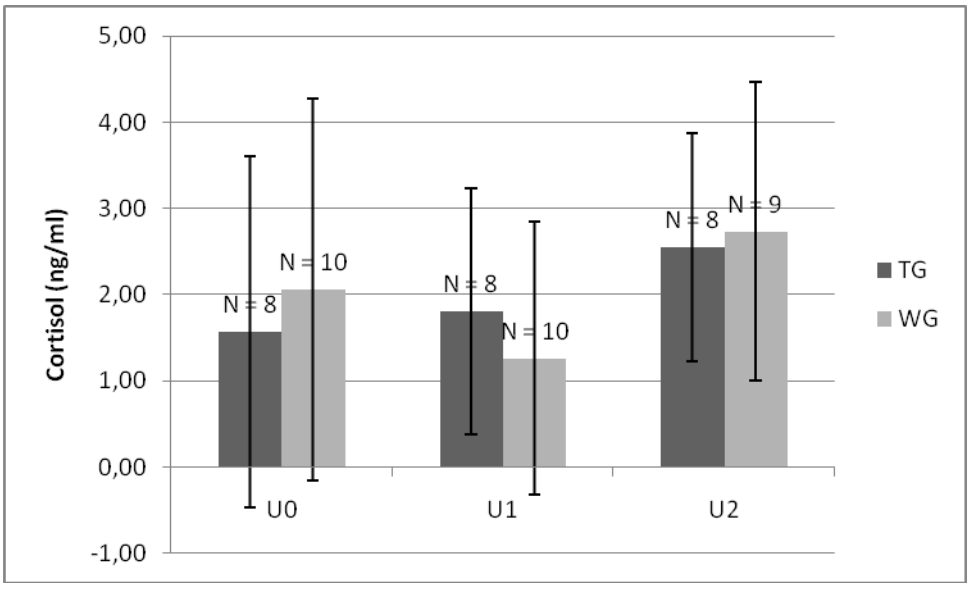


Abbildung 5.5: Cortisol – Morgenwerte in der Therapie- (TG) und Wartegruppe (WG) (U0, U1, U2)
Legende: TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe, N = Patientinnenzahl

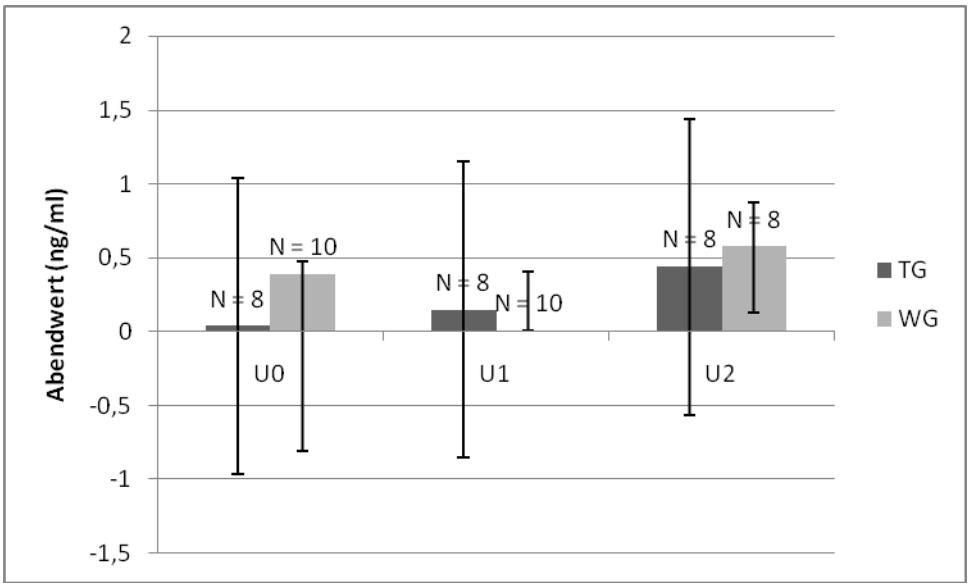


Abbildung 5.6: Cortisol – Abendwerte in der TG und WG (U0, U1, U2)
Legende: TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe, N = Patientinnenzahl

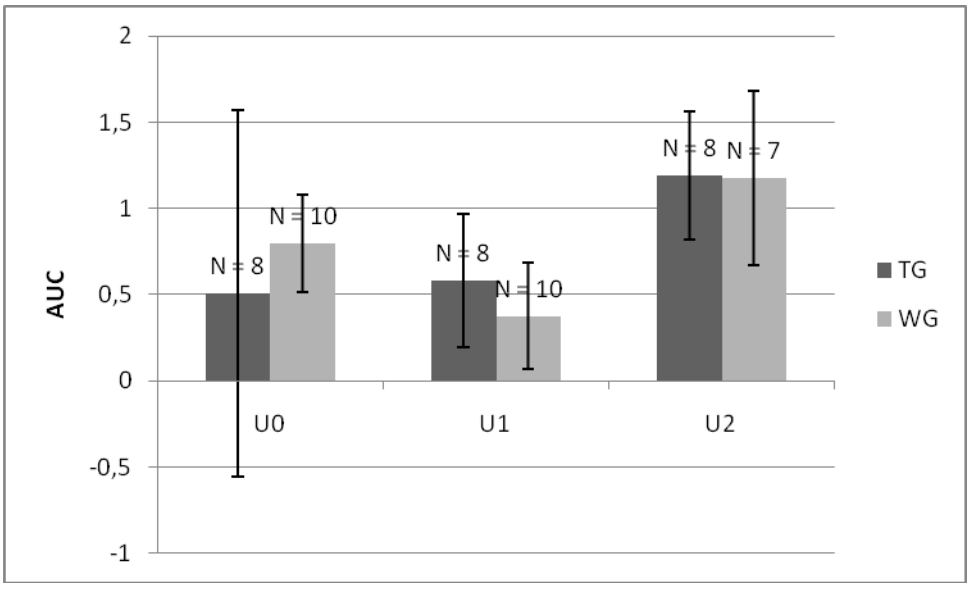


Abbildung 5.7: Cortisol – AUC_N in der TG und WG (U0, U1, U2)
Legende: TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe, N = Patientinnenzahl

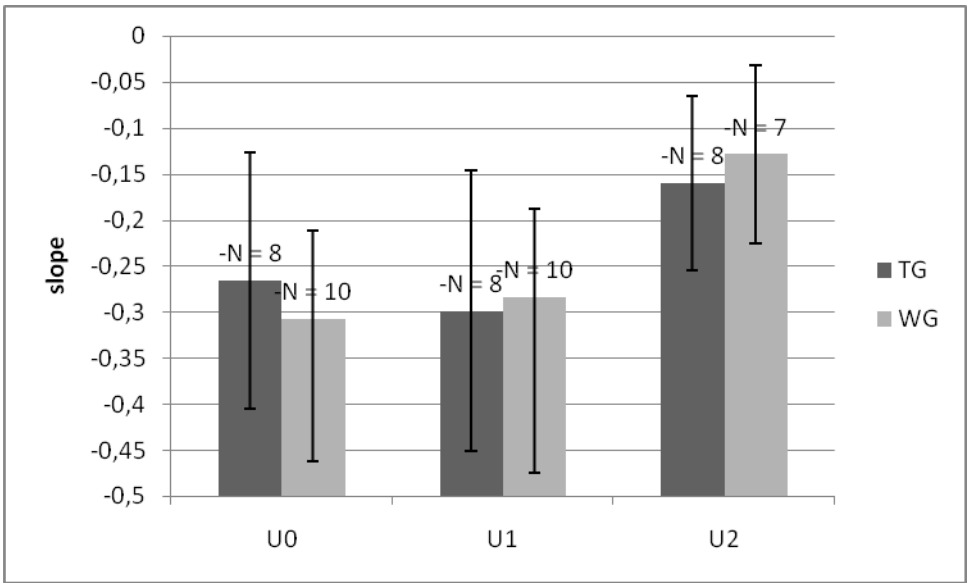


Abbildung 5.8: Cortisol – Slope in der TG und WG (U0, U1, U2)
Legende: TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe, N = Patientinnenzahl

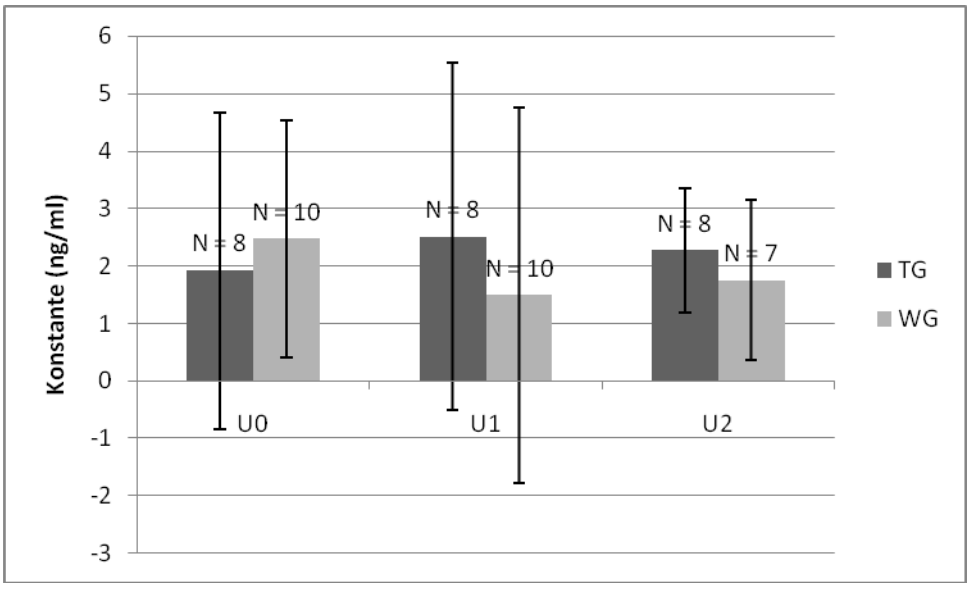


Abbildung 5.9: Cortisol – Konstante in der TG und WG (U0, U1, U2)
Legende: TG = Therapiegruppe, WG = Wartegruppe, N = Patientinnenzahl

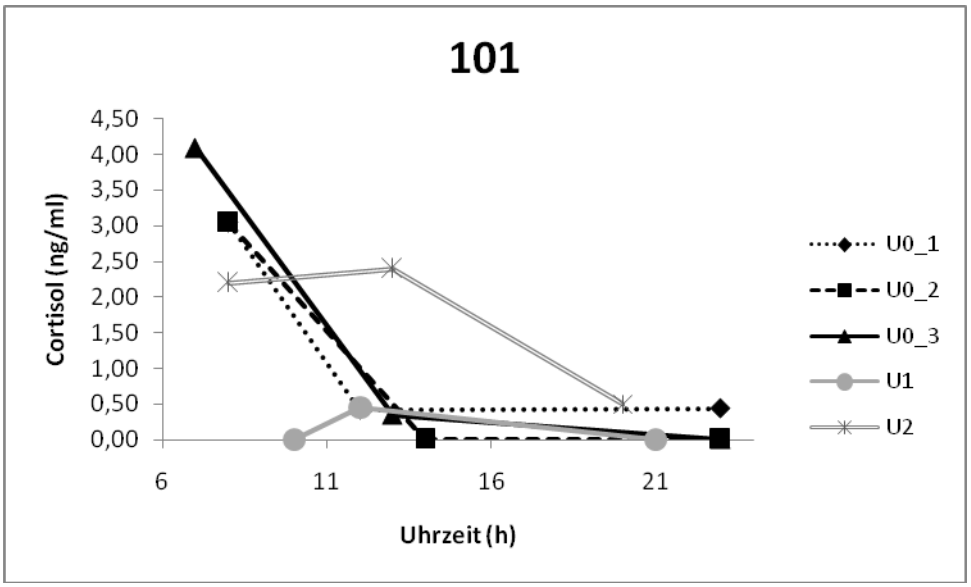


Abbildung 5.10: Cortisol – Tagesverläufe zu U0, U1 und U2 (Patientin 101)

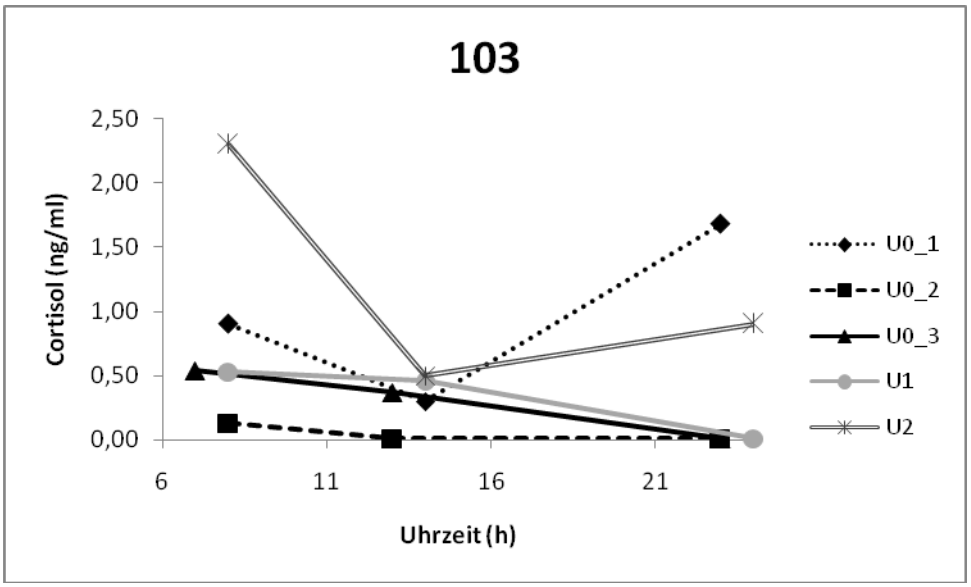


Abbildung 5.11: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 103)

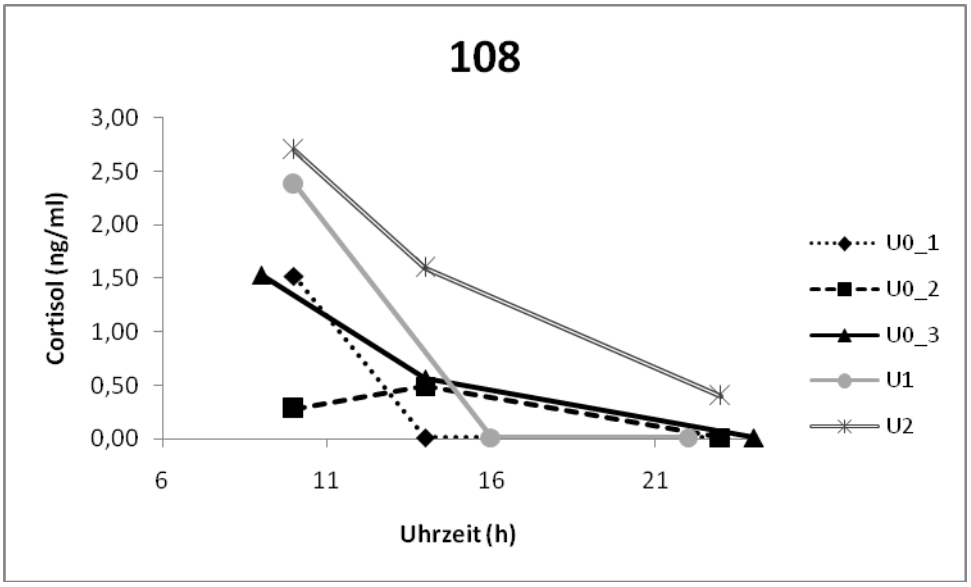


Abbildung 5.12: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 108)

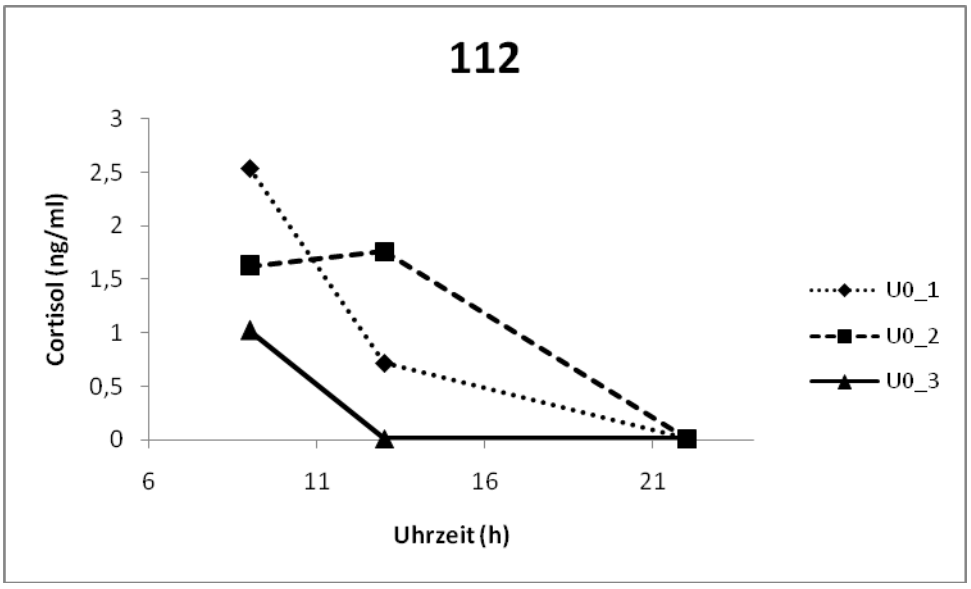


Abbildung 5.13: Cortisol –Tagesprofilee zu U0 (Patientin 112)

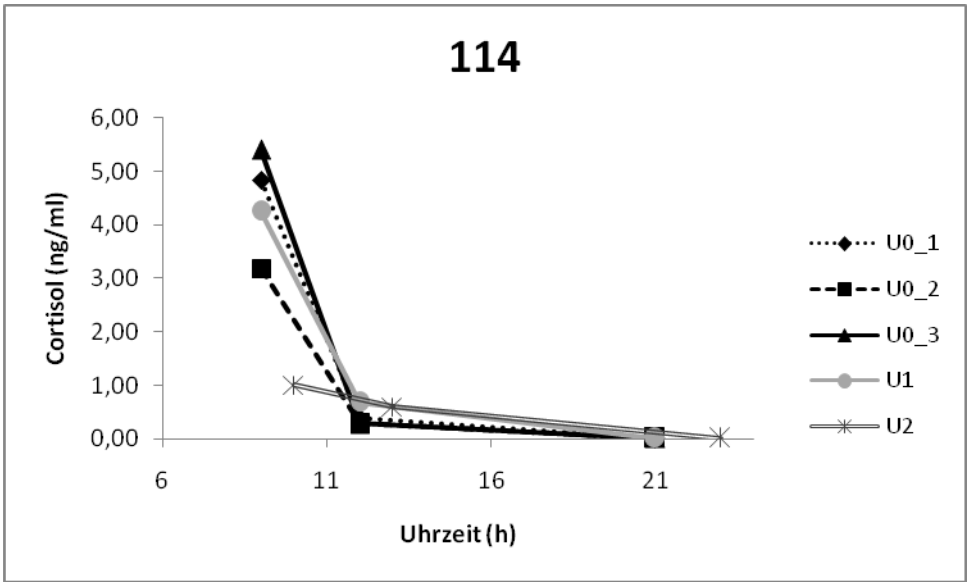


Abbildung 5.14: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 114)

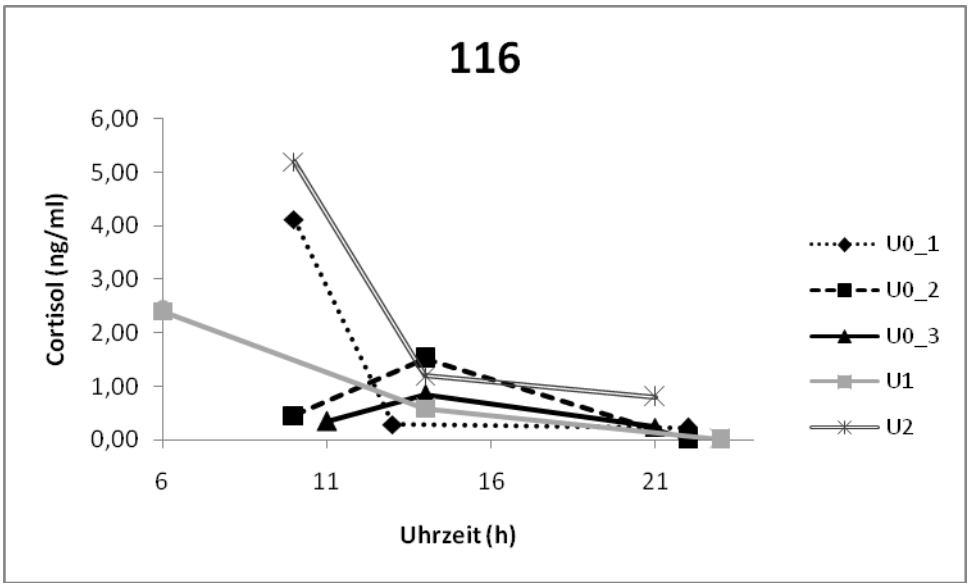


Abbildung 5.15: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 116)

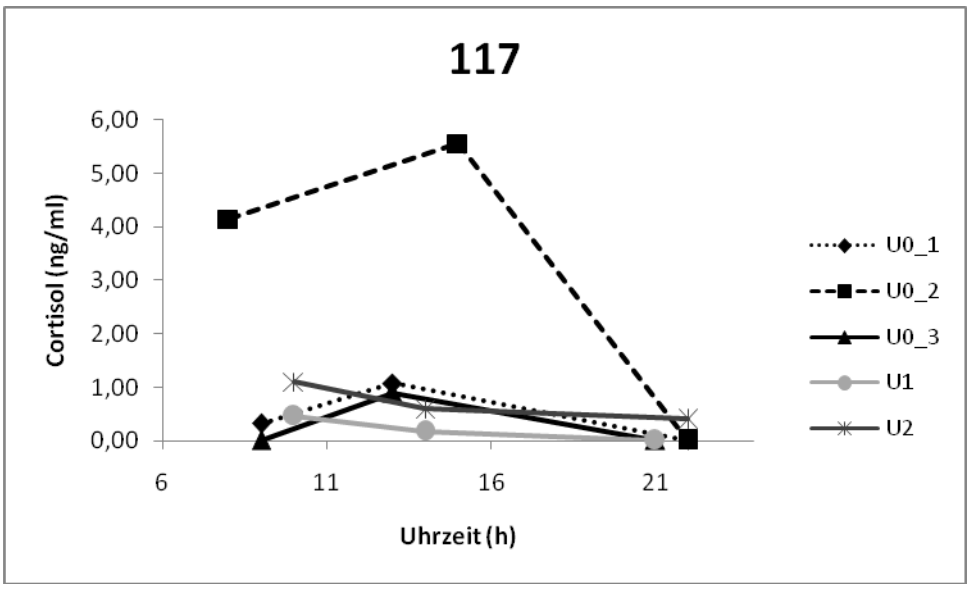


Abbildung 5.16: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 117)

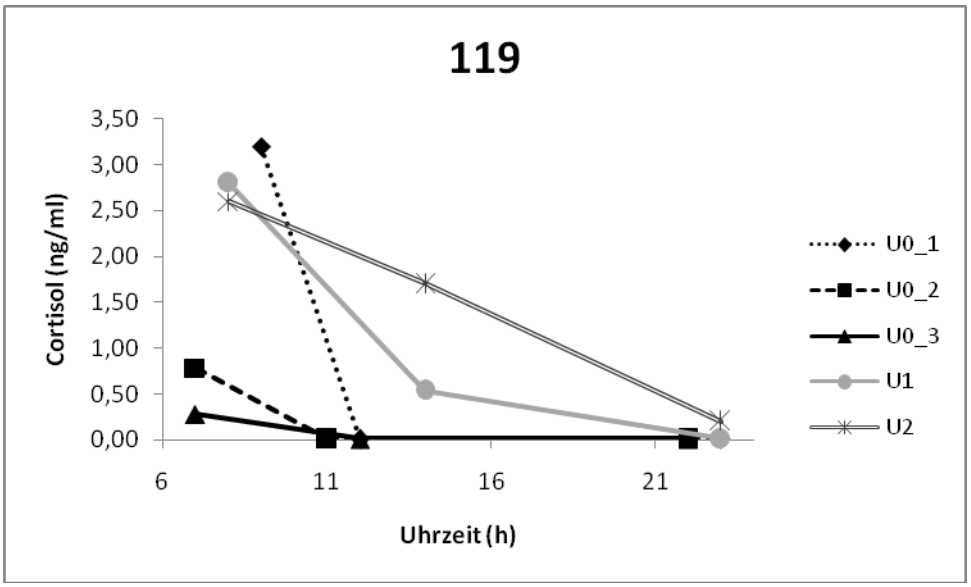


Abbildung 5.17: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 119)

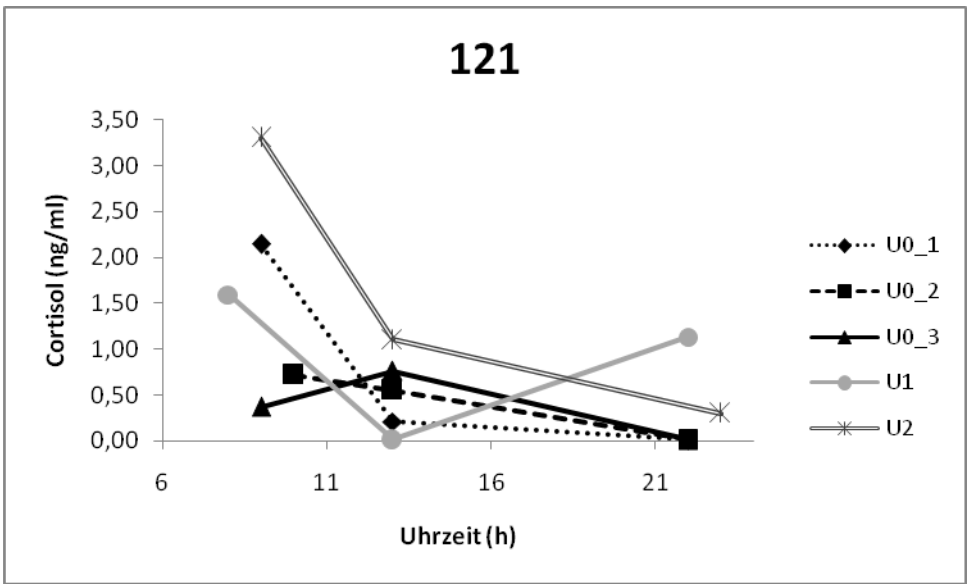


Abbildung 5.18: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 121)

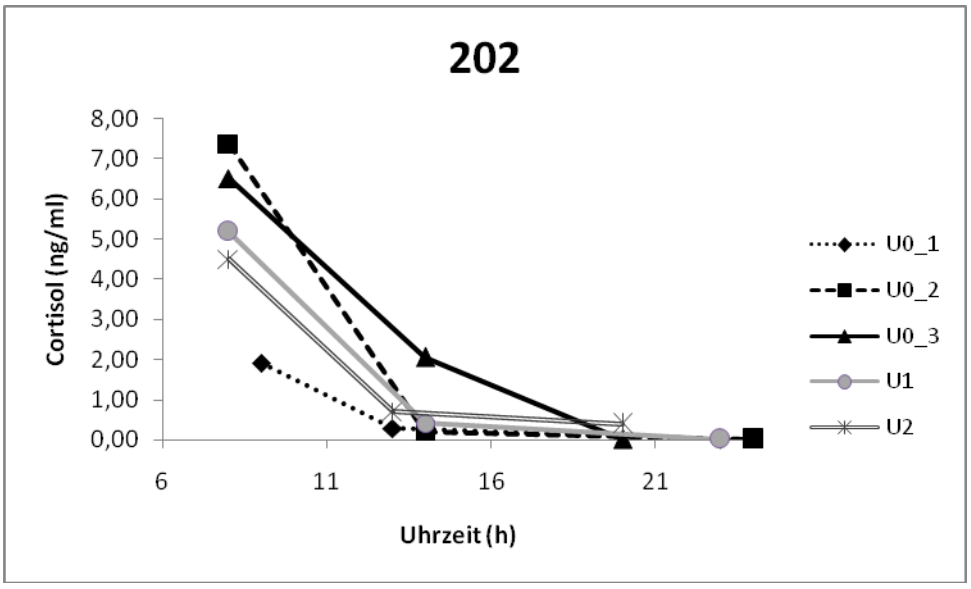


Abbildung 5.19: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 202)

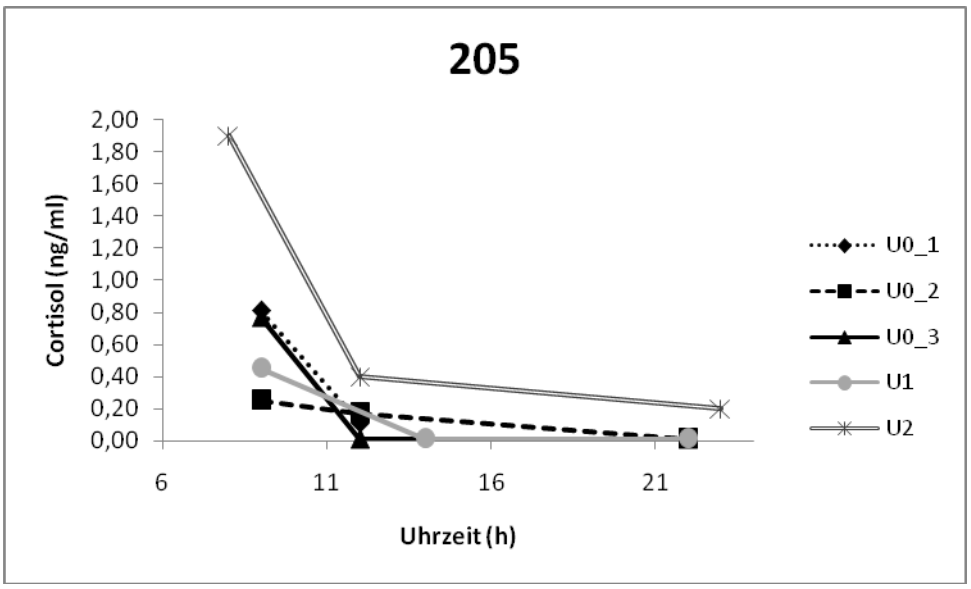


Abbildung 5.20: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 205)

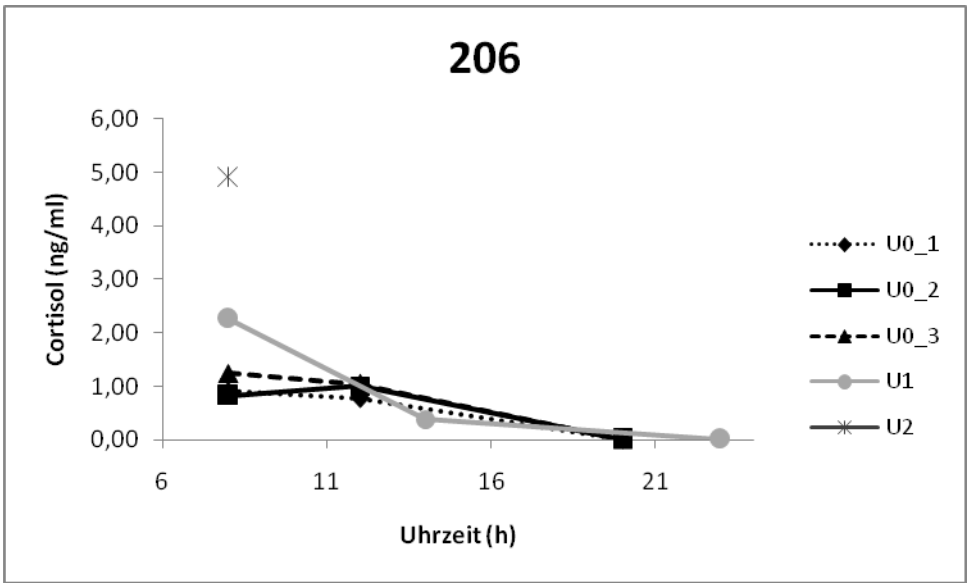


Abbildung 5.21: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 206)

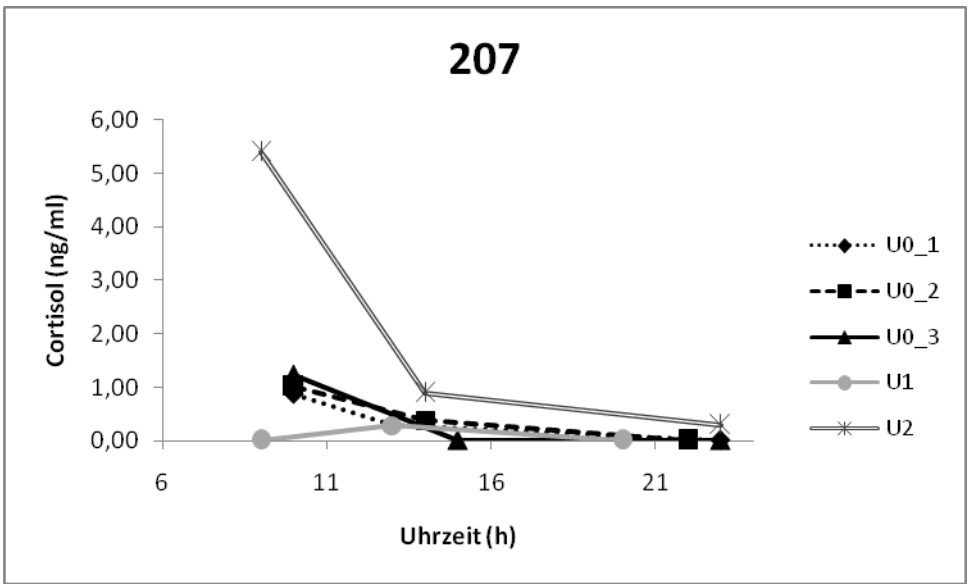


Abbildung 5.22: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 207)

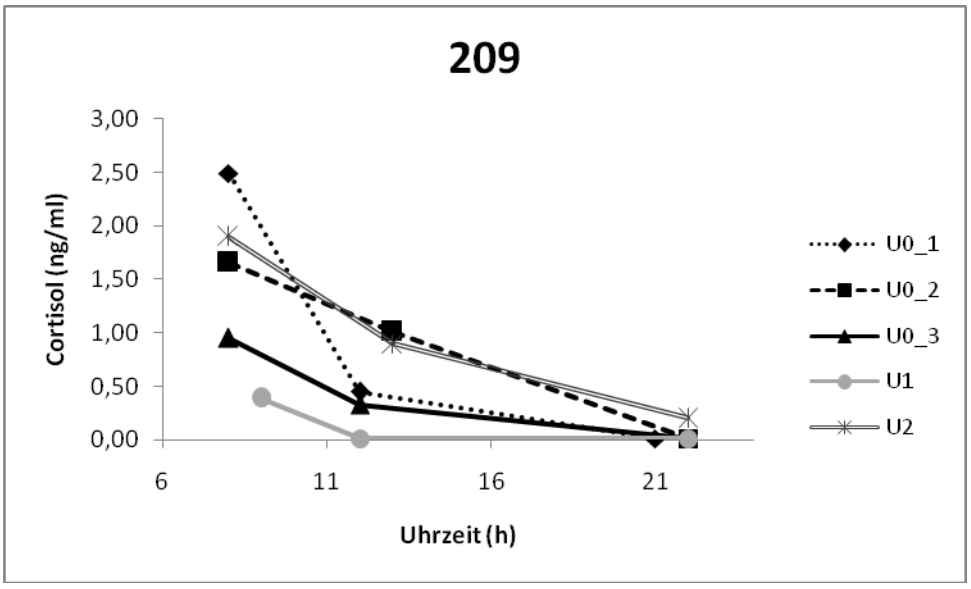


Abbildung 5.23: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 209)

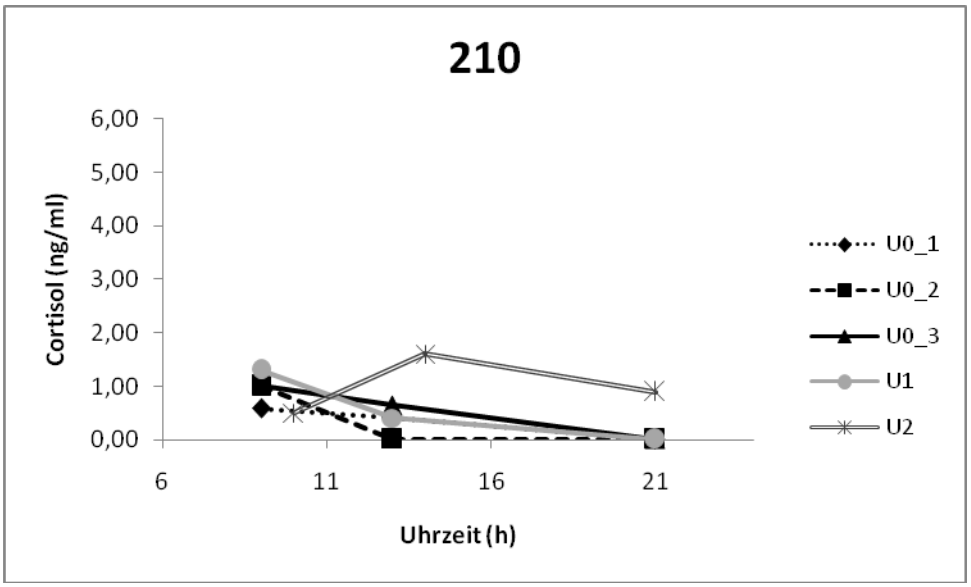


Abbildung 5.24: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 210)

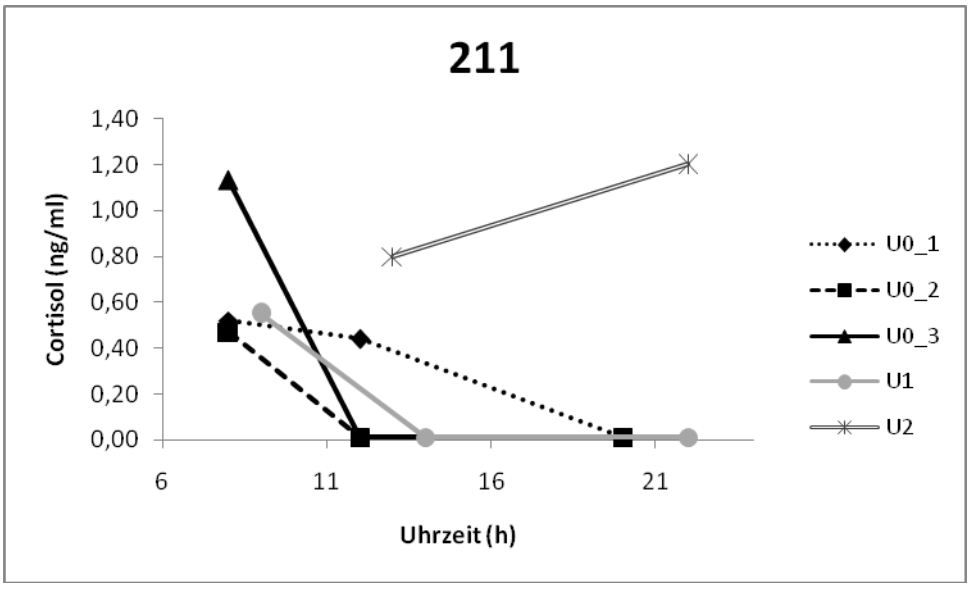


Abbildung 5.25: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U2 und U2 (Patientin 211)

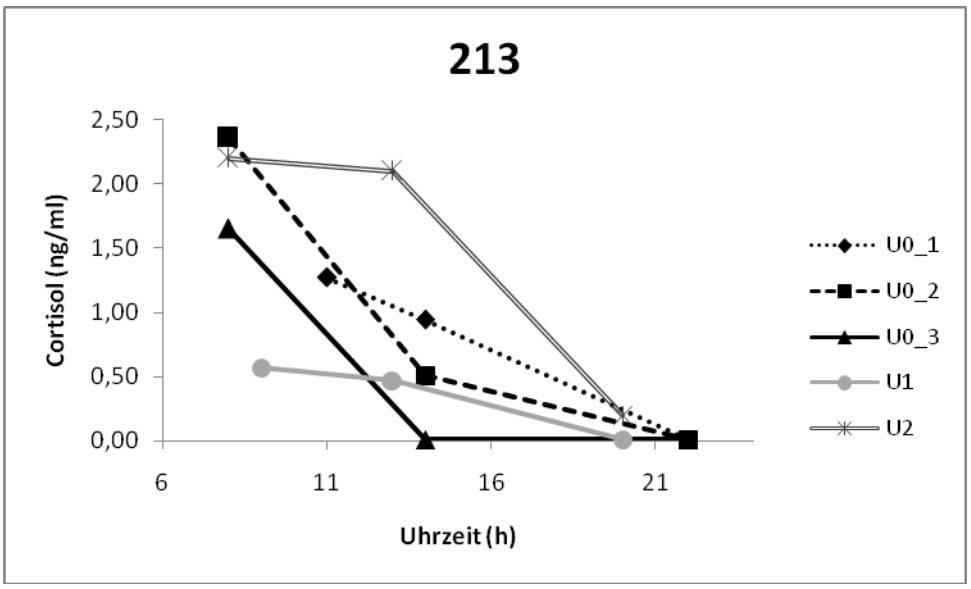


Abbildung 5.26: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 213)

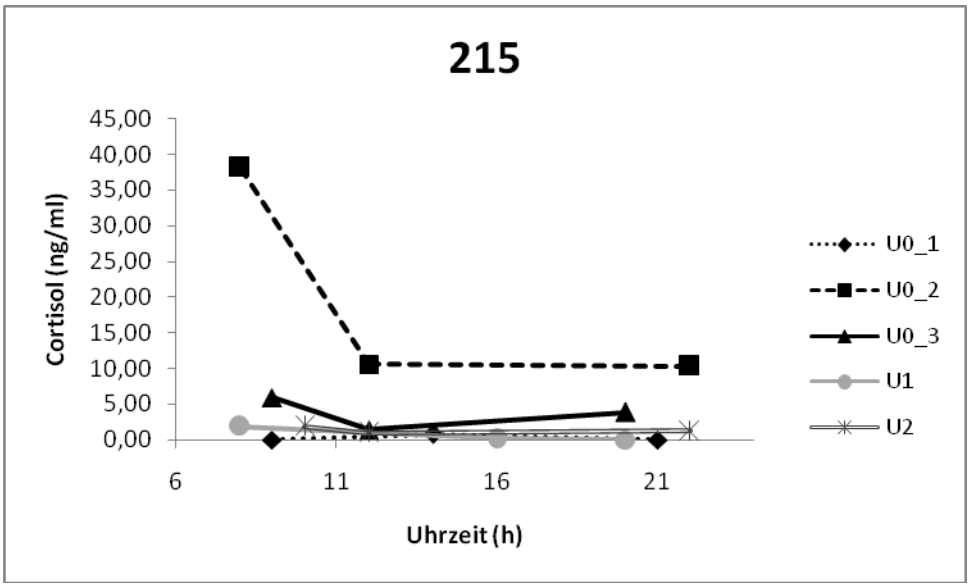


Abbildung 5.27: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 215)

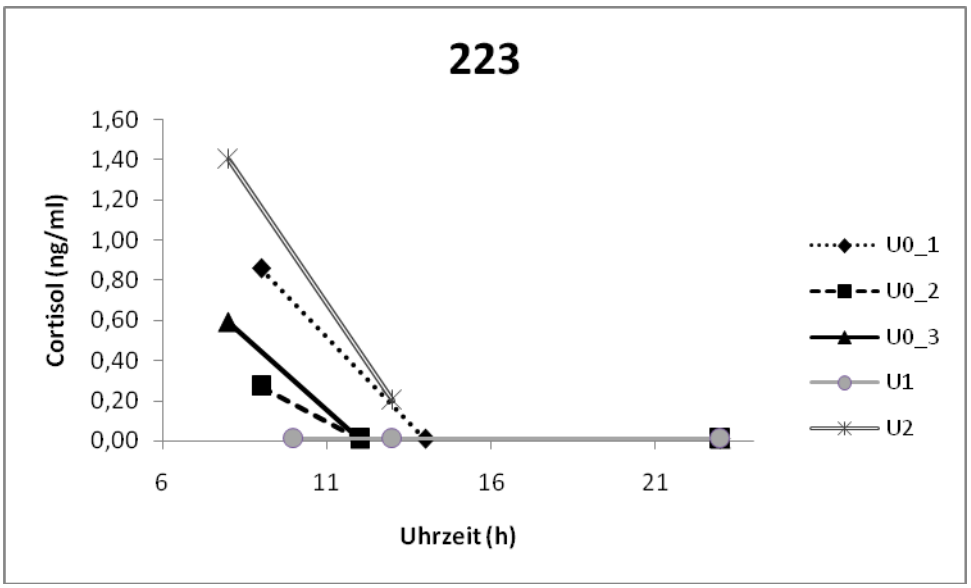


Abbildung 5.28: Cortisol – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 223)

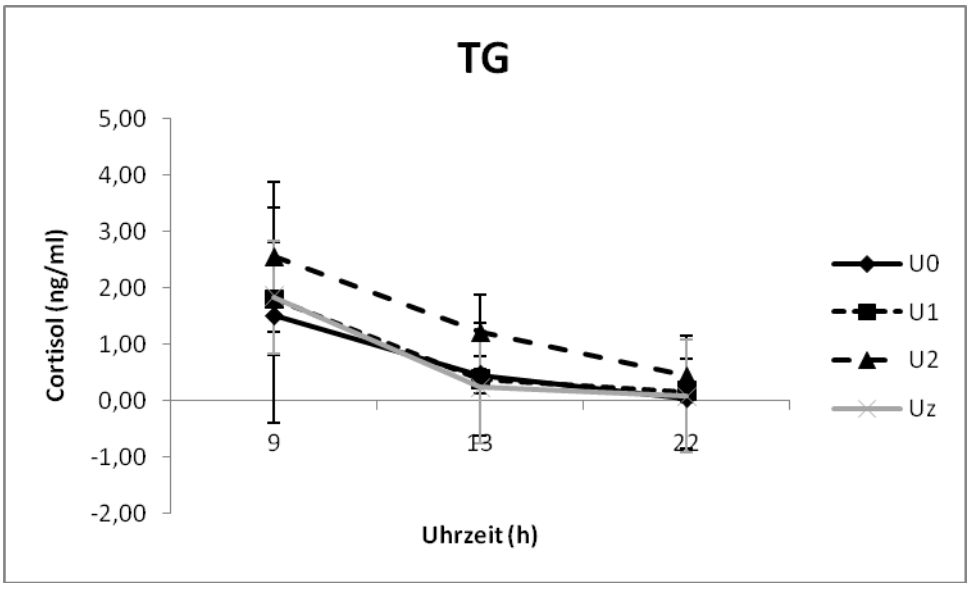


Abbildung 5.29: Therapiegruppe (TG): Cortisol – Tagesprofile zu allen Untersuchungszeitpunkten

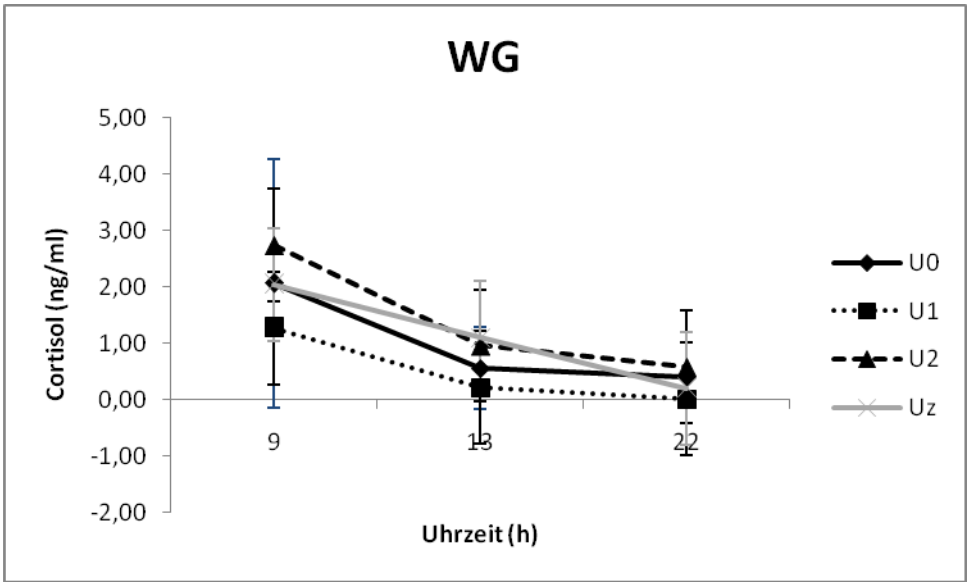


Abbildung 5.30: Wartegruppe (WG) – Cortisol – Tagesprofile zu allen Untersuchungszeitpunkten

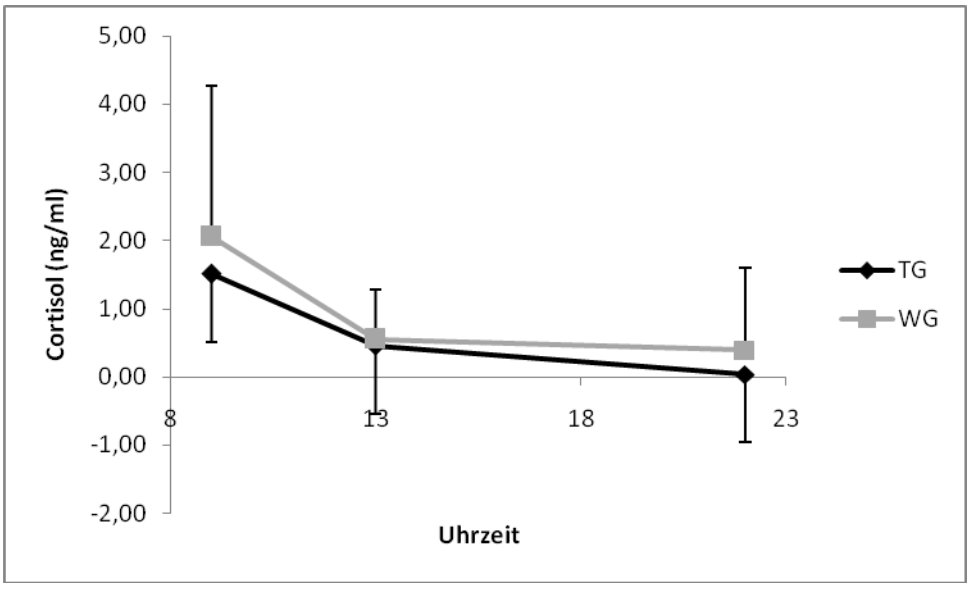


Abbildung 5.31: Cortisol – Tagesprofile zu U0 in der Therapie (TG) – und Wartegruppe (WG)

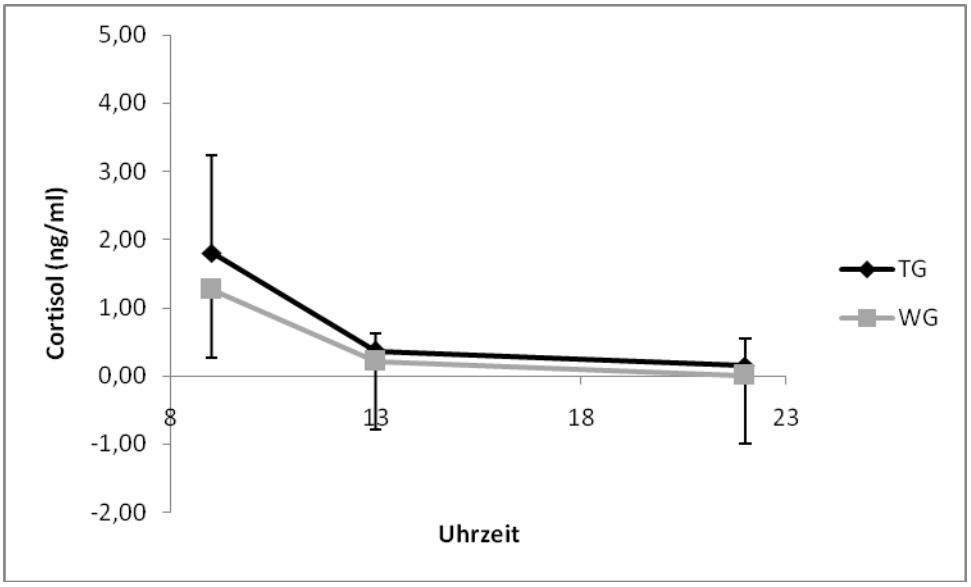


Abbildung 5.31: Cortisol – Tagesprofile in der Therapiegruppe (TG) und Wartegruppe (WG) zu U1

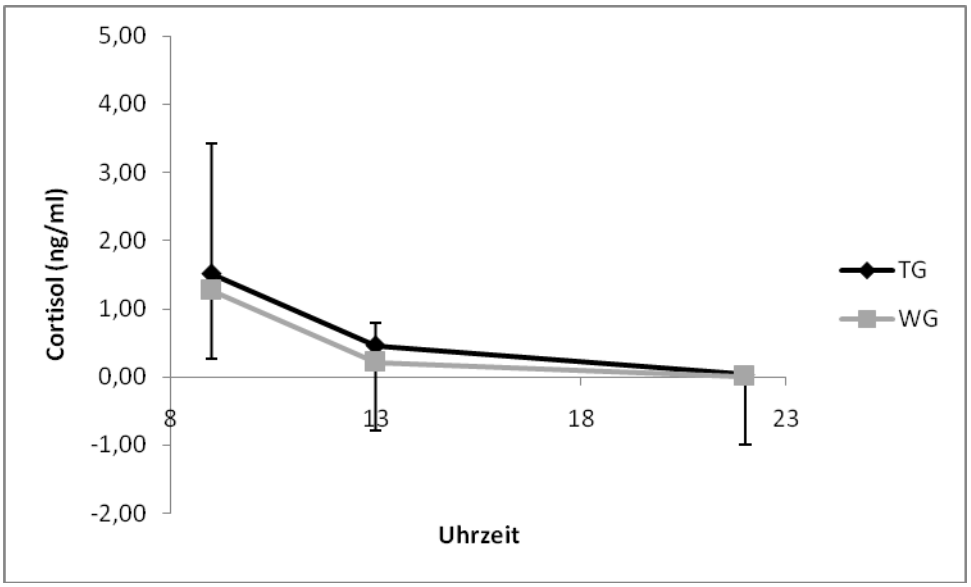


Abbildung 5.32: Cortisol – Tagesprofile in der Therapiegruppe (TG) zu U0 vs. Wartegruppe (WG) zu U1

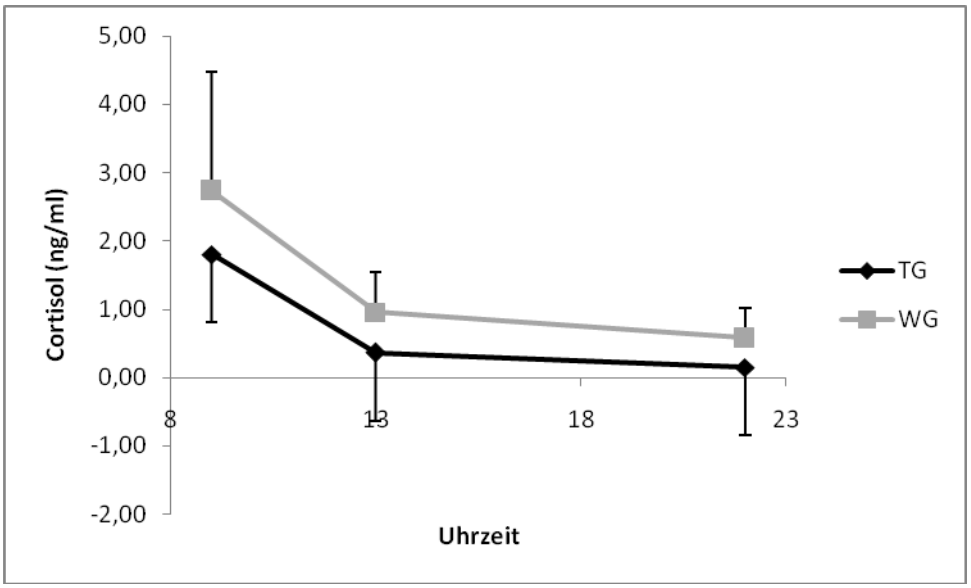


Abbildung 5.33: Cortisol – Tagesprofile Therapiegruppe (TG) zu U1 vs Wartegruppe (WG) zu U2

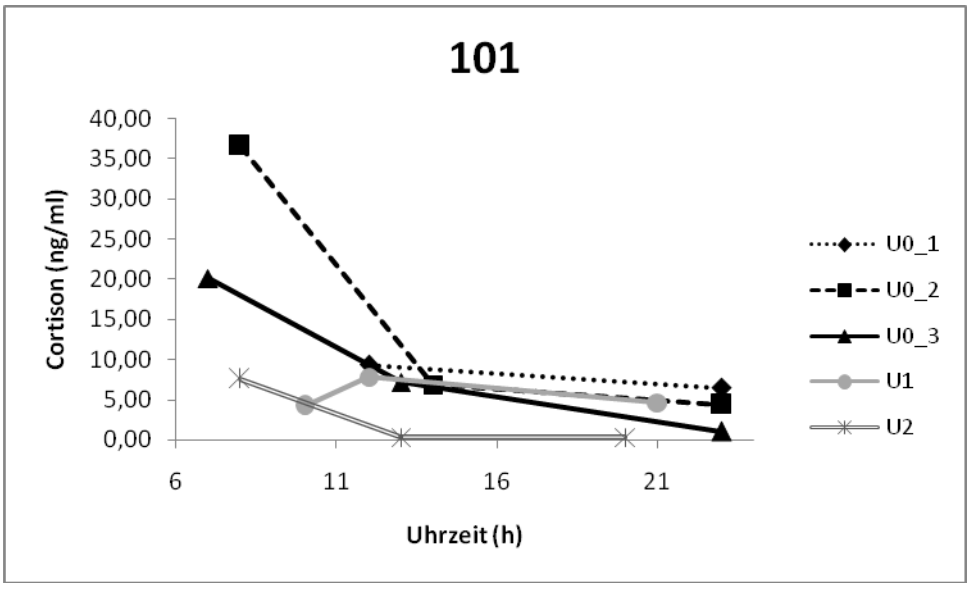


Abbildung 5.34: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 101)

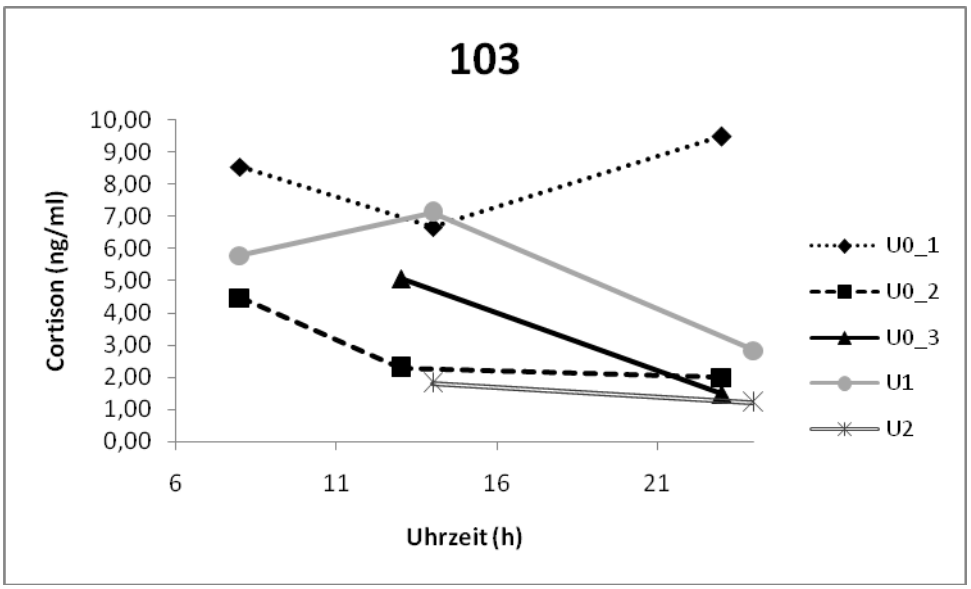


Abbildung 5.35: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 103)

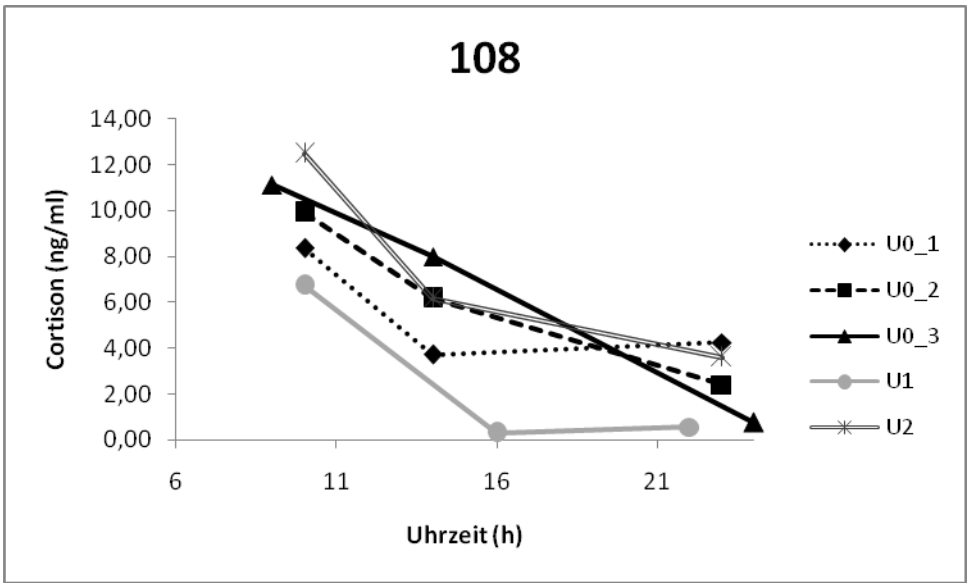


Abbildung 5.36: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 108)

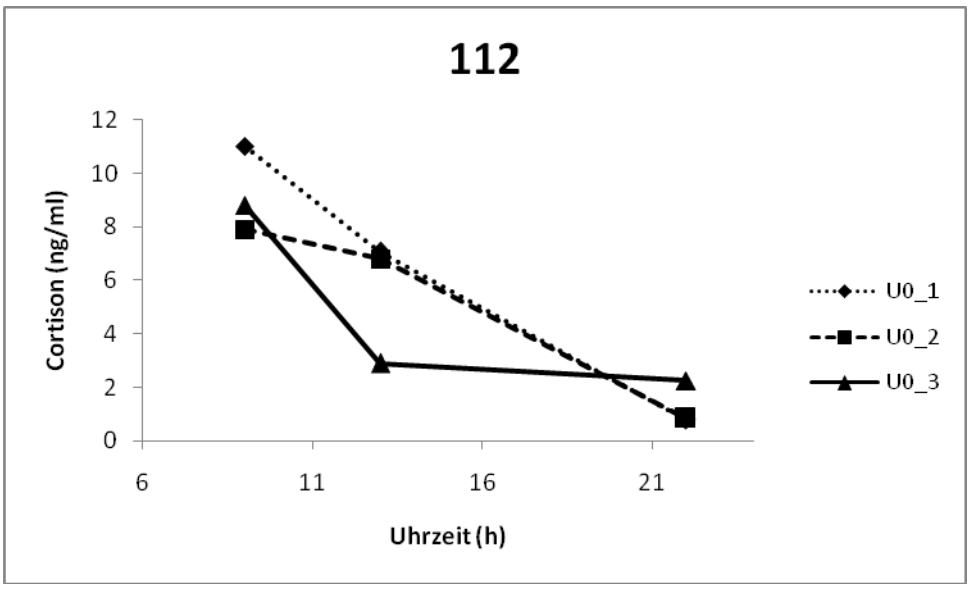


Abbildung 5.37: Cortison – Tagesprofile zu U0 (Patientin 112)

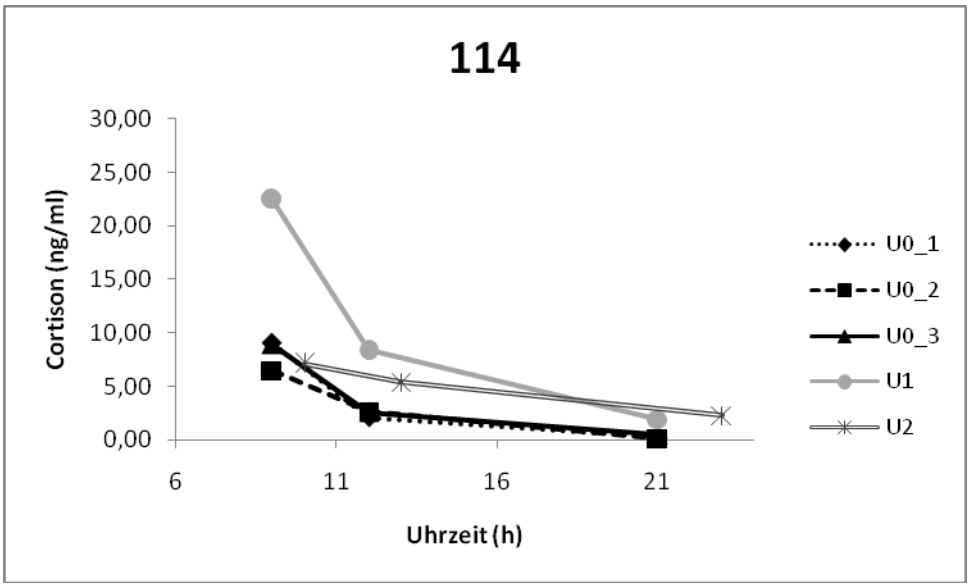


Abbildung 5.38: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 114)

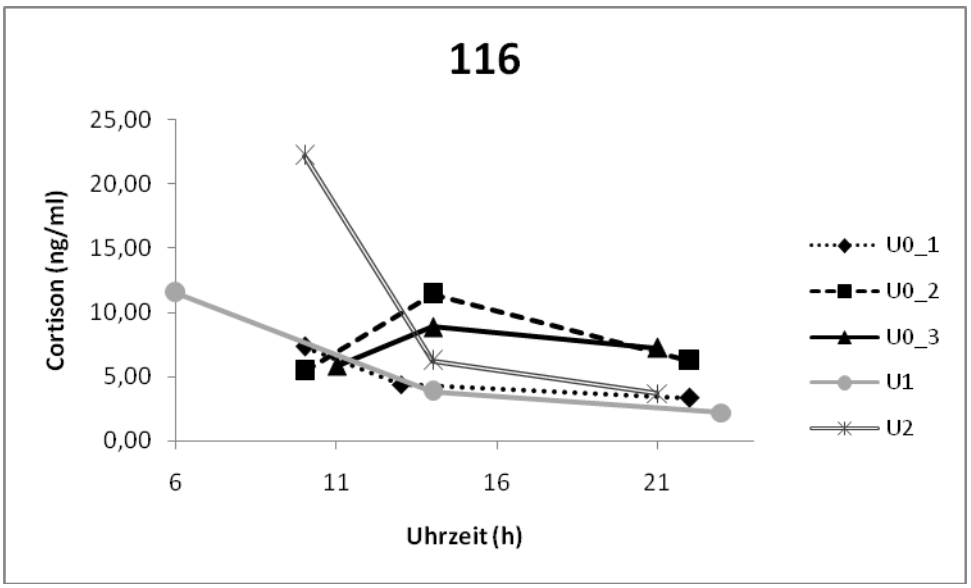


Abbildung 5.39: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 116)

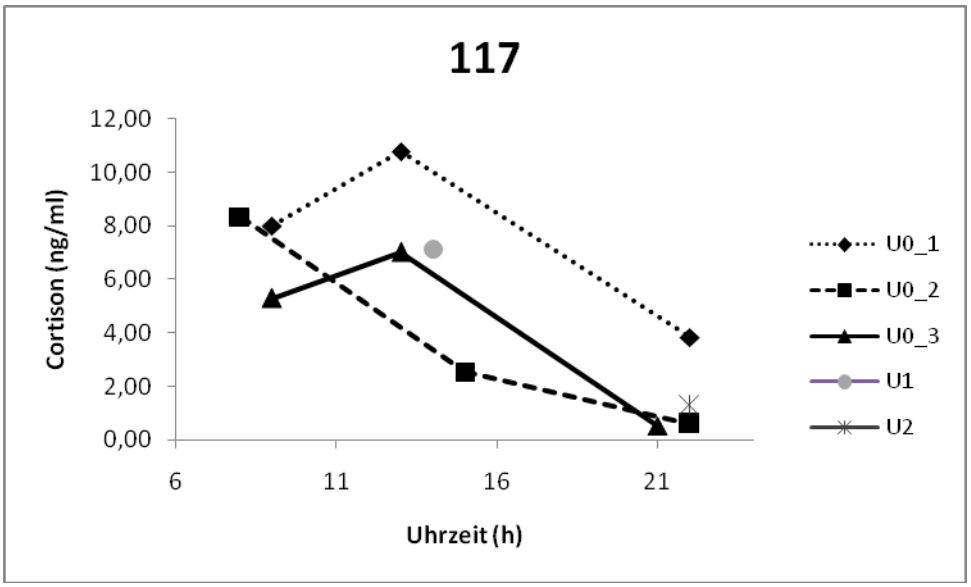


Abbildung 5.40: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 117)

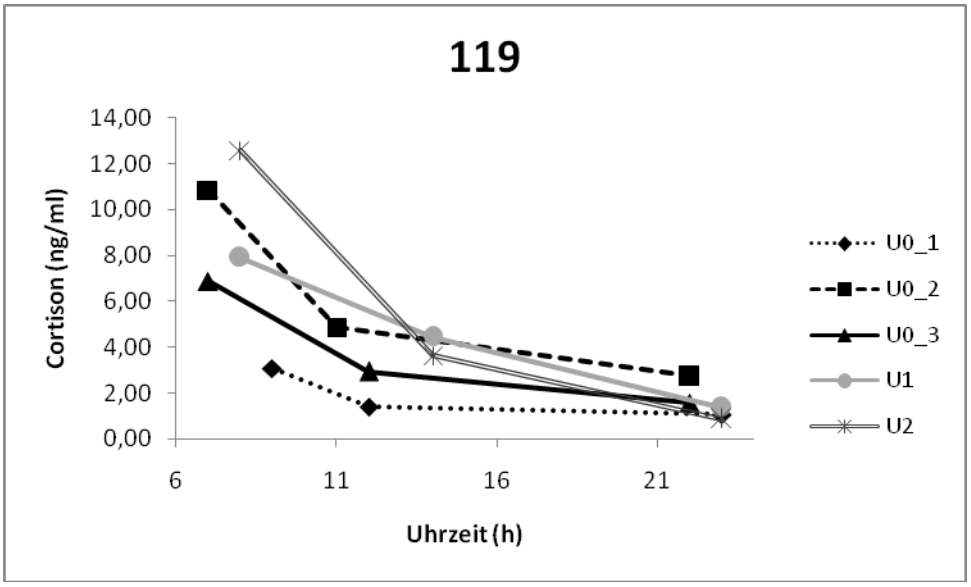


Abbildung 5.41: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 119)

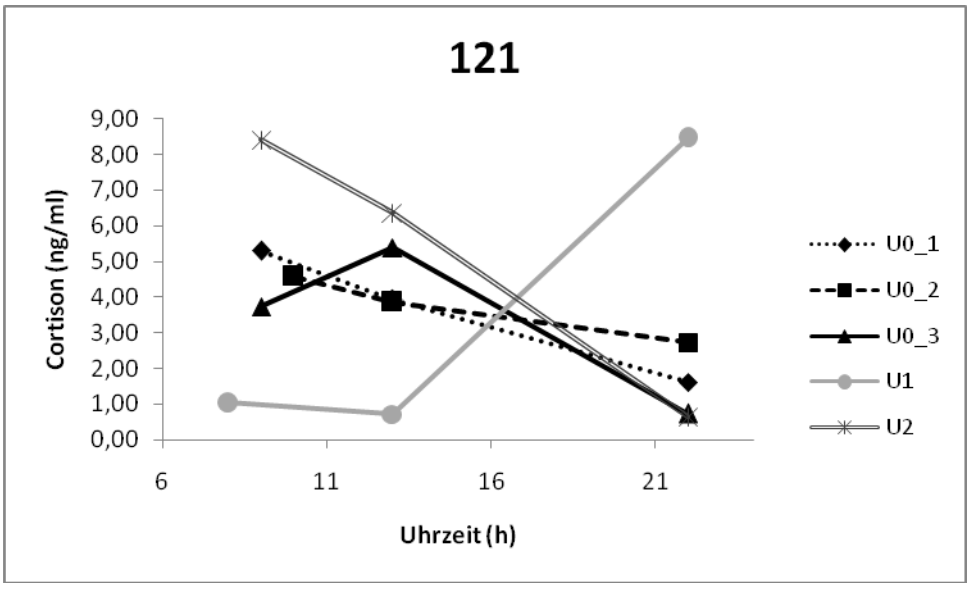


Abbildung 5.42: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 121)

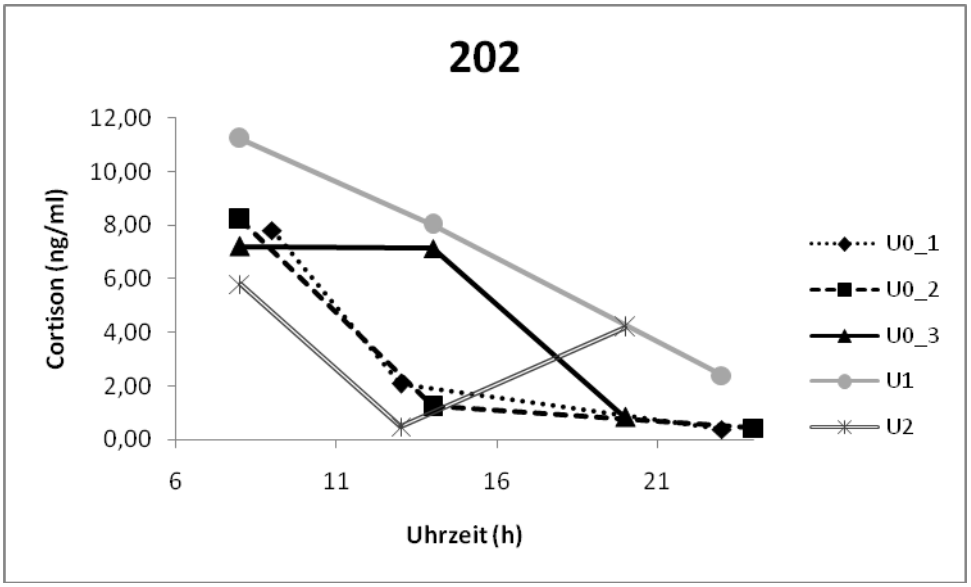


Abbildung 5.43: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 202)

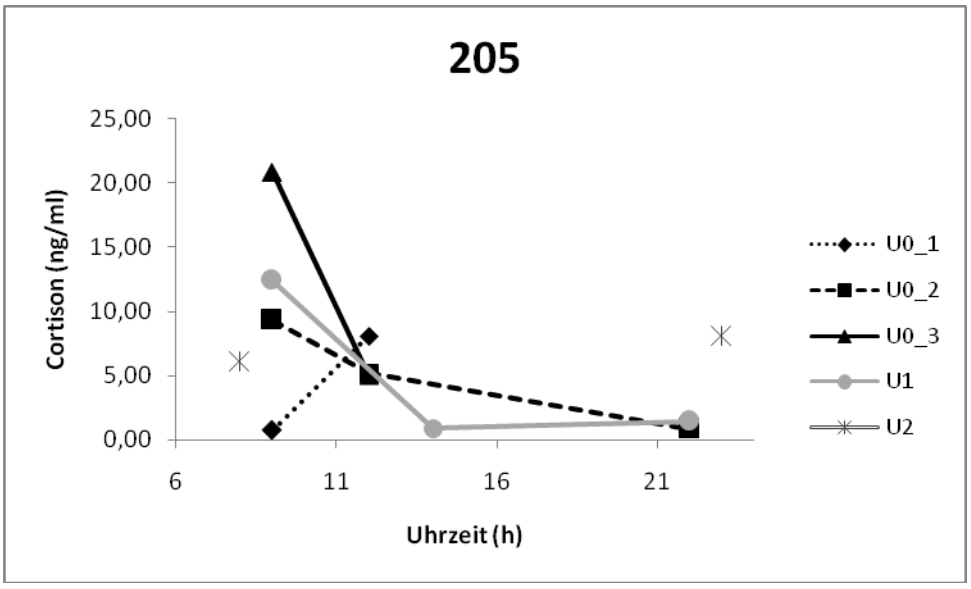


Abbildung 5.44: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 205)

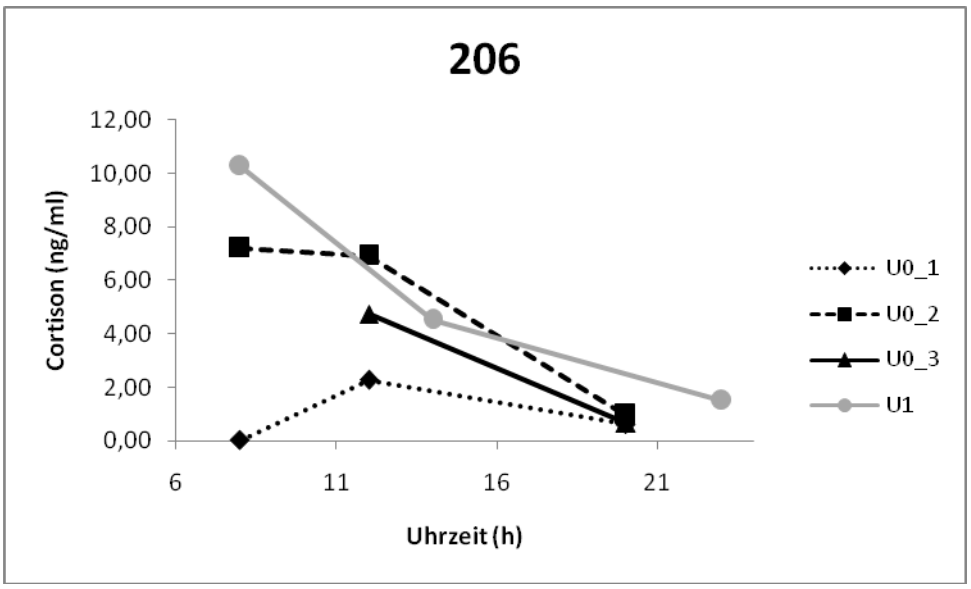


Abbildung 5.45: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 206)

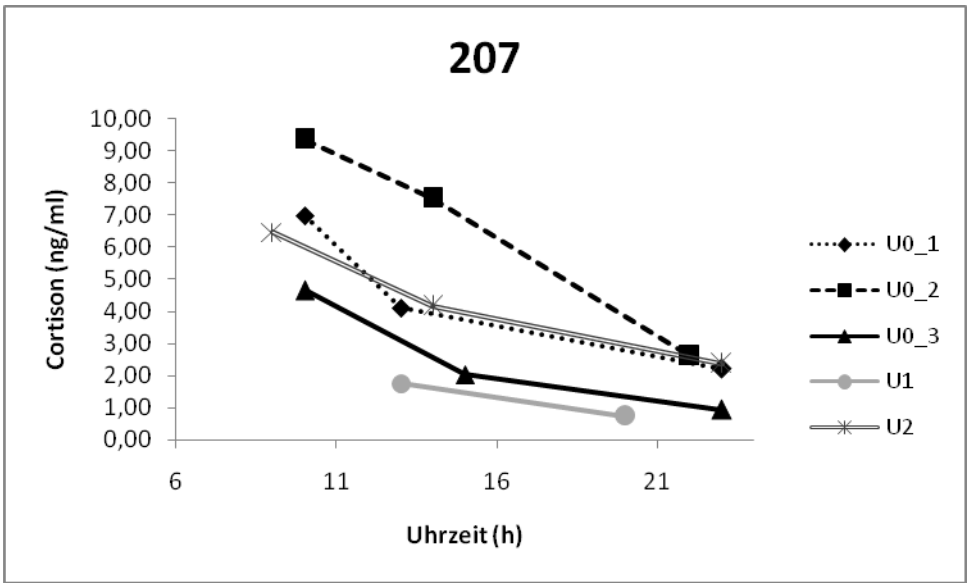


Abbildung 5.46: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 207)

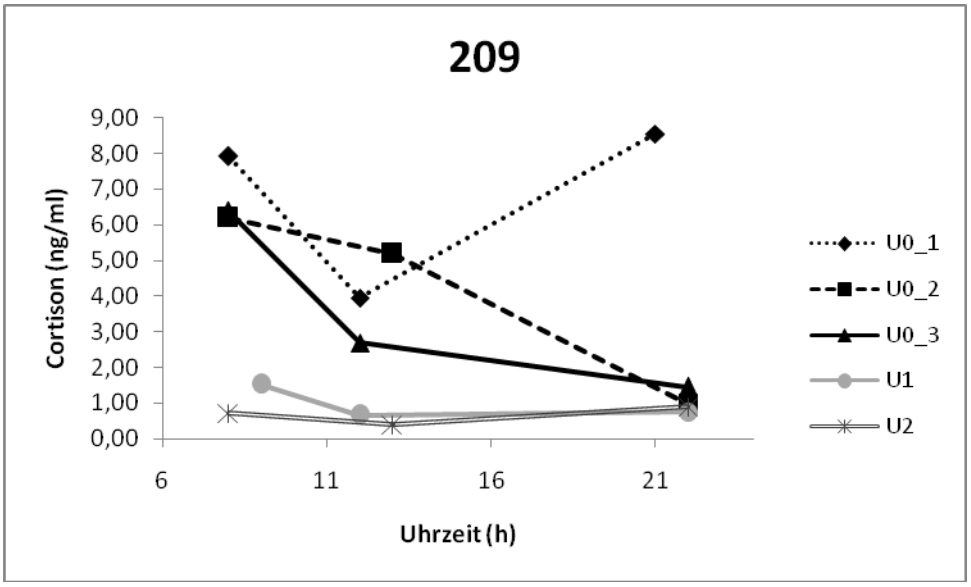


Abbildung 5.47: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 209)

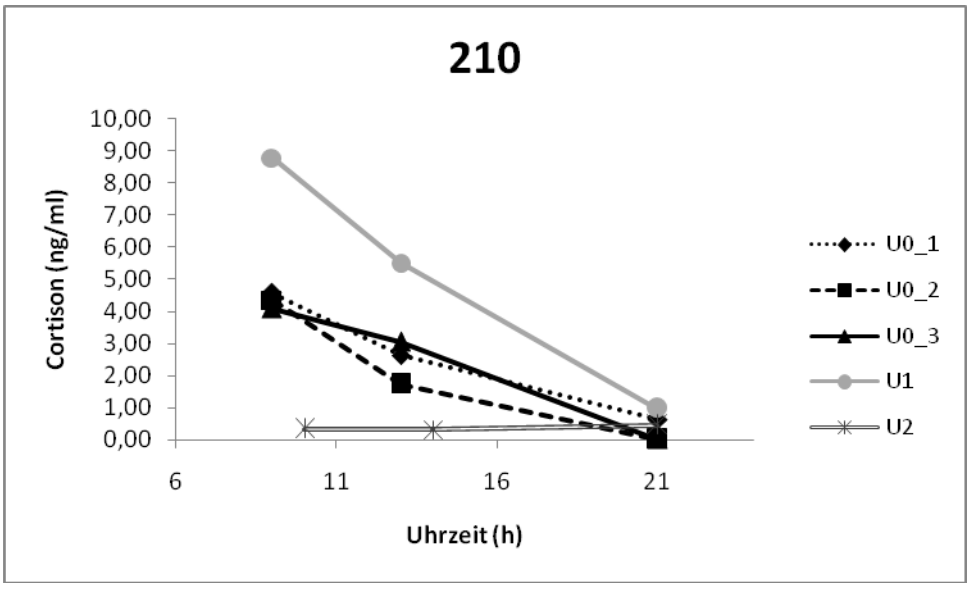


Abbildung 5.48: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 210)

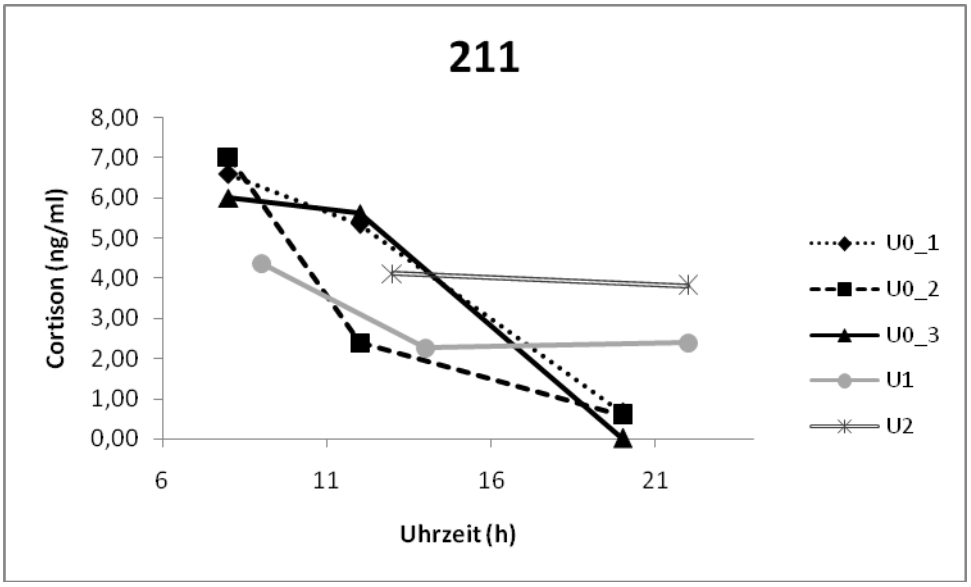


Abbildung 5.49: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 211)

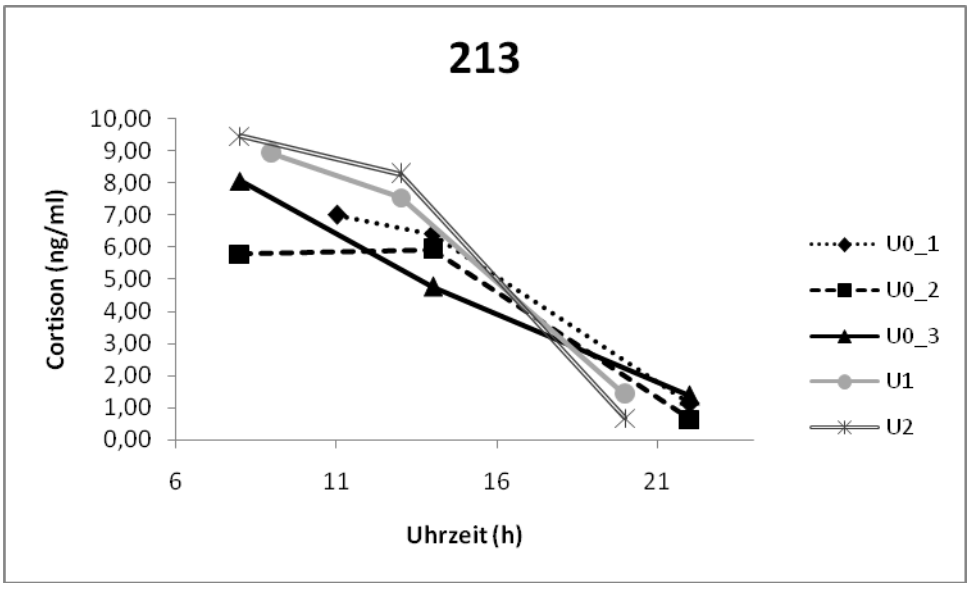


Abbildung 5.50: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 213)

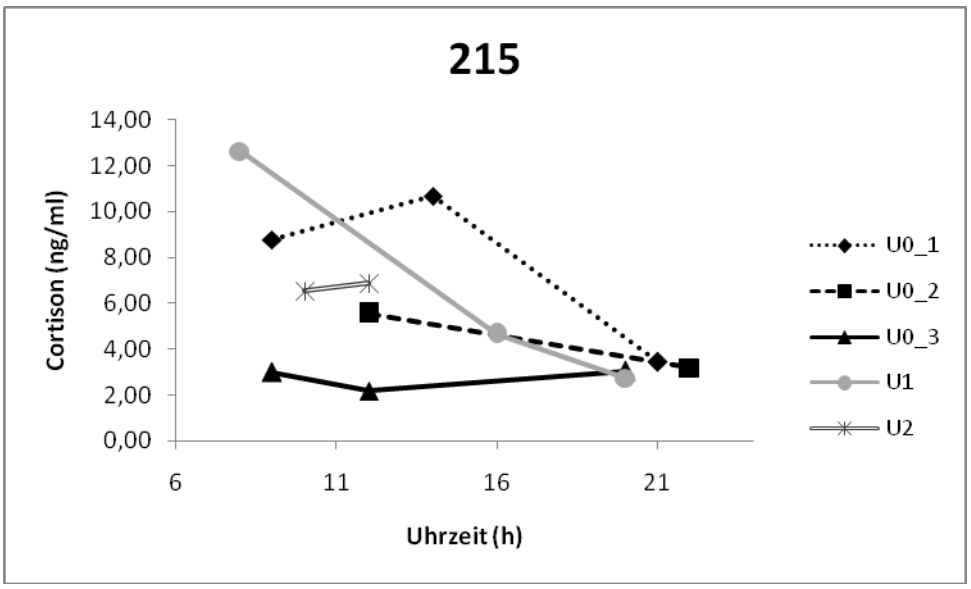


Abbildung 5.51: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 215)

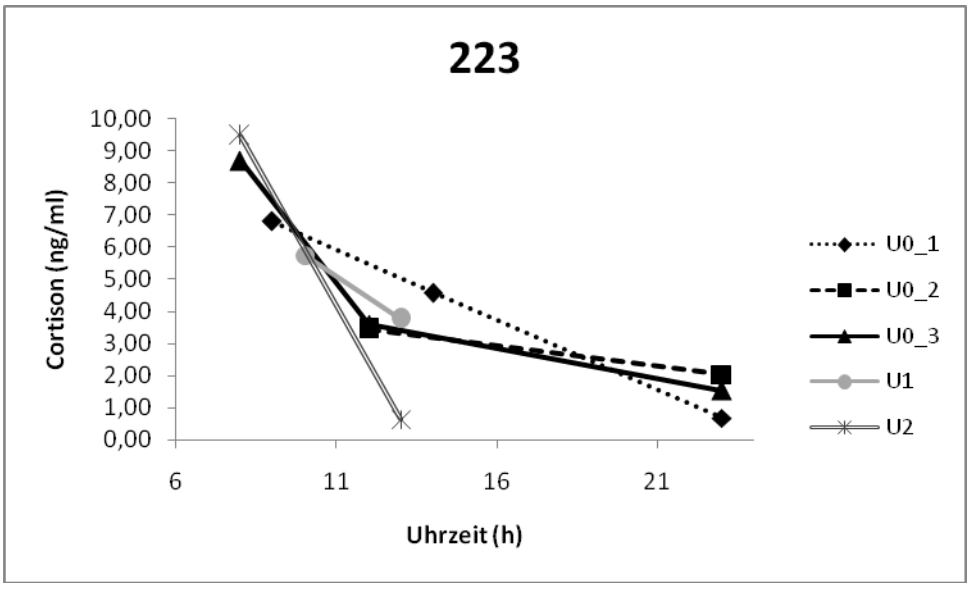


Abbildung 5.52: Cortison – Tagesprofile zu U0, U1 und U2 (Patientin 223)

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Strowitzki für die Überlassung des Themas bedanken. Desweiteren gilt mein Dank Frau Dr. Cornelia von Hagens für die Betreuung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. Horst Scherg möchte ich mich nicht nur für die statistische Auswertung bedanken, sondern auch für die zahlreichen Ratschläge und Hinweise bei der Bearbeitung des Themas. Er hat mich ermutigt, nicht aufzugeben und war immer da, wenn ich Hilfe brauchte.

Ich danke Frau Priv. Doz. Dr. Sabina Lewicka für die Betreuung der Laborarbeit. Mein Dank gilt auch Bozena Gröhlich und den anderen Mitarbeiterinnen des Steroidlabors bei der Einarbeitung in die Labormethode.

Frau Dr. Cornelia von Hagens und Julia Osburg danke ich für die klinische Betreuung der Patientinnen während der Laufzeit der Studie.

Frau Anna Christa Endrich danke ich für die Einführung in die Shiatsu – Theorie. Desweiteren danke ich ihr und den Shiatsu – Praktikerinnen des ESI für die studiengerechte Behandlung der Patientinnen. Frau Priv. Doz. Dr Heike Stammer danke ich für die fachliche Betrachtung vor, während und nach der Studie.

Meiner Schwester Ayse Beser danke ich für das Korrekturlesen und ihre aufmunternden Worte, wenn es einmal nicht so klappte, wie ich wollte. Meinem Bruder Selahattin Beser danke ich für die technische Hilfe.

Meinem Mann Dr. Erdogan Kul danke ich für seine fortwährende Untersützung. Er hat immer an mich geglaubt.

Desweiteren danke ich Frau Dr. Maren Goeckenjan und meiner Freundin Elizabeta Vujic für die Durchsicht meiner Arbeit und ihre hilfreichen Ratschläge.

Den grössten Dank schulde ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir in vielen schwierigen Situationen Mut gemacht haben. Sie haben mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit ganz besonders den Rücken gestärkt.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universitätsklinik Heidelberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Feasibility-Studie zum Einsatz von Shiatsu bei klimakterischen Beschwerden“ in der Frauenuniversitätsklinik Heidelberg unter Leitung von Prof. Dr. Thomas Strowitzki ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Mannheim, 30.03.11

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Melahat Kul, geb. Beser
Geburtsdatum:	20. Januar 1983
Geburtsort:	Mannheim, Baden-Württemberg
Familienstand:	verheiratet
Nationalität:	deutsch

Schulbildung

1989-1993	Humboldt-Grundschule, Mannheim
1993-2002	Elisabeth-Gymnasium, Mannheim
2002	Abitur

Werdegang

Okt. 2002 – Dez. 2008	Medizinstudium, Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg
02. September 2004	Ärztliche Vorprüfung
Aug. 2007 – Dez. 2007	1. PJ-Tertial: Chirurgie, Ankara, Türkei
Dez. 2007 - März 2008	2. PJ-Tertial: Innere Medizin, Ankara, Türkei
März 2008 - Juli 2008	3. PJ-Tertial: Pädiatrie, Ankara, Türkei
10. Dezember 2008	Ärztliche Prüfung
15. Januar 2009	Approbation