Aus der Praxis für Innere Medizin und Medizinische
Sachverständigengutachten München-Sauerlach
Prof. Dr. med. Ursula Gresser

Untersuchung zum Einfluss pflanzlicher Stoffe in der Ernährung auf klimakterische Beschwerden

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Stefanie Siebler
aus
Fürth

im Jahre 2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Ursula Gresser
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko Priv. Doz. Dr. med. Rainer Wiedemann
Mitbetreuerin:	PD Dr. med. Barbara M. Richartz
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2017

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 5

1.1 DAS KLIMAKTERIUM 5
1.2 THERAPIE 8
1.2.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE 8
1.2.2 ALTERNATIVE MEDIZIN 11

2 FRAGESTELLUNG 14

3 METHODENTEIL 15

3.1 STICHPROBE 15
3.1.1 KOLLEKTIV 15
3.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 15
3.2 STUDIENPRÄPARAT 16
3.3 STUDIENPLAN 19
3.4 MENOPAUSE RATING-SKALA 21
3.5 STATISTISCHE VERFAHREN 24

4 ERGEBNISTEIL 26

4.1 ANALYSESET 1 27
4.1.1 SOMATOVEGETATIVE SYMPTOME 30
4.1.2 PSYCHOLOGISCHE SYMPTOME 31
4.1.3 UROGENITALE SYMPTOME 33
4.2 ANALYSESET 2 36
4.2.1 SOMATOVEGETATIVE SYMPTOME 39
4.2.2 PSYCHOLOGISCHE SYMPTOME 40
4.2.3 UROGENITALE SYMPTOME 42
4.3 ANALYSESET 3 45
4.3.1 SOMATOVEGETATIVE SYMPTOME 48
4.3.2 PSYCHOLOGISCHE SYMPTOME 50
4.3.3 UROGENITALE SYMPTOME 52
4.4 VERGLEICH MIT PLACEBOGRUPPE UND HT-GRUPPE AUS DER STUDIE VON CARMIGNANI ANHAND VON ANALYSESET 3 55

5 DISKUSSION 57

5.1 SOMATO-VEGETATIVE SYMPTOME 57
5.2 PSYCHOLOGISCHE SYMPTOME 59
5.3 UROGENITALE SYMPTOME 61
5.4 DIE ROLLE DER HORMONTHERAPIE 63
5.5 DIE ROLLE DES PLACEBOEFFEKTS 66
5.6 WIRKUNG VON JUICEPLUS+® IM ALLGEMEINEN 67
5.7 BLICK IN DIE ZUKUNFT 68

6 ZUSAMMENFASSUNG 70

7 LITERATURVERZEICHNIS 73

8 DANKSAGUNG 82

9 ANHANG 83

9.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 83
9.2 TABELLENVERZEICHNIS 84
9.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 86
9.4 ORIGINALDATEN ZUR STATISTIK 87
9.4.1 ANALYSESET 1 87
9.4.2 ANALYSESET 2 95
9.4.3 ANALYSESET 3 103

1 Einleitung

Der Internist ist der Facharzt, der am breitesten mit Gesundheit und Krankheit der Patienten befasst ist. Ihm unterliegt dabei auch die Aufgabe, seine Patienten über die Bedeutung von Ernährung und Lebensweise aufzuklären. Es ist inzwischen unstrittig, dass insbesondere der Ernährung mit pflanzlichen Stoffen eine erhebliche Bedeutung für viele Stoffwechselvorgänge zukommt. Frauen in den Wechseljahren mit ihren vielfältigen Symptomen spielen eine große Rolle auch in der internistischen Praxis. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, ob und ggf. inwieweit eine Ergänzung der Ernährung mit pflanzlichen Stoffen einen Einfluss auf die Symptome der Wechseljahre haben kann.

1.1 Das Klimakterium

In der Peri- und Postmenopause leiden Frauen häufig unter klimakterischen Beschwerden und suchen deshalb ärztliche Hilfe auf. Die von den Frauen genannten Beschwerden sind in der Mehrzahl sogenannte vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen), Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und vaginale Trockenheit. Hitzewallungen zeigen dabei die stärkste Assoziation zum Menopausenstatus (Gold, et al., 2006) und betreffen mehr als 50 % aller menopausaler Frauen (Nelson, et al., 2005). Weitere typische Wechseljahresbeschwerden sind Miktionsbeschwerden, sexuelle Probleme und verschiedene unspezifische körperliche Beschwerden (Utian, et al., 2008). Das gemeinsame Auftreten verschiedener Wechseljahresbeschwerden wird häufig als klimakterisches Syndrom bezeichnet.

Anfangs findet man meist noch relativ regelmäßige Periodenzyklen. Im weiteren Verlauf wechseln sich verkürzte und auch verlängerte Zyklen sowie Phasen mit längerer Amenorrhoe ab. Letztendlich kommt es beim Eintritt in die Menopause zum Sistieren der Periodenblutung. Um den Zeitraum des Klimakteriums näher zu definieren, existieren weitere Unterteilungen der verschiedenen Phasen. Die Prämenopause wird definiert als stattgefundene Menstruation in den letzten 3 Monaten ohne Zyklusstörung im Jahr zuvor. Als Perimenopause bezeichnet man den Zeitraum unmittelbar vor der Menopause und das erste Jahr danach. Man unterscheidet weiterhin eine frühe und eine späte Perimenopause. Die frühe Perimenopause bezeichnet den Zeitraum mit Menstruation in den zurückliegenden 3 Monaten verbunden mit Zyklusstörungen im Vorjahr. Unter später Perimenopause versteht man eine Amenorrhoe in den letzten 3 Monaten, aber stattgefundener Menstruation in den 11 Monaten zuvor. Die Menopause schließlich definiert den Zeitpunkt der letzten Periodenblutung im Leben einer Frau und ist erst retrospektiv nach mindestens 1 Jahr oder mehr sicher zu erkennen. Die Zeit danach wird als Postmenopause bezeichnet.

Trotz starkem Anstieg der Lebenserwartung auf mittlerweile mehr als 80 Jahren bei der Frau, blieb das mittlere Alter beim Eintritt in die Menopause bislang relativ stabil. Eine Studie von 2001 ergab ein medianes Alter von 51,4 Jahren (Gold, et al., 2001). 12 Jahre später ergab eine Untersuchung ein medianes Menopausenalter von 52,5 Jahren. Es zeigte sich dabei ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Eintritt in die Menopause und verschiedenen sozioökonomischen Faktoren. Ein höherer Bildungsstand, eine Erwerbstätigkeit, eine frühe Einnahme von oralen Kontrazeptiva, ein höheres Körpergewicht und ein stärkeres Gesundheitsbewusstsein mit dem Verzicht von Nikotin korrelierten mit einem späteren Eintritt in die Menopause (Gold, et al., 2013).

Kulturelle und soziale Faktoren sowie ethnische Herkunft beeinflussen aber nicht nur das Menopausenalter, sondern auch die Wahrnehmung der Menopause und deren Symptome. Die ethnische Herkunft spielt insbesondere bei der Angabe der Intensität von Beschwerden eine Rolle. Zahlreiche Untersuchungen wiesen an einem Kollektiv von über 3300 Frauen der Study of Women`s Health Across the Nation (SWAN) dabei einen Zusammenhang mit demographischen Faktoren nach. So leiden Frauen afroamerikanischer, amerikanischer oder spanischer Herkunft deutlich stärker an Hitzewallungen als Frauen aus asiatischer oder kaukasischer Herkunft (Gold, et al., 2006).

Nach einer Übersichtsarbeit von Melby et al nehmen auch der allgemeine Gesundheitsstatus, eine Erwerbstätigkeit, ausgewogene Ernährung und das Gesundheitsverhalten allgemein Einfluss auf das Erleben der Wechseljahre. So empfinden Frauen mit einem gesunden Lebensstil, mit mentaler und psychisch guter Gesundheit vasomotorische Symptome deutlich geringer als Frauen mit psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Angststörungen, Depressionen oder ungesunder Lebensweise (Melby, et al., 2011).

Die natürliche Menopause an sich führt insgesamt trotz unterschiedlichster Beschwerden meist nur zu einer eher leichten Einschränkung der allgemeinen Lebensqualität. Zwar klagen betroffene Frauen v.a. in der späten Perimenopause und Postmenopause über eine generelle Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, die jedoch nur wenige als starke Einschränkung empfinden (Avis, et al., 2009). Allerdings nehmen viele Frauen nach chirurgischer Menopause z.B. nach operativen Adnexeingriffen, den abrupten Eintritt der Menopause als störend wahr (Joffe, et al., 2014).

Über die Dauer klimakterischer Beschwerden gibt es zahlreiche Untersuchungen. Freeman et al untersuchten die Dauer der Hitzewallungen in Abhängigkeit des Beginns der Menopause. Die Dauer der mittelgradigen und schweren Hitzewallungen betrug im Mittel 10,2 Jahre und war stark assoziiert mit dem Menopausenstatus der Frauen zu Beginn der Symptome. So klagten Frauen mit Beginn in der frühen Perimenopause deutlich länger über Beschwerden als Frauen, deren erste Symptome erst relativ spät begannen (Freeman, et al., 2011).

Die Ursache dieser Beschwerden ist das physiologische Sistieren der ovariellen Östrogensynthese. Laborchemisch findet man folgende hormonelle Veränderungen in der Peri- und Postmenopause: Bei zeitgleichem Abfall von Östrogen- und Inhibinproduktion kommt es zu einer konsekutiven Zunahme der zirkulierenden Gonadotropine LH und besonders FSH. Der diagnostische Wert der Hormonspiegel ist jedoch aufgrund von starken interindividuellen und auch zeitlichen Schwankungen in der perimenopausalen Übergangszeit nur gering. Allerdings kann der altersbedingte Anstieg von FSH als Marker für den Übergang in die Perimenopause angesehen werden (Metcalf & Livesey, 1985).

Tabelle 1 Laborveränderungen in der Menopause (mod. nach Nelson, 2008)

Letzte Periode

Terminologie	**Prämenopause**	**Perimenopause**	**Postmenopause**
Menstruationszyklus	regulär bis variabel	Variabel mit Zyklen der Amenorrhoe	Amenorrhoe
Gonadotropine	FSH normal bis ansteigend	FSH ansteigend	FSH ansteigend
Östrogen	normal bis abfallend	abfallend	stark erniedrigt

Niedrige Östrogenkonzentrationen haben eine abfallende Endorphinkonzentration im Hypothalamus zur Folge. Dies wiederum bewirkt eine vermehrte Ausschüttung der Neurotransmitter Norepinephrin und Serotonin. Dadurch kommt es zur Erniedrigung des Sollwerts im thermoregulatorischen Bereich des Hypothalamus, was dem Körper einen unangemessenen Hitzeverlust suggeriert. In Folge dessen können durch diese verringerte thermoneutrale Zone bei betroffenen Frauen vasomotorische Symptome entstehen (Nelson, 2008; Bachmann, 2005; Deecher, 2005).

1.2 Therapie

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden stehen unterschiedliche Medikamente zur Verfügung. Zum einen reine Östrogenpräparate (ET), welche bei hysterektomierten Patientinnen zur Anwendung kommen können. Zum anderen die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) bei erhaltenem Uterus zur Vermeidung einer Endometriumhyperplasie bzw. des Endometriumkarzinoms (Ortmann, et al., 2009). Die Darreichungsform variiert von oral, transdermal, intranasal, intramuskulär bis vaginal. Die Dosierung sollte dabei möglichst niedrig und die Anwendungsdauer möglichst kurz gewählt werden (Nelson, 2008).

Zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden wird unter den medikamentösen Therapieoptionen die Östrogentherapie als die effektivste Behandlungsmethode angesehen (NAMS, 2012). In zahlreichen Studien mit symptomatischen Frauen konnte eindeutig ein positiver Effekt der Hormontherapie (HT) auf vasomotorische Beschwerden nachgewiesen werden. Ein Review von MacLennan et al. kam zu dem Ergebnis, dass sich die Häufigkeit von Hitzewallungen durch die Anwendung einer oralen HT im Vergleich zu Placebo um bis zu 75 % reduziert. Die orale HT stellte sich als sehr effektive Therapie von somato-vegetativen Symptomen ohne gravierende Nebenwirkungen bei einer Therapiedauer von bis zu 3 Jahren dar (MacLennan, et al., 2004).
Die intravaginale Applikation von Östrogen verbessert im Vergleich zu Placebo vaginale Beschwerden bei Atrophie (Lethaby, et al., 2016). Eine Übersichtsarbeit von Suckling et al weist eine deutliche Verbesserung der häufig angegebenen vaginalen Trockenheit durch vaginale Östrogengabe nach (Suckling, et al., 2006).

Weiterhin kommt zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden Tibolon zum Einsatz, ein synthetisches Nortestosteronderivat mit östrogenen, androgenen und gestagenen Eigenschaften (Ortmann, et al., 2009). Aufgrund seiner gestagenen Wirkung auf das Endometrium ist eine zusätzliche Gabe von Gestagenen zur Induktion von Abbruchblutungen zur Vermeidung einer Endometriumhyperplasie nicht notwendig.

Allerdings stehen dem Nutzen der HT auch Nebenwirkungen gegenüber. In einer Übersichtsarbeit von MacLennan et al kam es im Vergleich zu Placebo bei HT zu einer Zunahme von Brustspannen, uterinen Blutungsstörungen, Ödembildung, Gewichtsveränderungen, Gelenkschmerzen, psychischen Beschwerden und Kopfschmerzen (MacLennan, et al, 2004). Unter Langzeitanwendung von HT steigt das Risiko an venösen Thromboembolien zu erkranken, wohingegen das Risiko bei einer zeitlich begrenzten Anwendung unter 5 Jahren Dauer nur mit einem geringen Risikoanstieg verbunden ist (Marjoribanks, et al., 2017). Im Vergleich zur zur oralen

Gabe von Östrogenen wird das Thromboserisiko bei transdermaler Applikation nicht oder nur gering erhöht (Canonico, 2014).

Auf verschiedene Krebserkrankungen wirkt sich die HT auf das Risikoprofil unterschiedlich aus. Nachgewiesen ist, dass die HT in der Langzeitanwendung das Brustkrebsrisiko erhöht. Eine Metaanalyse von randomisiert-kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien zeigte eine stärkere Risikoerhöhung durch die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie im Vergleich zur alleinigen Gabe von Östrogen (NAMS, 2012; Shah, et al., 2005; Beral, 2003). Eine alleinige Östrogentherapie erhöht das Risiko für das Endometriumkarzinom deutlich, wohingegen die kombinierte EPT mit mindestens 10-tägiger Anwendung des Gestagens pro Anwendungsmonat das Risiko nicht beeinflusst (Grady, et al., 1995). Nach einer großen Beobachtungsstudie erhöht die HT das Auftreten für ein Ovarialkarzinom bereits nach einem Follow-Up von 8 Jahren (Mørch, et al., 2009). Über den Zusammenhang zwischen der Hormontherapie und dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms existieren widersprüchliche Daten. Während in mehreren Beobachtungsstudien eine Risikoreduktion gezeigt wurde (Grodstein, et al., 1999), hatte in einer neueren Studie von 2011 weder eine alleinige Östrogentherapie, noch die kombinierte HT eine Risikoänderung für kolorektale Karzinome nachgewiesen (Tsilidis, et al., 2011).

Als bioidentische oder bioäquivalente Hormone werden im weiteren Sinn aus Pflanzen oder Tierprodukten hergestellte Hormone bezeichnet, die chemisch ähnlich oder strukturell identisch mit dem vom menschlichen Körper produzierten Hormonen sind. Dazu zählen beispielsweise Östradiol, 17ß-Östradiol und auch equine Östrogene, welche aus dem Harn trächtiger Stuten synthetisiert werden. Diese Art bioäquivalenter Hormone sind teilweise frei verkäuflich erhältlich oder werden nach individueller Rezeptur in Apotheken hergestellt und enthalten nicht selten Mischformen verschiedener Hormone, zahlreiche Zusatzstoffe und Konservierungsstoffe. Diese Mischungen sind weder auf Wirksamkeit noch auf Sicherheit getestet worden. Möglicherweise entstehen dadurch unerwartet neue Risiken für die Anwenderinnen (NAMS, 2012).
Im Vergleich zu Placebo können bioidentische Hormone Hitzewallungen bei symptomatischen Frauen reduzieren, allerdings bei nur geringem Beweisgrad. Die Nebenwirkungen sind denen herkömmlicher Hormontherapien ähnlich. Studien über Langzeiteffekte, wie das Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, thromboembolische Ereignisse und Brustkrebs, fehlen bis dato (Gaudard, et al., 2016).

Vom menschlichen Körper selbst hergestellt, also bioidentisch im engeren Sinne sind ausschließlich Östron, Östradiol (humanes 17-ß-Östradiol), Östriol und mikronisiertes Progesteron, sowie DHEA und Testosteron. Östriol und Östradiol finden Anwendung zur lokalen Behandlung von durch Östrogenmangel verursachten urogenitalen Beschwerden. Als systemische HT kann transdermal appliziertes Östradiol (in Form von Pflastern, Gel oder neuerdings als Hautspray) in der Kombination mit natürlichem Progesteron, synthetisiert aus Diosgenin der Yams-Wurzel, als bioidentisch bezeichnet

werden. Das Östradiol gelangt transdermal direkt ins venöse System, somit sind niedrigere Dosierungen möglich, da die Leberpassage umgangen wird. Die kardiovaskulären Langzeitrisiken sind durch die transdermale Applikationsform im Vergleich zur kombinierten kontinuierlichen HT geringer (Marjoribanks, et al., 2017). Progesteron sollte bei Frauen mit erhaltenem Uterus oral zugeführt werden, da transdermal verabreichtes Progesteron für den Endometriumschutz nicht effektiv genug scheint (Vashisht, et al., 2005). Transdermales Progesteron ist zudem nicht zugelassen.
Generell ist zu den bioidentischen Hormonen anzumerken, dass nur von der Arzneimittelbehörde zugelassene Präparate in pharmazeutischer Qualität verordnet werden sollten. Die aktuelle NICE Guideline warnt sogar ausdrücklich vor der Anwendung nicht zugelassener bioidentischer Hormone (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015).

DHEA wird in der Nebennierenrinde produziert und peripher zu Östrogen und Testosteron umgewandelt. In den USA kommt es häufig zur Anwendung bei menopausalen Beschwerden, es ist dort frei verkäuflich erhältlich. In Deutschland ist es zur Behandlung menopausaler Beschwerden nicht zugelassen, eine Verordnung kann nur im sogenannten „off label use“ erfolgen. Probleme gibt es hinsichtlich der nicht kontrollierbaren, individuell unterschiedlichen Metabolisierung des Wirkstoffes, sowie in der schwankenden Bioverfügbarkeit der erhältlichen Präparate. Es liegen keine wissenschaftlichen Nachweise vor, dass DHEA die Lebensqualität und klimakterische Beschwerden bei Frauen in der Peri- und Postmenopause verbessern kann. Hinzu kommen bei der Anwendung von DHEA häufig androgene Nebenwirkungen wie Akne und Hirsutismus. Über Langzeitfolgen existieren keine Daten (Scheffers, et al., 2015).

Seit 2013 ist in den USA Venlafaxin, ein selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) zur Therapie von Hitzewallungen zugelassen. In Deutschland ist Venlafaxin bislang nur zur Behandlung generalisierter Angststörungen und depressiver Erkrankungen zugelassen und gehört zur Klasse der Antidepressiva. Bei Kontraindikationen einer HT kann der Einsatz dieses Präparates „off label“ in Betracht gezogen werden (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015). Die Wirkungsweise besteht in der Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und geringer auch Noradrenalin in die präsynaptischen Vesikel der Neuronen. Die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt wird somit erhöht.
Venlafaxin stellt im Vergleich zu Östradiol eine gleichwertige und effektive Therapie bei Frauen mit isolierten vasomotorischen Beschwerden dar (Joffe, et al., 2014). Zudem verbessert Venlafaxin bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen die Lebensqualität insbesondere im psycho-vegetativen Bereich deutlich (Caan, et al., 2015).
Das Nebenwirkungsspektrum ist im Vergleich zur üblichen Dosierung von Venlafaxin bei depressiven Störungen oder Angstzuständen aufgrund der niedrigeren Dosierung wesentlich geringer. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in den Studien waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. In naher Zukunft erhofft man sich auch in Deutschland durch Venlafaxin eine Alternative

zur konventionellen Östrogentherapie. Die Zulassung des Präparats wird für Deutschland erwartet.

Als weitere Medikamente, die in Studien zur Wirkung bei klimakterischen Beschwerden untersucht worden sind, sollten noch die Antihypertensiva Clonidin und Methyldopa sowie das Antikonvulsivum Gabapentin genannt werden. In einer großen Übersichtsarbeit zu nicht-hormonellen Therapien konnte für beide Antihypertensiva keine eindeutige Verbesserung klimakterischer Beschwerden nachgewiesen werden. (Nelson, et al., 2006). Unter Gabapentin jedoch reduzierten sich Frequenz und Intensität von Hitzewallungen (Pandya, et al., 2005; Reddy, et al., 2006).

1.2.2 Alternative Medizin

In der heutigen Zeit, in der Vermeidung von Risiken, Prävention und eine Zuwendung zu alternativen Heilmethoden eine immer größere Rolle spielen, suchen Frauen mit klimakterischen Beschwerden zunehmend nach Alternativen zur klassischen Schulmedizin. Deshalb sucht auch die Schulmedizin nach Alternativen oder zumindest unterstützenden Mitteln. Eine aktuelle Befragung aus Deutschland an Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 52,6 Jahren ergab, dass mehr als die Hälfte der Frauen mindestens einmal bereits eine Therapie gegen Wechseljahresbeschwerden versucht haben. Davon verwendeten die meisten Frauen nur alternative Medizin (64,8%), 14,2% griffen zur Hormonersatztherapie und 21,1% zu einer Kombination aus beiden. Insgesamt kam es zu einer 5x häufigeren Anwendung von alternativen Präparaten als von einer Hormonersatztherapie (Buhling, et al., 2014).
Eine große Bedeutung in der alternativen Medizin spielen sogenannte Phytoöstrogene, zu denen unter anderem die Isoflavone aus Rotklee und Soja gehören. Phytoöstrogene haben die Fähigkeit, an Östrogenrezeptoren zu binden und können dadurch ähnliche Effekte wie körpereigene Östrogene auslösen und klimakterische Beschwerden reduzieren (Brzezinski A, Debi A, 1999; Dornstauder E, et al., 2001). Ein weiteres Präparat, dem Wirkung in der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden zugesprochen wird, ist Cimicifuga racemosa, Extrakt aus der Wurzel der Traubensilberkerze.
Die Wirkung alternativer Therapien ist umstritten. Eine Metaanalyse zahlreicher Placebo kontrollierter Studien zu nicht-hormoneller Therapie bei Hitzewallungen zeigte nur eine geringfügige Verbesserung durch die Einnahme von Sojaisoflavonen und keine Wirkung durch Rotklee. Über die langfristige Sicherheit dieser Präparate gibt es außerdem kaum Aussagen (Nelson, et al., 2006).
In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde für zugelassene Präparate mit Cimicifuga racemosa eine signifikant bessere Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. In den ersten Jahren der Beschwerden wurde ein besonders gutes Ansprechen bei neurovegetativen Beschwerden beobachtet, weshalb ein frühzeitiger Behandlungsbeginn empfohlen wird. Bei zusätzlichen depressiven

Beschwerden scheint die Kombination mit Johanniskraut wirksam zu sein. Cimicifuga racemosa wurde ein positives Nutzen-Risiko-Profil attestiert, es scheint als Alternative zur Schulmedizin sicher und gut verträglich zu sein (Beer & Neff, 2013).
Ein neueres Review von 2016 über die Wirkung von Phytoöstrogenen kommt zu dem Ergebnis, dass Sojaisoflavone die Intensität von Hitzewallungen und vaginaler Trockenheit zumindest gering verbessern können, jedoch nicht die Intensität von nächtlichen Schweißausbrüchen. Cimicifuga racemosa wurde in der Anwendung jedoch kein positiver Effekt in der Wirkung auf menopausale Symptome attestiert. (Franco, et al., 2016).
Die Wirkung chinesischer Pflanzenheilkunde auf menopausale Symptome wurde in zahlreichen Studien untersucht. Eine systematische Durchsicht von 22 Arbeiten, die Einzel- oder Mischpräparate chinesischer Medizin untersuchten, erbrachte keinen Beweis, dass chinesische Kräuterpräparate eine bessere Wirkung auf klimakterische Beschwerden im Vergleich zu Placebo oder HT vorweisen (Zhu, et al., 2016).

Möglicherweise können auch Veränderungen des Lebensstils zu einer Verbesserung klimakterischer Symptome führen. Regelmäßige körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung sollen zu einer geringeren Häufigkeit von Hitzewallungen führen. Der positive Einfluss eines niedrigen BMI auf die Wahrnehmung von Wechseljahresbeschwerden wird jedoch überschätzt (Tan, et al., 2014). Eine Übersichtsarbeit von Daley et al untersuchte die Wirkung von körperlichem Training auf menopausale Symptome und kam zu keinem wissenschaftlichen Nachweis, dass körperliche Aktivität klimakterischen Beschwerden verbessern könnte (Daley, 2014). Auch zur Wirkung von Entspannungstechniken und Akupunktur auf klimakterische Beschwerden gibt es Untersuchungen. Die wissenschaftlichen Belege sind jedoch nicht ausreichend, um die Effizienz dieser Methoden nachzuweisen (Saensak, 2014; Dodin, et al., 2013).

Allgemein geht der Trend immer mehr hin zu einer Gesellschaft, in der sich die Menschen zunehmend mit gesunder Lebensweise und ausgewogener Ernährung befassen und Angst vor Mangel- und Fehlernährung haben. Zugleich ist die tatsächliche Ernährung eher schlechter: dem Essen wird weniger Zeit eingeräumt, es werden mehr Fertigprodukte verzehrt, reifes frisches Obst und Gemüse kommen seltener auf den Tisch. Der Markt für Nahrungsergänzungsmittel ist groß, es gibt unzählige Produkte, die eine gesunde und ausgewogene Ernährung suggerieren. Laut einer Forsa-Umfrage integriert jeder dritte Deutsche Nahrungsergänzungsmittel in seine tägliche Ernährung und gibt dafür bis zu 300 € pro Jahr aus (Forsa, 2012).

In Deutschland wurden 2014 nach Zahlen des Institutes IMS Health insgesamt 970 Mio. Euro für freiverkäufliche Nahrungsergänzungsmittel ausgegeben. 739 Mio. Euro entfallen dabei auf Selbstmedikation, nur 231 Mio. Euro auf ärztliche Verordnungen. Der Gesamtumsatz steigerte sich um 4,1 Mio. Euro im Vergleich zum Vorjahr (IMS Health GmbH&Co., 2014). Da liegt es auf der Hand, zu hinterfragen, ob eine Nahrungsergänzung sich auf Wechseljahresbeschwerden auswirken könnte. Kann eine Ernährung mit

Substitution von Vitaminen und Mineralstoffen möglicherweise die Intensität klimakterischer Beschwerden mildern? Über Nahrungsergänzungsmittel existieren generell nur wenige wissenschaftliche Studien. Eine Ausnahme ist das Produkt JuicePLUS+® der Firma The Juice PLUS+ Company. Hierfür gibt es bereits wissenschaftlichen Studien über unterschiedlichste Wirkungsweisen. Eine 2014 veröffentlichte Arbeit fasste alle bislang erschienenen Studien zu JuicePLUS+® und ihre Ergebnisse zusammen (Bradac, 2014).

Inwieweit sich eine bilanzierte Ernährung oder ein Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln in der Behandlung klimakterischer Beschwerden auswirkt, ist noch nicht ausreichend untersucht. Dazu gibt es bislang keine wissenschaftlichen Daten. Patienten mit Einnahme des Nahrungsergänzungspräparates JuicePLUS+® der Firma The Juice PLUS+ Company haben von geringeren klimakterischen Beschwerden berichtet. Deshalb erfolgte im Rahmen einer Erhebung hier die erste systematische Untersuchung zu Effekt oder nicht-Effekt von JuicePLUS+® auf klimakterische Beschwerden.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Substitition mit pflanzlichen Substanzen einen Einfluss auf klimakterische Beschwerden hat oder ob nicht.

Für eine vergleichbare Zufuhr an pflanzlichen Substanzen wurde eine Nahrungsergänzung mit dem Pflanzenkonzentrat JuicePLUS+® durchgeführt.

Die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten:

1. Kann die Einnahme von pflanzlichen Substanzen – hier JuicePLUS+® - Wechseljahresbeschwerden lindern?
2. Ist JuicePLUS+® eine wirkungsvolle Alternative zur Hormonersatztherapie?
3. Was beinhaltet JuicePLUS+® und was kann es im Körper bewirken?
4. Wie kommt es überhaupt zu der Vermutung, ein Nahrungsergänzungsmittel könnte Wechseljahresbeschwerden mildern?
5. Welche Folgerungen ergeben sich aus den Ergebnissen der vorherigen Fragen?

3 Methodenteil

3.1 Stichprobe

3.1.1 Kollektiv

In meiner gynäkologischen Praxis konnten 30 Patientinnen mit den im folgenden Absatz genannten Einschlusskriterien ermittelt und für die Untersuchung gewonnen werden. Die Rekrutierung erfolgte in einem Zeitraum von Februar 2014 bis Februar 2015.
Ein vorzeitiger Ausschluss aus der Studienteilnahme erfolgte bei einer Patientin aufgrund von Compliance-Schwierigkeiten. Eine weitere Patientin stand nach erfolgter erster Dokumentation und Untersuchung durch einen Umzug für weitere Termine nicht mehr zur Verfügung. So konnten die Daten von insgesamt 28 Patientinnen zur statistischen Erhebung herangezogen werden. Alle Patientinnen erklärten zu Beginn ihr Einverständnis zu der Studie.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden zugrunde gelegt:

- Leichte, mäßige oder schwere klimakterische Beschwerden
- Peri- und postmenopausaler Zustand
- Bereitschaft zur Einnahme von JuicePLUS+® Obst-, Gemüse- und Beerenauslese über einen Zeitraum von 4 Monaten
- Vorliegen des Dokumentationsbogens (MRS II) zum Zeitpunkt 0, nach 2 und nach 4 Monaten
- Einverständniserklärung zur einer allgemeinen und gynäkologischen Untersuchung zum Zeitpunkt 0, nach 2 und nach 4 Monaten

Folgende Ausschlusskriterien wurden zugrunde gelegt:

- Einnahme von Hormonpräparaten, Antidiabetika, Lipidsenkern
- Einnahme anderer Nahrungsergänzungsmittel
- Akute Erkrankung zum Untersuchungszeitraum

3.2 Studienpräparat

Um eine vergleichbare Zufuhr an pflanzlichen Stoffen bei den mitwirkenden Patientinnen zu erreichen, wurde allen Patientinnen standardisiert ein Pflanzenkonzentrat verabreicht, JuicePLUS+®.
JuicePLUS+® ist Weltmarktführer unter den verkapselten Nahrungsmittelkonzentraten. Die folgenden Informationen stammen aus den Firmenprospekten (JuicePLUS+®.com, 2015). Nach Angaben der Herstellerfirma „The Juice-Plus Company" besteht JuicePLUS+® aus pulverisierten Säften und Pürees von insgesamt 27 Sorten Obst, Gemüse und Beeren:

Äpfel, Orangen, Ananas, Moosbeeren, Acerolakirschen, Pfirsichen, Papayas, Rote Beete, Datteln, Zwetschgen, Karotten, Rüben, Brokkoli, Grünkohl, Weißkohl, Tomaten, Spinat, Knoblauch, Concordtrauben, Heidelbeeren, Blaubeeren, Brombeeren, Holunderbeeren, Himbeeren, roten und schwarze Johannisbeeren und Artischocken.

Zur Herstellung von JuicePLUS+® Kapseln werden vollreif geerntete Früchte besonders nährstoffreicher Obst-, Gemüse- und Beerensorten zu einem hoch konzentrierten Pulver verarbeitet. Somit beinhaltet JuicePLUS+® nicht nur zahlreiche Vitamine und Mikronährstoffe, sondern auch sekundäre Pflanzenstoffe und Antioxidantien, wie sie auch in frischen Produkten vorkommen. JuicePLUS+® ist gluten- und lactosefrei und frei von künstlichen Zusatzstoffen. Der in Obst, Gemüse und Beeren enthaltene Zucker wird beim Herstellungsprozess weitgehend entzogen, so dass das Produkt auch für Diabetiker geeignet ist (JuicePLUS+®.com, 2015).

JuicePLUS+® Kapseln sind somit inhaltlich ein Pflanzenkonzentrat, gelten formal als Lebensmittel, Untergruppe Nahrungsergänzungsmittel. JuicePLUS+® ist kein Medikament. Es unterliegt somit nicht dem Medizinproduktegesetz.

Die exakte Zusammenstellung der Zutaten kann laut Information des Herstellers bzw. von Mitarbeitern der Firma schwanken. Dies könnte beispielsweise an unterschiedlichen Ernteergebnissen liegen. Um stabile Vitaminkonzentrationen zu erzielen, wurden den Obst-, Gemüse-, und Beerenkonzentraten in unterschiedlicher Konzentration noch Vitamin A, Vitamin B, Vitamin C und Folsäure zugesetzt.
„Alle zugesetzten Vitamine (...) sind rein natürlichen Ursprungs. So stammt Provitamin A (Beta-Carotin) aus einer Algenart mit der Bezeichnung Dunaliella salina, Karotten und anderen Quellen, Vitamin C aus der Acerolakirsche nebst anderen Quellen, Vitamin E aus Sojaöl und Folsäure wird durch Biofermentation gewonnen, die der Folsäurebildung im menschlichen Körper ähnelt" (juiceplus.com, 2016).

Die genaue Zusammensetzung der in meiner Untersuchung verwendeten JuicePLUS+® Präparate ist aus den unten stehenden Tabellen zu entnehmen. Es wurde zu Beginn der Studie jeder Patientin die Gesamtmenge für 16 Wochen ausgegeben.

Tabelle 2 Zusammenstellung der Zutaten von JuicePLUS+® (JuicePLUS+®.com, 2015)

Zusammenstellung der Zutaten von JuicePLUS+® Obstauslese:

Inhaltsstoffe	Gelatinekapseln (Rindergelatine) aus Fruchtsaft und Fruchtmark getrocknet in variierenden Mengen von: Äpfel, Orangen, Ananas, Moosbeeren, Acerolakirschen, Pfirsichen, Papayas, Rote Beete Pulver, Lactobacillus acidophilus, Dattelpulver, Zwetschgenpulver, Dunaliella salina (Grünalgenart)
Nährwertangaben pro 2 Kapseln	Vitamin C 150 mg Vitamin E 20 mg α-TE Vitamin A 530 100 µg RE Folsäure 100 µg

Zusammenstellung der Zutaten von JuicePLUS+® Gemüseauslese:

Inhaltsstoffe	Gelatinekapseln aus Fruchtsaft und Fruchtmark getrocknet in variierenden Mengen von: Karotten, Petersilie, Rüben, Brokkoli, Grünkohl, Weißkohl, Tomaten, Spinat, Zuckerrübenpulver, Spirulina pacifica (Blaualgenart), Knoblauchpulver, Lactobacillus acidophilus, Dunaliella salina (Grünalgenart), Haferkleie, Reiskleie
Nährwertangaben pro 2 Kapseln	Vitamin C 50 mg Vitamin E 26 mg α-TE Vitamin A 717 100 µg RE Folsäure 300 µg

Zusammenstellung der Zutaten von JuicePLUS+® Beerenauslese:

Inhaltsstoffe	Gelatinekapseln aus Fruchtsaft und Fruchtmark getrocknet in variierenden Mengen von: Concordtrauben, Heidelbeeren, Blaubeeren, Brombeeren, Holunderbeeren, Himbeeren, Moosbeeren, roten und schwarze Johannisbeeren, Grüntee, Ingwer, Artischockenpulver, Traubenkernextrakt
Nährwertangaben pro 2 Kapseln	Vitamin C 28 mg Vitamin E 20,2 mg α-TE Folsäure 240 µg

Es liegen derzeit bereits 29 veröffentlichte Studien zur Wirkung einer Nahrungsergänzung mit JuicePLUS+® vor.
Messbare Blutveränderungen durch die Einnahme von JuicePLUS+® sind beispielsweise eine Erhöhung der Blutkonzentration der Antioxidantien α- und ß-Carotin, Lutein/Zeaxanthin (Inserra, et al., 1999), sowie zusätzlich eine Erhöhungen von Lycopin und α-Tocopherol (Wise, et al., 1996), Vitamin C, Vitamin E, Selen und Folat (Kiefer, et al., 2004). Der Gesamthomozysteinspiegel als Marker für oxidativen Stress wird durch die Einnahme von JuicePLUS+® reduziert (Samman, et al., 2003; Panunzio, et al., 2003; Kawashima, et al., 2007).

Eine bereits 1999 veröffentlichte Studie von Smith et al untersuchte an einem älteren Patientenkollektiv den Effekt von JuicePLUS+® auf DNS-Schäden an peripheren Lymphozyten. Es zeigte sich nicht nur eine signifikante Reduktion der DNS-Schäden, sondern die Patienten berichteten auch über eine Verbesserung des Allgemeinbefindens mit Steigerung der Lebensqualität (Smith, et al., 1999).

Vermag die Einnahme von JuicePLUS+® auch Effekte am Immunsystem modulieren? Roll et al untersuchten an einem großen Kollektiv mit 529 Teilnehmern die Wirkung einer Supplementation mit JuicePLUS+® im Vergleich zu Placebo auf den Schweregrad eines grippalen Infekts und auf die Häufigkeit von Erkältungssymptomen. Es zeigte sich dabei eine signifikante Reduktion der Tage mit moderaten oder schweren Erkältungssymptomen im Vergleich zu Placebo. Des weiteren wurden in der JuicePLUS+®-Gruppe signifikant weniger Erkältungsmedikamente eingenommen (Roll, et al., 2011).

Eine Arbeitsgruppe um Houston et al befasste sich 2007 mit den Auswirkungen von JuicePLUS+® auf die kardiovaskuläre Gesundheit. Der systolische und diastolische Blutdruck senkten sich im Untersuchungszeitraum von 24 Monaten signifikant (Houston, et al., 2007).

Auch auf die Mikrozirkulation und Struktur der Haut scheint eine Substitution von JuicePLUS+® positive Auswirkungen zu haben. So wurde in einer Studie von 2012 an Frauen eine Verbesserung des Blutflusses und der Oxygenierung der Haut, eine Steigerung der Hautdicke und Hautdichte sowie eine Verbesserung der Hautfeuchtigkeit nachgewiesen (De Spirt, et al., 2012). Nun spielt ja gerade die nachlassende Hautelastizität und die verminderte Hautfeuchtigkeit besonders im Vaginalepithel in den Wechseljahren eine große Rolle im Beschwerdebild der Frauen. So erhofft man sich in diesem Bereich durch die Einnahme von JuicePLUS+® einen positiven Effekt auch auf den Proliferationsgrad des Vaginalepithels. Inwieweit dies zutrifft, wird in meiner Arbeit noch an entsprechender Stelle genauer analysiert.

3.3 Studienplan

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde zunächst eine schriftliche Befragung der Patientinnen zur Erfassung der Stärke der klimakterischen Beschwerden durchgeführt. Hierfür wurde jeder Patientin zu Beginn der Untersuchung ein Dokumentationsbogen, die sogenannte Menopause Rating-Skala (MRS II) ausgehändigt. Dieser Dokumentationsbogen ist im Anhang dargestellt und wird in 3.4 weiter erläutert. Jeder Patientin wurde zu Studienbeginn dieser Dokumentationsbogen vorgelegt. Anhand der Schweregrade der Beschwerden ergab sich zum Untersuchungszeitpunkt ein Summenscore, mit dem die Quantität der einzelnen Beschwerden objektiv erfasst werden konnte.

Des weiteren erfolgte eine allgemeine Untersuchung mit Feststellung von BMI und Blutdruck. Der BMI ist definiert als Körpergewicht in kg/m^2, der Blutdruck wurde gemessen in mmHg. Die gynäkologische Untersuchung beinhaltete die Messung des Proliferationsgrades des Vaginalepithels durch Entnahme eines Vaginalabstriches. Die Dokumentation erfolgte zum einen direkt in der elektronischen Patientenakte sowie anhand eines eigens hierfür angefertigten Untersuchungsbogens.

Von allen Patientinnen wurden Alter, Beruf, Zeitpunkt der Menopause und Anamnese mit detaillierter Aufstellung von Begleiterkrankungen erfasst. Bei jeder Vorstellung in der Praxis wurde erneut die Einnahme von Medikamenten bzw. eine Änderung bereits bekannter Medikamente abgefragt. So kam es insgesamt bei jeder Studienteilnehmerin zu insgesamt 3 Praxisterminen mit Dokumentation der klimakterischen Beschwerden, einer Abfragung etwaiger Änderung in der Anamnese und zu einer allgemeinen und gynäkologischen Untersuchung.

Tabelle 3 Untersuchungsbogen

Untersuchungsbogen Datum

Patient	
1. Anamnese:	Alter: Beruf: Menopausenalter: Begleiterkrankungen: Medikamente:
2. Größe:	
3. Gewicht:	
4. BMI:	
5. Blutdruck:	
6. Vaginale Untersuchung:	Nativpräparat: Proliferationsgrad des Vaginalepithels:

Anschließend erhielten die Patientinnen über einen Beobachtungszeitraum von 16 Wochen JuicePLUS+® Obst- Gemüse- und Beerenauslese und sie wurden angewiesen 2 Mal täglich je eine Kapsel jeder Sorte des Nahrungsergänzungspräparates einzunehmen. 8 Wochen nach Beginn der Einnahme erfolgte eine erneute Abfragung der Beschwerden über die Menopause Rating-Skala, die Messung des Körpergewichts und des Blutdrucks. 16 Wochen nach Einnahmebeginn von JuicePLUS+® wurde jede Patientin erneut gynäkologisch untersucht, um den Proliferationsgrades des Vaginalepithels zu erfassen.

Hierfür wurde ein Vaginalabstrich entnommen. Dieser Abstrich wurde von einem unabhängigen Untersucher (Zytologe) beurteilt. Mit der Bestimmung des Reifungsindex der Vaginalzellen kann der Proliferationsgrad des Vaginalepithels festgestellt werden. Der Proliferationsgrad nach A. Schmitt gibt mittels eines Zahlenwertes von 1 bis 4 oder einer Kombination dieser Werte Auskunft über die Beschaffenheit der Vaginalschleimhaut und damit auch indirekt über den Hormonhaushalt der Patientin (Schmitt, 1953). Bei postmenopausalen Patientinnen ist ein niedriger Wert normal, was einer vaginalen Atrophie entspricht. Diese Patientinnen leiden häufig unter vaginaler Trockenheit. Bei erwachsenen jungen Frauen mit guter Östrogenisierung oder bei Frauen mit Hormontherapie werden hohe Werte festgestellt. Somit erlaubt der Proliferationsgrad des Vaginalepithels Rückschlüsse auf die hormonelle Situation der Patientin und auf die Proliferationsförderung einer entsprechenden Therapie.

Tabelle 4 Proliferationsgrad nach Schmitt (mod. nach Schmitt, 1953)

Proliferationsgrad	**Befund des Vaginalepithels**
4	Ausschließlich Superfizialzellen
4-3	Vorwiegend Superfizialzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
3-4	Vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt Superfizialzellen
3	Ausschließlich große Intermediärzellen
3-2	Vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
2-3	Vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
2	Ausschließlich kleine Intermediärzellen
2-1	Vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt Parabasalzellen
1-2	Vorwiegend Parabasalzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
1	Ausschließlich Parabasalzellen

3.4 Menopause Rating-Skala

Zur Erfassung des Schweregrades der Wechseljahresbeschwerden wurde die von Hauser et al entwickelte Selbstbeurteilungsskala für klimakterische Beschwerden, die sogenannte Menopause-Rating Scale II eingesetzt (Hauser, et al., 1999).
Bereits 1953 wurden erstmals klimakterische Beschwerden quantifiziert und qualifiziert (Kupperman, et al., 1953). Allerdings erwies sich der sogenannte Kuppermann-Index als nicht sehr praktikabel durch die unterschiedliche Gewichtung der Symptome mit Multiplikationsfaktoren. Außerdem fehlten entscheidende Symptome wie Sexualstörungen, vaginale Trockenheit und urologische Störungen. Im Jahre 1992 wurde von Hauser et al die Menopause Rating Skala (MRS I) eingeführt, die nun 10 verschiedene Symptomgruppen beinhaltete, die sich erstmals an ihrem Schweregrad klassifizieren ließen. Auf diese Weise konnte eine Veränderung der Symptome während oder nach einer Behandlung aufgezeigt werden. Ein Multiplikationsfaktor wurde nicht mehr verwendet. (Hauser, et al., 1994). Einige Jahre später erfolgte nach langjähriger praktischer Anwendung der MRS I eine Optimierung der Klassifizierung. Es wurde eine Selbstbeurteilungs-Skala (Menopause Rating Scale II) entwickelt mit Vergabe von Punktwerten zur Quantifizierung der einzelnen Beschwerden. Außerdem wurde ein weiteres Symptom („Ängstlichkeit“) hinzugefügt, so dass nun 3 Beschwerdekomplexe mit 11 Einzelsymptomen erfasst wurden (Hauser, et al., 1999).

Bei der Untersuchung zu den Zeitpunkten 0, 2 und 4 wurden folgende Befunde erhoben:

MRS-Skala II:

somatovegetative Symptome:

1. Hitzewallungen
2. Herzbeschwerden
3. Schlafstörungen
4. Gelenk- und Muskelbeschwerden

psychologische Symptome:

5. depressive Verstimmung,
6. Reizbarkeit
7. Ängstlichkeit
8. körperliche und geistige Erschöpfung

urogenitale Symptome:

9. Sexualprobleme
10. Harnwegsbeschwerden
11. Trockenheit der Scheide

Unter dem Begriff somatovegetative Symptome sind die Beschwerdebilder Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen und Gelenk- und Muskelbeschwerden zusammengefasst. Bei Herzbeschwerden wurde nach im Befindlichkeitsbogen nach den Symptomen Herzrasen, Herzklopfen, Herzstolpern und Beklemmungsgefühlen gefragt. Schlafstörungen beinhalten Ein- und Durchschlafstörungen.
Der Überbegriff psychologische Symptome fasst die Beschwerdebilder depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Erschöpfung zusammen. Depressive Verstimmung beinhaltet die Symptome Mutlosigkeit, Antriebslosigkeit und Stimmungsschwankungen. Reizbarkeit kann sich auch äußern in Nervosität, innerer Anspannung und Aggressivität.
Trockenheit der Scheide mit damit verbundenen Beschwerden beim Geschlechtsverkehr oder Sexualprobleme mit Libidoverlust oder Orgasmusstörungen kennzeichnen den Überbegriff genitale Symptome. Harnwegsbeschwerden wie häufiger Harndrang und Inkontinenzbeschwerden werden zusammen mit Sexualproblemen und vaginaler Trockenheit als urogenitales Beschwerdebild bezeichnet.

Zur Feststellung der subjektiven Beschwerdeintensität können die Patienten auf einer 5er-Skala Punkte von 0 bis 4 vergeben, d.h. die Vergabe von 0 Punkten entspricht einem kompletten Fehlen des abgefragten Symptoms, 4 Punkte bedeutet das Maximum an Beschwerden und entspricht einer sehr starken Intensität des abgefragten Symptoms. Insgesamt können bei 11 Fragen also maximal 44 Punkte erzielt werden.

Dieser Dokumentationsbogen wurde in meiner Arbeit verwendet und ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Der Bogen wurde im direkten Arzt-Patienten-Gespräch durch mich persönlich ausgefüllt. Jeder Beschwerdebogen wurde mit Namen und Datum der Untersuchung sowie für die spätere Anonymisierung mit einer fortlaufenden Nummer versehen.

Tabelle 5 Der Menopause-Rating-Scale Fragebogen (mod. nach Hauser, et al., 1999)

Dokumentationsbogen klimakterischer Beschwerden
Datum:
Patient:

Menopause Rating-Skala
Welche der folgenden Beschwerden haben Sie derzeit?
Bitte kreuzen Sie für alle nachfolgenden Symptome den passenden Schweregrad an. Treffen Symptome auf Sie nicht zu, markieren Sie bitte „keine".

	Beschwerden	**Keine**	**Leicht**	**Mittel**	**Stark**	**Sehr stark**
	Punktwert	0	1	2	3	4
1	Hitzewallungen					
2	Herzbeschwerden (Herzrasen, Herzstolpern, Herzklopfen, Beklemmungen)					
3	Schlafstörungen (Ein-und Durchschlafstörungen)					
4	Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)					
5	Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)					
6	Ängstlichkeit					
7	Körperliche und geistige Erschöpfung					
8	Sexualprobleme (Veränderungen des sex. Verlangens, Betätigung und Befriedigung)					
9	Harnwegsbeschwerden (häufiger oder unwillkürlicher Harnabgang)					
10	Trockenheit der Scheide (Trockenheit, Brennen, Beschwerden beim Sex)					
11	Gelenk- und Muskelbeschwerden					

3.5 Statistische Verfahren

Sämtliche erhobenen Daten wurden anonymisiert und nach Plausibilitätskontrolle in eine Datenbank eingegeben. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. nat. Christine Gall aus dem IMBE/Lehrstuhl für Medizininformatik, Biometrie & Epidemiologie der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg. Die Auswertung wurde durchgeführt mit SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC).

In meinem Patientenkollektiv lag bei 3 Frauen noch keine sichere Menopause vor, da seit dem Zeitpunkt der letzten Periode noch nicht mehr als 12 Monate vergangen sind und dies aber definitionsgemäß bei sicher postmenopausalem Zustand vorliegen muss. Außerdem besteht bei insgesamt 6 Patientinnen ein Zustand nach Hysterektomie. In diesem Fall kann ebenso keine eindeutige Aussage zum Postmenopausenstatus getroffen werden. Damit zum Vergleich mit einer Placebogruppe, in der alle Frauen nicht hysterektomiert und sicher postmenopausal waren, absolut identische Voraussetzungen vorliegen, erfolgte daraufhin eine Unterteilung der Daten in 3 Analysesets.

Zur statistischen Analyse wurden folgende Analysesets erstellt:

- Analyseset 1, alle peri- und postmenopausalen Patientinnen, n=28
- Analyseset 2, alle peri- und postmenopausalen Patientinnen ohne Hysterektomie, n= 22
- Analyseset 3, alle sicher postmenopausalen Patientinnen ohne Hysterektomie, n=13

Die 11 Einzelsymptome wurden in 3 Beschwerdekomplexe zusammengefasst:

- somatovegetative
- psychologische und
- urogenitale Symptome.

Zu den Analysesets wurden jeweils dieselben statistischen Berechnungen durchgeführt. Es erfolgte die deskriptive Beschreibung der stetigen Daten wie Alter, Blutdruck, BMI, Menopausenalter, Alter zu Symptombeginn, wobei dabei der Fokus auf Mittelwert und Standardabweichung lag. Die longitudinalen (ordinalen) Daten aus dem MRS-Bogen wurden zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nach Median, Standardabweichung und Mittelwert untersucht, wobei noch Quartile zur Erstellung von Boxplots angefertigt wurden.

Die Differenzen der Einzelsymptome zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten innerhalb der JuicePLUS+®-Gruppe (sog. Intergroup-Differenzen) wurden mit dem

Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest für verbundene Stichproben aufgezeigt.

Der Vergleich der Einzelsymptome zwischen den Ergebnissen aus meiner Messreihe und den Ergebnissen aus der HT- Gruppe und der Placebogruppe von Carmignani wurde für Analyseset 3 anhand von Konfidenzintervallen untersucht.
Das Signifikanzniveau wurde auf p=0,05 festgelegt. Rundungen erfolgten auf eine Dezimalstelle hinter dem Komma, nur bei den p-Werten auf 3 Stellen hinter dem Komma.

Zur Interpretation meiner Ergebnisse wurde in der Literatur eine passende Vergleichsstudie mit einer Placebogruppe gesucht. Fündig wurde ich in einer doppelblinden, randomisierten, prospektiven Studie von Lucio Carmignani et al (Carmignani, et al., 2010). Dieser untersuchte den Effekt einer Nahrungsergänzung mit Sojaisoflavonen auf Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu einer kombinierten Hormonersatztherapie mit Östradiol und Norethisteronacetat oder Placebo. Es lagen ähnliche Einschlusskriterien und Untersuchungscharakteristika wie in meiner Studie zugrunde. 60 postmenopausale Patientinnen zwischen 40 und 60 Jahren wurden in 3 Gruppen zu je 20 Personen unterteilt. Die Gruppen erhielten über 4 Monate entweder das Sofaisoflavon, die kombinierte HT mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat (Activelle®) oder das Placebopräparat. Zum Zeitpunkt 0 und nach 4 Monaten wurden die Patientinnen wie in meiner Studie zu ihren Beschwerden mittels MRS-Fragebogen interviewt sowie weitere Messungen durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wird die Studie von Carmignani et al aus praktischen Gründen nur als Studie von Carmignani beschrieben.

4 Ergebnisteil

Die Ergebnisse wurden anhand der 3 Analysesets separat statistisch ausgewertet. Zunächst wurde für jedes Analyseset eine Auswertung der allgemeinen Daten durchgeführt, die über die Anamnese und den Untersuchungsbogen abgefragt wurden. Dazu gehören Alter der Patientin zu Beginn der Studie, Alter bei Eintritt in die Menopause, Alter bei Symptombeginn bzw. wie lange die letzte Periode bzw. der Beginn der ersten Symptome zurücklagen, weiterhin der BMI und die Blutdruckwerte. Es folgen dann Auswertungen zum Gesamt-Menopausen-Score für die jeweiligen Analysesets. In Unterpunkten wurde in die bereits oben näher beschriebenen 3 Beschwerdekomplexe somato-vegetative, psychologische und urogenitale Symptome unterteilt und die MRS-Daten zu den 3 Untersuchungszeitpunkten verglichen. Ebenso wurden die MRS-Punktwerte der jeweiligen Einzelsymptome innerhalb der Beschwerdekomplexe statistisch erläutert. Auf die Ergebnisse zur Untersuchung der Wirksamkeit von JuicePLUS+® auf die vaginale Atrophie wird im Beschwerdekomplex urogenitale Symptome separat eingegangen.

In einem eigenen Unterkapitel wurden die Ergebnisse aus meiner Studie mit den Ergebnissen der Placebogruppe aus der Studie von Carmignani verglichen (Carmignani, et al., 2010). Es wird hier zum Vergleich ausschließlich das Analyseset 3 herangezogen, da in diesem Analyseset gleiche Einschlusskriterien wie bei Carmignani vorliegen. Es beinhaltet ausschließlich postmenopausale, nicht hysterektomierte Patientinnen, bei denen die letzte Periodenblutung mehr als 12 Monate zurücklag.

- Analyseset 1
- Analyseset 2
- Analyseset 3
- Vergleich mit Placebogruppe und HT-Gruppe aus der Studie von Carmignani anhand von Analyseset 3

4.1 Analyseset 1

Das Analyseset 1 beinhaltet alle Patientinnen, die von Februar 2014 bis Februar 2015 in meiner gynäkologischen Praxis in die Studie aufgenommen und ausgewertet wurden. Das Gesamtkollektiv n=28 fasst alle peri- und postmenopausalen Patientinnen zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 54,9 Jahre (STD 5,2). Das Menopausenalter lag bei durchschnittlich 48,8 +- 5,36 Jahren, wobei zu beachten gilt, dass 3 Patientinnen zu Beginn der Untersuchung noch perimenopausal waren, d.h. die Periode noch nicht mehr als 12 Monate zurücklag.
Die ersten klimakterischen Symptome begannen im Mittel 2,4 Jahre vor Beginn der Erhebung, wobei der Eintritt in die Menopause 6,8 Jahre zurücklag. Der BMI aller Patientinnen betrug durchschnittlich 25,2 kg/m^2. Die Blutdruckwerte lagen im Mittel bei 126,6/78,7 mmHg bei einer Standardabweichung von systolisch 16,6 und diastolisch 9,9 mmHg.

In der folgenden Tabelle sind die oben beschriebenen Charakteristika zusammengefasst.

Tabelle 6 Analyseset 1, Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	Mean	Std	Min	25%-Quantil	Median	75%-Quantil	Max
Alter	28	54.86	5.18	47.00	52.00	54.00	56.00	67.00
MP Alter	25	48.76	5.36	35.00	46.00	50.00	52.00	56.00
Zeit nach Beginn MP	25	6.76	7.73	0.00	1.00	4.00	11.00	27.00
Zeit nach Symptombeginn	28	2.43	4.52	0.00	0.00	0.00	2.00	15.00
BMI	28	25.19	5.37	18.10	21.20	23.55	27.00	41.70
RR systolisch	28	126.61	16.56	90.00	120.00	125.00	140.00	160.00
RR diastolisch	28	78.75	9.87	50.00	70.00	80.00	85.00	100.00

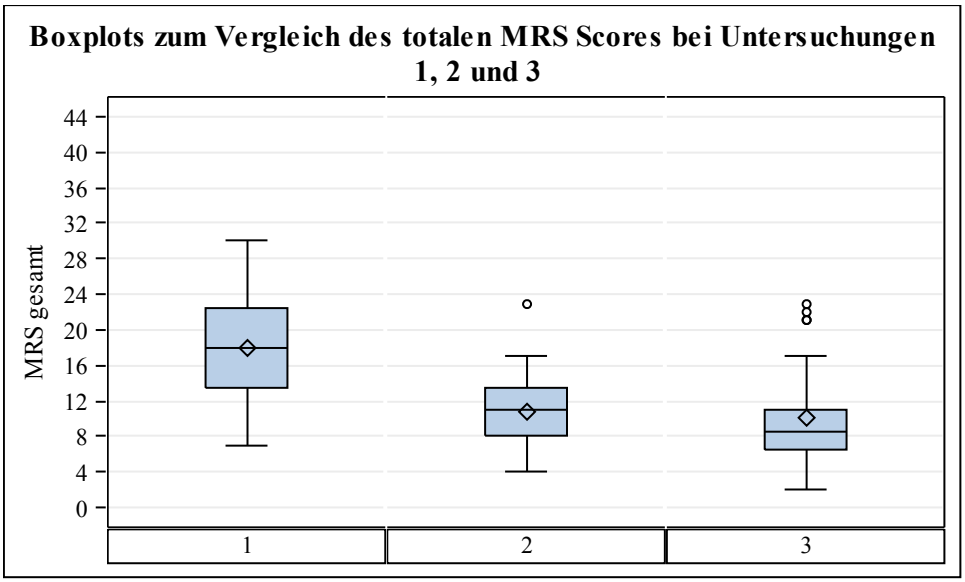
Addiert man die in der MRS-Selbstbeurteilungsskala angegebenen Punktwerte der einzelnen Beschwerden, so erhält man den Gesamtpunktwert der klimakterischen Beschwerden, den sogenannten Gesamt-MRS-Score. Der Gesamt-MRS-Score aller Patientinnen lag zu Beginn der Untersuchung bei 17,9 von 44 möglichen Punkten, mit einer Standardabweichung von 6,2, der Median beträgt 18 Punkte. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 wird ein mit 10,9 deutlich niedrigerer Gesamtscore erzielt, der sich zum Untersuchungszeitpunkt 3 mit 10,0 noch weiter reduziert. Insgesamt findet sich bei der Beurteilung des Gesamt-MRS-Scores eine signifikante Verbesserung über den Untersuchungszeitraum von 16 Wochen.

Tabelle 7 Analyseset 1, MRS Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	17.86	10.89	10.00
	Std	6.16	4.55	5.82
	Min	7.00	4.00	2.00
	25%-Quantil	13.50	8.00	6.50
	Median	18.00	11.00	8.50
	75%-Quantil	28.50	13.50	11.00
	Max	30.00	23.00	23.00

In der folgenden Tabelle sind die Boxplots zum Vergleich der Untergruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

Abbildung 1 Analyseset 1, Boxplots totaler MRS Score



Deutlich wird die Reduktion des MRS-Gesamtscores bei Betrachtung der Punktwertdifferenzen der Beschwerdekomplexe. Die psychologischen Beschwerden verbesserten sich um durchschnittlich 3,4 Punkte, was der größten Reduktion entspricht. Die somato-vegetativen Beschwerden sanken um 2,8 und die

urogynäkologischen Beschwerden um 1,7 Punkte. Insgesamt reduzierten sich die Beschwerden im Analyseset 1 um 7,9 Punkte.

Tabelle 8 Analyseset 1, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1)

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	28	-2.00	-3.43	3.04
Differenz somato-vegetative Beschwerden	28	-2.00	-2.75	3.19
Differenz urogynäkologische Beschwerden	28	-1.00	-1.68	2.42
Summe der Differenzen	28	-7.00	-7.86	5.45

In der folgenden Tabelle wird deutlich, dass die Reduzierung des MRS-Gesamtscores in den jeweiligen Beschwerdekomplexen statistisch signifikant ist, $p< 0,01$. Die relative Differenz der Punktwerte beträgt bei den psychologischen Symptomen 50%, bei den somato-vegetativen Symptomen 33% und bei den urogenitalen Symptomen 55%. Insgesamt verbesserte sich der Gesamt-MRS-Punktwert im Analyseset 1 um 42,3%.

Tabelle 9 Analyseset 1, Response

Menopause Rating Scale	**Baseline (Unt 1)**	**Unt 3**	**Absolute Differenz (Unt 3 – Baseline)**	**Vergleich der absoluten Werte bei Unt 3 gegenüber Baseline (Unt1)**	**Change (%) ≙ Relative Differenz (Unt 3 - Baseline)/Baseline**
	Median (mean, SD)	**Median (mean, SD)**	**Median (mean, SD)**	**p-Wert***	**Median (mean, SD)**
Psychologische Symptome	7 (7.6, 3.3)	3 (4.2, 3.4)	-2 (-3.4, 3.0)	< 0.01	-50.0 (-45.7, 31)
Somato-vegetative Symptome	6 (6.8, 3.1)	3.5 (4.1, 2.8)	-2 (-2.8, 3.2)	< 0.01	-33.3 (-23.9, 90.0)
Urogenitale Symptome	3 (3.4, 2.6)	1 (1.8, 2.0)	-1 (-1.7, 2.4)	< 0.01	-55.0 (-48.3, 41.5)
Total	18 (17.9, 6.2)	8.5 (10.0, 5.8)	-7 (-7.9, 5.5)	< 0.01	-42.3 (-42.4, 25.9)

* Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest für verbundene Stichproben

4.1.1 Somatovegetative Symptome

Betrachtet man die somato-vegetativen Symptome, findet sich zu Beginn der Untersuchung ein Gesamtpunktwert von 6,8, der Median liegt bei 6,0. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 reduzierte sich der durchschnittliche Punktwert auf 4,2 bzw. 4,1 zum Zeitpunkt 3. Es stellte sich eine deutliche Reduktion des Gesamtpunktwertes dar.

Tabelle 10 Analyseset 1, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	6.82	4.21	4.07
	Std	3.06	2.39	2.77
	Min	1.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	4.00	2.50	2.00
	Median	6.00	4.00	3.50
	75%-Quantil	9.00	6.00	5.50
	Max	13.00	9.00	12.00

Im Folgenden sind die Einzelsymptome tabellarisch aufgelistet. Es fällt bei Betrachtung der Untersuchungszeitpunkte 1 und 3 eine Reduktion des Summencores in allen Fällen auf. Allerdings kam es bei den Einzelsymptomen Herzbeschwerden und Gelenk- und Muskelbeschwerden nach Untersuchung 2 zu einem geringen Anstieg des Punktwertes, wobei der Wert noch deutlich unter dem Ausgangswert lag.

Tabelle 11 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.50	1.00
	Mean	2.14	1.50	1.18
	Std	1.38	1.23	1.28
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.50
	Mean	1.11	0.43	0.61
	Std	0.96	0.63	0.74
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.39	1.61	1.54
	Std	1.17	1.17	1.20
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.18	0.68	0.75
	Std	1.33	0.86	1.04

4.1.2 Psychologische Symptome

Auch im Beschwerdekomplex der psychologischen Symptome zeigt sich eine Reduktion des MRS-Punktwertes. Zu Beginn lag der durchschnittliche Punktwert bei 7,6, während er bis zum Untersuchungszeitpunkt 3 auf 4,2 sank. Der Median fiel von 7,0 auf 3,0. Die Reduktion fällt hier noch deutlicher auf als im Beschwerdekomplex der somato-vegetativen Symptome.

Tabelle 12 Analyseset 1, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	7.61	4.57	4.18
	Std	3.27	3.18	3.38
	Min	3.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	5.00	2.50	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	10.00	6.00	5.50
	Max	14.00	16.00	15.00

Unter den Einzelitems ragt die Verbesserung der Beschwerden vor allem bei den Symptomen Reizbarkeit und Erschöpfung hervor, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist. Bei den Symptomen depressive Verstimmung und Ängstlichkeit kam es nach Untersuchung 2 im Durchschnitt wieder zu einem geringen Anstieg des Punktwertes um jeweils 0,1 Punkte, nicht aber bei Betrachtung des Medians.

Tabelle 13 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.29	1.32	1.36
	Std	0.98	1.09	1.19
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.00	0.50
	Mean	2.18	1.07	0.86
	Std	0.98	0.98	1.11
Ängstlichkeit	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.11	0.75	0.86
	Std	1.26	1.11	1.35
Erschöpfung	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.04	1.43	1.11
	Std	1.10	1.17	1.07

4.1.3 Urogenitale Symptome

Im urogenitalen Beschwerdekomplex stellte sich ebenfalls eine Reduktion des Gesamtpunktwertes dar. Allerdings fällt dies weniger deutlich auf als bei den übrigen Beschwerdekomplexen, da die Patientinnen insgesamt geringere Beschwerden angaben und der Gesamtpunktwert zu Beginn der Untersuchung im Vergleich niedriger lag.

Tabelle 14 Analyseset 1, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	3.43	2.11	1.75
	Std	2.63	1.81	2.01
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	1.00	0.00	0.00
	Median	3.00	2.00	1.00
	75%-Quantil	5.50	3.00	2.00
	Max	9.00	6.00	8.00

Die größte Verbesserung erfolgte bei den Sexualproblemen, wo sich der Median des Punktwertes von 2,0 auf 0,5 deutlich reduzierte. Die vaginale Trockenheit scheint von allen Einzelsymptomen dabei das geringste Verbesserungspotential zu besitzen. Es zeigt sich nur eine minimale Verbesserung von durchschnittlich 0,8 auf 0,4 Punktwerten. Im Median spiegelt sich diese Verbesserung nicht wieder.

Tabelle 15 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Sexualprobleme	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	0.50	0.50
	Mean	1.79	1.11	1.00
	Std	1.37	1.31	1.28
Harnwegsbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.82	0.39	0.32
	Std	1.06	0.63	0.48
Trockenheit der Scheide	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	0.00	0.00	0.00
	Mean	0.82	0.61	0.43
	Std	1.12	0.83	0.92

Die vaginale Atrophie mit den Symptomen Trockenheit der Scheide und Dyspareunie nimmt bei den betroffenen Frauen einen großen Stellenwert ein. Zur Objektivierung der vaginalen Beschwerden erfolgte eine Messung der vaginalen Atrophie direkt über den Proliferationsgrad des Vaginalepithels mittels Abstrich. Die Proliferationsgrade wurden zur besseren Übersicht in 3 Kategorien eingeteilt.

- Kategorie 1: Proliferationsgrad 1-2, 2-1
- Kategorie 2: Proliferationsgrad 2 und 3
- Kategorie 3: Proliferationsgrad 3 und 3-4

In der folgenden Kreuztabelle wird die Häufigkeit der jeweiligen Kategorien zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 3 dargestellt. Auffällig sind dabei die Randhäufigkeiten: Bei Untersuchung 1 fielen 9 Patientinnen in Kategorie 1, 2 Patientinnen in Kategorie 2 und 17 in Kategorie 3. Relativ viele Patientinnen blieben über den Untersuchungszeitraum in ihrer Kategorie, 6 hatten bei Untersuchungszeitpunkt 1 und 3 Kategorie 1, 17 Patientinnen hatten beides Mal Kategorie 3.

Tabelle 16 Analyseset 1, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad

Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	6 21.43 66.67 85.71	3 10.71 33.33 100.00	0 0.00 0.00 0.00	9 32.14
2	1 3.57 50.00 14.29	0 0.00 0.00 0.00	1 3.57 50.00 5.56	2 7.14
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	17 60.71 100.00 94.44	17 60.71
Total	7 25.00	3 10.71	18 64.29	28 100.00

Der Test auf Symmetrie (Bowker`s Test of Symmetry) ergab mit p= 0,5724 einen hohen p-Wert. Der p-Wert besagt hier, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die

Teststatistik unter der Nullhypothese >S ist (Pr >S, wobei Pr = probability = Wahrscheinlichkeit).
In diesem Fall bedeutet der hohe p-Wert, dass unter Einnahme von JuicePLUS+® im Untersuchungszeitraum kein signifikanter Effekt auf die vaginale Atrophie erfolgte.

Tabelle 17 Analyseset 1, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie

Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	2.0000
DF	3
Pr > S	0.5724

4.2 Analyseset 2

Im Analyseset 2 sind alle Frauen ohne stattgehabte Hysterektomie enthalten. In diesem Fall kann eine genauere Angabe gemacht werden, ob die Patientin sicher postmenopausal ist bzw. wann die Postmenopause eingetreten ist. In dieser Gruppe befinden sich 22 Patientinnen, von denen sich allerdings 3 zum Untersuchungszeitpunkt noch in der Perimenopause befanden, d.h. die letzte Periodenblutung noch nicht mehr als 1 Jahr zurücklag. Auf die nicht hysterektomierten Patientinnen, die sicher postmenopausal sind, wird im Analyseset 3 genauer eingegangen.

Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 54,1 Jahre bei einer Standardabweichung von 4,4 Jahren. Das Menopausenalter lag bei 51 Jahren. Seit der letzten Periodenblutung sind im Mittel 3,8 Jahre vergangen, seit Beginn der ersten klimakterischen Symptome 1,9 Jahre. Der BMI in dieser Gruppe betrug durchschnittlich 24,3 kg/m^2. Die Blutdruckwerte lagen im Mittel bei 123,9/78,2 mmHg bei einer Standardabweichung von systolisch 16,7 und diastolisch 10,6 mmHg.

Tabelle 18 Analyseset 2, Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	**Mean**	**Std**	**Min**	**25%-Quantil**	**Median**	**75%-Quantil**	**Max**
Alter	22	54.09	4.43	47.00	52.00	54.00	55.00	67.00
MP Alter	19	51.00	2.96	45.00	49.00	51.00	53.00	56.00
Zeit nach Beginn MP	19	3.84	4.45	0.00	0.00	3.00	5.00	14.00
Zeit nach Symptombeginn	22	1.91	4.23	0.00	0.00	0.00	1.00	15.00
BMI	22	24.31	4.41	18.10	21.20	23.35	26.50	37.80
RR systolisch	22	123.86	16.69	90.00	110.00	120.00	130.00	160.00
RR diastolisch	22	78.18	10.64	50.00	70.00	80.00	85.00	100.00

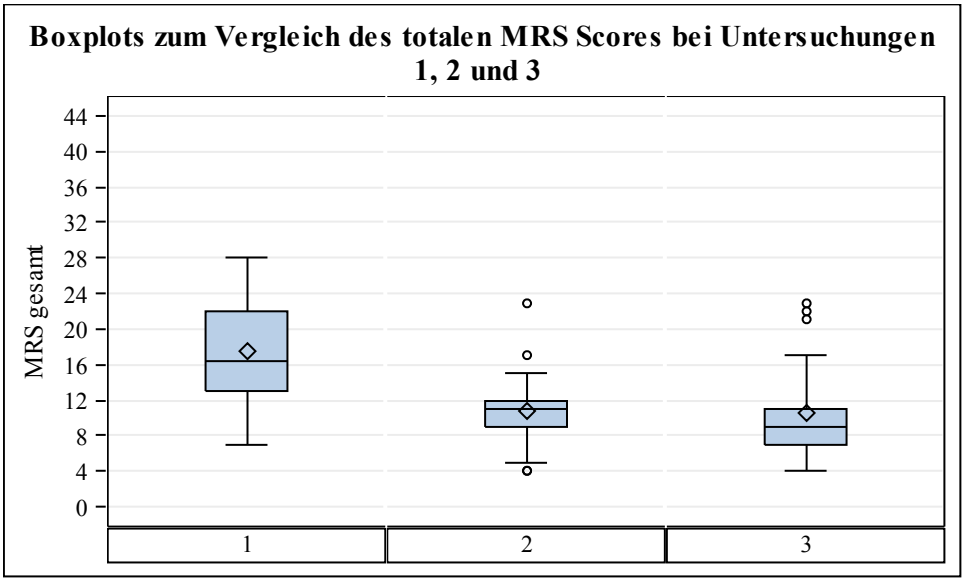
Zu Beginn der Untersuchung lag der Gesamt-MRS-Score aller Patientinnen bei 17,5 mit einer Standardabweichung von 6,1. Betrachtet man hingegen den Median, so zeigte dieser mit 16,5 eine Abweichung von 1,0 Punkten. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 wird ein durchschnittlicher Gesamtscore von 10,9 und zum letzten Untersuchungszeitpunkt von 10,5 erzielt. Insgesamt findet sich bei der Beurteilung des Gesamt-MRS-Scores eine Verbesserung über den Untersuchungszeitraum von 16 Wochen, die sich im Wesentlichen nicht von der Verbesserung des Gesamtpunktwertes bei Analyseset 1 unterscheidet.

Tabelle 19 Analyseset 2, MRS Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	17.45	10.86	10.50
	Std	6.09	4.41	5.56
	Min	7.00	4.00	4.00
	25%-Quantil	13.00	9.00	7.00
	Median	16.50	11.00	9.00
	75%-Quantil	28.00	12.00	11.00
	Max	28.00	23.00	23.00

In der folgenden Tabelle sind die Boxplots zum Vergleich der Untergruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

Abbildung 2 Analyseset 2, Boxplots totaler MRS Score



Die absolute Differenz des Gesamt MRS-Scores ist in der folgenden Tabelle verdeutlicht. Es kommt zur größten Reduktion im psychologischen Beschwerdekomplex, worauf unter 4.2.2 noch näher eingegangen wird. Die Reduktion des Gesamtscores beträgt durchschnittlich 7 Punkte, betrachtet man den Median beträgt die Reduktion 6,5 Punkte.

Tabelle 20 Analyseset 2, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1)

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	22	-2.00	-3.50	3.16
Differenz somato-vegetative Beschwerden	22	-2.00	-2.36	2.82
Differenz urogynäkologische Beschwerden	22	-1.00	-1.09	1.60
Summe der Differenzen	22	-6.50	-6.95	4.73

Die relative Differenz der Punktwerte beträgt beim psychologischen und urogenitalen Symptomkomplex 50%, bei den somato-vegetativen Symptomen 33%. Insgesamt verbesserte sich der Gesamt-MRS-Punktwert im Analyseset 1 um deutliche 40,8%.

Tabelle 21 Analyseset 2, Response

Menopause Rating Scale	**Baseline (Unt 1)**	**Unt 3**	**Absolute Differenz (Unt 3 – Baseline)**	**Change (%) ≙ Relative Differenz (Unt 3 - Baseline)/Baseline**
	Median (mean, SD)	**Median (mean, SD)**	**Median (mean, SD)**	**Median (mean, SD)**
Psychologische Symptome	7 (7.9, 3.4)	3 (4.4, 3.5)	-2 (-3.5, 3.2)	-50.0 (-45.4, 29.4)
Somato-vegetative Symptome	6 (6.5, 3.1)	4 (4.1, 2.1)	-2 (-2.4, 2.8)	-33.3 (-16.1, 97.9)
Urogenitale Symptome	2,5 (3.1, 2.3)	2 (2, 2.2)	-1 (-1.1, 1.6)	-50.0 (-42.4, 43.1)
Total	16.5 (17.5, 6.1)	9 (10.5, 5.6)	-6,5 (-7.9, 4.7)	-40.8 (-38.7, 23.7)

4.2.1 Somatovegetative Symptome

Im Beschwerdekomplex der somato-vegetativen Symptome lag zu Beginn der Untersuchung der Gesamtpunktwert bei 6,5, der Median war mit 6,0 sehr ähnlich. Der durchschnittliche Gesamt-Score reduzierte sich im Verlauf zum Untersuchungszeitpunkt 2 auf 3,8 Punkte. Zum Ende der Untersuchung stieg der Punktwert wieder auf 4,1 an, lag jedoch noch weit unter dem Ausganswert. Betrachtet man dagegen den Median, so bleibt es zum Ende der Untersuchung beim selben Wert wie zum Untersuchungszeitpunkt 2.

Tabelle 22 Analyseset 2, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	6.50	3.82	4.14
	Std	3.11	2.08	2.14
	Min	1.00	0.00	1.00
	25%-Quantil	4.00	2.00	3.00
	Median	6.00	4.00	4.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	13.00	7.00	9.00

Im der folgenden Tabelle 23 sind die Einzelsymptome tabellarisch aufgelistet. Dabei fällt auf, dass sich wie bei Analyseset 1 die durchschnittlichen Punktwerte der Symptome Herzbeschwerden und Gelenk- und Muskelbeschwerden nach einer Verbesserung zum Untersuchungszeitpunkt 2 am Ende der Studie wieder verschlechterten, dabei aber noch deutlich unter dem Ausgangswert lagen. In beiden Fällen wirkte sich dies auch auf den Median aus. In diesen Einzelsymptomen findet sich also die Ursache für den leichten Anstieg des Gesamt-Scores nach Untersuchung 2.

Tabelle 23 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.00	1.50	1.00
	Mean	1.95	1.41	1.27
	Std	1.29	1.10	1.28
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	1.00
	Mean	1.05	0.36	0.59
	Std	1.00	0.58	0.59
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.50	2.00	1.00
	Mean	2.41	1.45	1.45
	Std	1.22	1.01	1.06
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.50
	Mean	1.09	0.59	0.82
	Std	1.23	0.73	1.01

4.2.2 Psychologische Symptome

Beim psychologischen Beschwerdekomplex zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion des Gesamt-Scores von anfangs 7,9 auf zwischenzeitlich 4,7 und zuletzt zum Untersuchungszeitpunkt 3 4,4 Punkten. Dies bedeutet eine weitgehend deutlichere Verbesserung der Punktwerte als im somato-vegetativen Beschwerdekomplex und entspricht im Wesentlichen den Werten und dem Trend von Analyseset 1.

Tabelle 24 Analyseset 2, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	7.86	4.68	4.36
	Std	3.41	3.24	3.47
	Min	3.00	0.00	1.00
	25%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	11.00	6.00	6.00
	Max	14.00	16.00	15.00

Im Gegensatz zu Analyseset 1 fällt hier die Verbesserung der Beschwerden besonders bei den depressiven Verstimmungen zwischen Untersuchung 1 und 2 auf. Die Symptome Reizbarkeit und Erschöpfung hingegen zeigten in ihrer Verbesserung keine wesentlichen Unterschiede. Beim Einzelitem Ängstlichkeit kam es nach einer zunächst deutlichen Verbesserung des Punktwertes im weiteren Verlauf zu einem geringgradigen Anstieg zwischen Untersuchung 2 und 3, wobei der Endwert noch deutlich unter dem Anfangsscore lag. Dieser Effekt liegt aber bei Betrachtung des Medians nicht vor.

Tabelle 25 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.50	1.00	1.00
	Mean	2.36	1.32	1.27
	Std	0.85	0.95	1.08
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.27	1.18	0.91
	Std	0.98	1.01	1.15
Ängstlichkeit	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.23	0.82	0.95
	Std	1.34	1.18	1.40
Erschöpfung	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.00	1.36	1.23
	Std	1.07	1.14	1.11

4.2.3 Urogenitale Symptome

Auch im Beschwerdekomplex der urogenitalen Symptome stellt sich insgesamt eine Reduktion des Gesamtpunktwertes dar. Zu Beginn lag der Gesamt-Score mit durchschnittlich 3,1 Punkten geringfügig niedriger als im Analyseset 1. Im weiteren Verlauf reduzierte sich der Wert über 2,4 auf 2,0 Punkte zum Untersuchungszeitpunkt 2. Der Median verringerte sich von 2,5 auf 2,0 Punkte.

Tabelle 26 Analyseset 2, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	3.09	2.36	2.00
	Std	2.31	1.92	2.18
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	1.00	0.00	0.00
	Median	2.50	2.50	2.00
	75%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Max	7.00	6.00	8.00

Insgesamt fallen die Verbesserungen der einzelnen Beschwerden im Vergleich zum somato-vegetativen und psychologischen Beschwerdekomplex deutlich geringfügiger aus. Das größte Verbesserungspotential scheint von allen urogenitalen Einzelsymptomen bei den Sexualbeschwerden zu liegen. Es zeigte sich eine Verbesserung von durchschnittlich 1,8 auf 1,1 Punkte, der Median fiel von 2,0 auf 1,0 Punkte. Demgegenüber verbesserten sich Harnwegsbeschwerden weniger stark, und die vaginale Trockenheit nach Befragung der Patientinnen kaum.

Tabelle 27 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Sexualprobleme	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	1.77	1.27	1.14
	Std	1.38	1.39	1.28
Harnwegsbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.64	0.45	0.36
	Std	0.73	0.67	0.49
Trockenheit der Scheide	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	0.00	0.00	0.00
	Mean	0.68	0.64	0.50
	Std	0.99	0.85	1.01

Auch im Analyseset 2 wurde die vaginale Atrophie durch Messung des Proliferationsgrades des Vaginalepithels objektiv analysiert. Im Vergleich zu Analyseset 1 zeigte sich ein geringfügig größerer Effekt durch die Einnahme von JuicePLUS+®. Betrachtet man wieder die Randhäufigkeiten, so fällt auf, dass zum Untersuchungszeitpunkt 1 7 Patientinnen in Kategorie 1, 1 Patientin in Kategorie 2 und 14 Patientinnen in Kategorie 3 fielen. Viele Frauen blieben auch im Analyseset 2 in ihrer jeweiligen Kategorie (5 in Kategorie 1 und 14 in Kategorie 3), d.h. der Proliferationsgrad änderte sich im Verlauf unter JuicePLUS+® nicht.

Tabelle 28 Analyseset 2, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad

Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	5 22.73 71.43 100.00	2 9.09 28.57 100.00	0 0.00 0.00 0.00	7 31.82
2	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	1 4.55 100.00 6.67	1 4.55
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	14 63.64 100.00 93.33	14 63.64
Total	5 22.73	2 9.09	15 68.18	22 100.00

Bei Betrachtung des Test auf Symmetrie fällt auch hier wieder ein hoher p-Wert mit 0,3916 auf, was erneut nicht für eine signifikante Wirkung von JuicePLUS+® auf die vaginale Atrophie spricht.

Tabelle 29 Analyseset 2, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie

Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	3.0000
DF	3
Pr > S	0.3916

4.3 Analyseset 3

Das Analyseset 3 beinhaltet alle postmenopausalen Frauen ohne Hysterektomie. Die Fallzahl reduziert sich nun noch einmal um die Frauen, bei denen noch keine Menopause eingetreten ist bzw. die Menopause noch nicht mehr als 12 Monate zurückliegt sowie um alle hysterektomierten Frauen, bei denen retrospektiv keine Aussage über das natürliche Einsetzen der Menopause getroffen werden kann. In diese Gruppe befinden sich 13 Patientinnen.

Das Durchschnittsalter betrug 55,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 4,9 Jahren. Das Menopausenalter lag bei 49,9 Jahren. Die letzte Periodenblutung lag im Mittel 5,6 Jahre zurück, der Beginn der ersten klimakterischen Symptome 3,1 Jahre. Der BMI in dieser Gruppe betrug durchschnittlich 24,4 kg/m^2. Die Blutdruckwerte lagen im Mittel bei 124,6/77,3 mmHg bei einer Standardabweichung von systolisch 17,5 und diastolisch 10,9 mmHg. BMI und Blutdruckwerte unterschieden sich damit kaum von den Werte der Analysesets 2 und 3.

Tabelle 30 Analyseset 3, Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	Mean	Std	Min	25%-Quantil	Median	75%-Quantil	Max
Alter	13	55.54	4.89	49.00	54.00	55.00	56.00	67.00
MP Alter	13	49.92	2.84	45.00	49.00	50.00	51.00	55.00
Zeit nach Beginn MP	13	5.62	4.35	1.00	3.00	5.00	6.00	14.00
Zeit nach Symptombeginn	13	3.08	5.24	0.00	0.00	0.00	2.00	15.00
BMI	13	24.38	5.41	18.10	21.20	28.20	26.60	37.80
RR systolisch	13	124.62	17.50	90.00	120.00	120.00	130.00	160.00
RR diastolisch	13	77.31	10.92	50.00	70.00	80.00	80.00	90.00

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 lag der Gesamt-MRS-Score aller Patientinnen bei 17,5 mit einer Standardabweichung von 5,4. Der Median lag bei 18,0 Punkten. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 kam es zu einer durchschnittlichen Reduzierung des Gesamtpunktwertes auf 11,3 und zum Ende der Untersuchung zu einer weiteren Reduzierung auf 10,2.

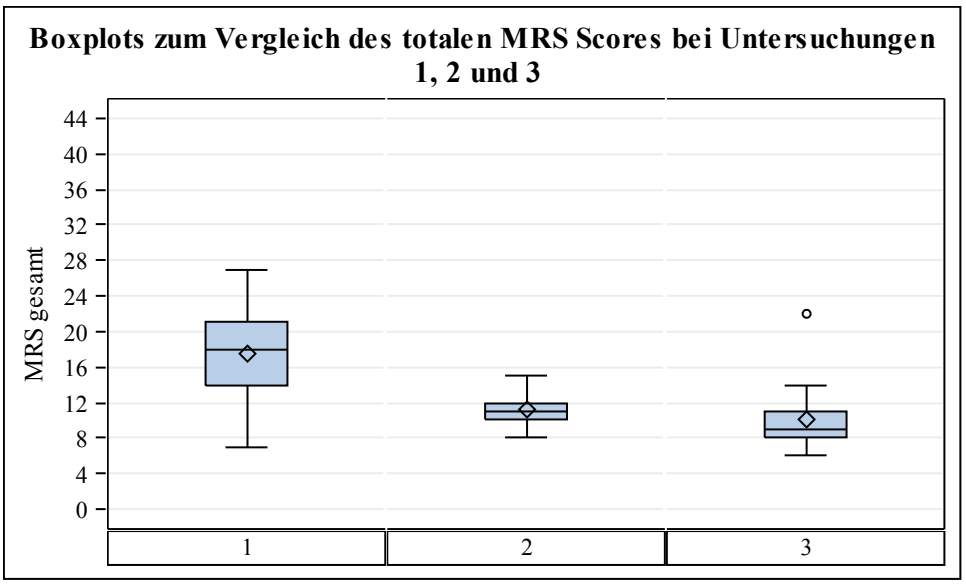
Zusammengefasst findet sich bei der Beurteilung des Gesamt-MRS-Scores eine deutliche Verbesserung des Gesamtpunktwertes, die sich nur unwesentlich von der Verbesserung des Gesamt-Scores bei Analyseset 1 und 2 unterscheidet.

Tabelle 31 Analyseset 3, MRS Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	2	3
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	17.54	11.31	10.15
	Std	5.39	2.18	4.14
	Min	7.00	8.00	6.00
	25%-Quantil	14.00	10.00	8.00
	Median	18.00	11.00	9.00
	75%-Quantil	21.00	12.00	11.00
	Max	27.00	15.00	28.00

In der folgenden Tabelle sind die Boxplots zum Vergleich der Untergruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

Abbildung 3 Analyseset 3, Boxplots totaler MRS Score



Deutlich erkennbar wird die Reduzierung des Gesamtscores bei Betrachtung der absoluten Differenzen. Die stärkste Reduktion des Punktwertes zeigte sich wie in Analyseset 1 und 2 bei den psychologischen Beschwerden, nämlich um durchschnittlich 3,3 Punkte. Die Summe der Differenzen ergibt eine Reduktion des Gesamtpunktwertes um durchschnittlich 7,4 Punkte.

Tabelle 32 Analyseset 3, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1)

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	13	-2.00	-3.31	2.87
Differenz somato-vegetative Beschwerden	13	-2.00	-2.46	3.33
Differenz urogynäkologische Beschwerden	13	-1.00	-1.62	1.71
Summe der Differenzen	13	-7.00	-7.38	4.65

Die Abnahme des Gesamtscores wird in der folgenden Tabelle nochmals deutlich. Die relative Differenz (Untersuchungszeitpunt 3 minus Untersuchungszeitpunkt 1) beträgt im psychologischen und urogenitalen Symptomkomplex jeweils 50%, im somato-vegetativen Symptomkomplex 25%. Insgesamt verbesserte sich der Gesamt-MRS-Punktwert im Analyseset 3 um 40,0%.

Tabelle 33 Analyseset 3, Response

Menopause Rating Scale	**Baseline**	**Unt 3**	**Absolute Differenz (Unt 3 – Baseline)**	**Change (%) Relative Differenz (Unt 3 – Baseline)/Baseline**
	Median (Mean, SD)	**Median (Mean, SD)**	**Median (Mean, SD)**	**Median (Mean, SD)**
Psychologische Symptome	7 (7.0, 2.8)	3 (3.7, 2.4)	-2 (-3.3, 2.9)	-50.0 (-45.9, 30.8)
Somato-vegetative Symptome	6 (6.9, 3.5)	4 (4.5, 1.9)	-2 (-2.5, 3.3)	-25.0 (-2.55, 123)
Urogenitale Symptome	4 (3.6, 2.3)	2 (2.0, 1.6)	-1 (-1.6, 1.7)	-50.0 (-39.4, 34.8)
Gesamt MRS	18 (17.5, 5.4)	9 (10.2, 5.4)	-7 (-7.4, 4.7)	-40.0 (-39.3, 28.3)

4.3.1 Somatovegetative Symptome

Im Komplex der somato-vegetativen Symptome fand sich zu Beginn der Untersuchung ein Gesamtpunktwert von 6,9, der Median lag bei 6,0. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 reduzierte sich der durchschnittliche Punktwert auf 3,7 bzw. 4,5 zum Zeitpunkt 3. Es stellt sich insgesamt eine Reduktion des Gesamtpunktwertes dar, allerdings mit einer Erhöhung im Vergleich Untersuchungszeitpunkt 2 und 3. Der Punktwert für Gelenk- und Muskelbeschwerden befand sich dabei sogar bei Untersuchungszeitpunkt 3 über dem Punktwert zu Beginn der Studie. Im Median spiegelt sich dies jedoch nicht wieder, dieser blieb bei Untersuchung 2 und 3 mit 4,0 gleich.

Tabelle 34 Analyseset 3, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	6.92	3.77	4.46
	Std	3.48	2.20	1.90
	Min	1.00	0.00	2.00
	25%-Quantil	4.00	3.00	3.00
	Median	6.00	4.00	4.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	13.00	7.00	9.00

Betrachtet man nun die Einzelitems, dann fällt auf, dass es nach einer Reduzierung des durchschnittlichen Punktwertes der Symptome Schlafstörungen und Gelenk- und Muskelbeschwerden zwischen Untersuchung 1 und 2, am Ende der Untersuchung wieder zu einem geringen Anstieg kam. In beiden Fällen wirkte sich dies jedoch nicht in einer Verschlechterung des Medians aus.

Tabelle 35 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.00	1.31	1.31
	Std	1.53	1.11	1.11
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.31	0.46	0.46
	Std	1.11	0.66	0.52
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	3.00	2.00	1.00
	Mean	2.46	1.38	1.46
	Std	1.33	0.96	0.97
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	1.00	1.00
	Mean	1.15	0.62	1.23
	Std	1.07	0.65	1.09

4.3.2 Psychologische Symptome

Auch im psychologischen Beschwerdekomplex zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion des Gesamt-Scores von 7,0 auf 4,2 zum Untersuchungszeitpunkt 2 und zuletzt 3,7 Punkten. Der Median fiel von 7,0 über 4,0 auf 3,0 Punkte.
Bei höherem Ausgangspunktwert im Vergleich zum somato-vegetativen Beschwerdekomplex kam es zu einer deutlichen Verringerung des Summencores, die dem Trend bei Analyseset 1 und 2 entspricht.

Tabelle 36 Analyseset 3, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	7.00	4.15	3.69
	Std	2.77	1.46	2.43
	Min	3.00	2.00	1.00
	25%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	12.00	7.00	9.00

Wie in Tabelle 37 ersichtlich ist, fällt bei den Einzelsymptomen eine Verbesserung der Beschwerden vor allem bei dem Symptom Reizbarkeit auf. Hierbei kam es zu einer Reduktion des Punktwertes von 1,9 zu Beginn auf 0,5 Punkte zum Untersuchungszeitpunkt 3. Das Einzelitem Ängstlichkeit zeigte eine Verbesserung des Punktwertes zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2, wohingegen es zum Ende keine Verbesserung mehr gab, sondern sogar wieder eine leichtes Ansteigen des Punktwertes.

Tabelle 37 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.15	1.15	0.92
	Std	0.80	0.80	0.86
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	0.00
	Mean	1.92	0.85	0.54
	Std	0.86	0.69	0.88
Ängstlichkeit	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.92	0.54	0.77
	Std	0.95	0.88	1.17
Erschöpfung	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.00	1.62	1.46
	Std	1.15	0.87	1.13

4.3.3 Urogenitale Symptome

Der Gesamtpunktwert im Komplex urogenitale Symptome betrug zu Beginn der Untersuchung durchschnittlich 3,6. Der Median betrug anfangs 4,0. Es kam zu einer Reduktion über 3,4 Punkte auf 2,0 Punkte zum Untersuchungszeitpunkt 3, was exakt dem Median entsprach.

Tabelle 38 Analyseset 3, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	2	3
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	3.62	3.38	2.00
	Std	2.29	1.66	1.58
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	2.00	3.00	1.00
	Median	4.00	3.00	2.00
	75%-Quantil	5.00	4.00	2.00
	Max	7.00	6.00	6.00

Auch im Analyseset 3 wird klar, dass die Verbesserungen im Gesamtpunktwert und in den urogenitalen Einzelsymptomen deutlich geringer ausfielen als im Vergleich zum somato-vegetativen und psychologischen Beschwerdekomplex.
Am ehesten wird eine Verbesserung deutlich bei den Sexualbeschwerden. Es zeigte sich hier eine Verbesserung von durchschnittlich anfangs 2,2 auf 1,3 Punkte zum Untersuchungszeitpunkt 3. Auch bei den Harnwegsbeschwerden kam es zu einer Verbesserung von 0,7 auf 0,4 Punkte. Beim Einzelsymptom Trockenheit der Scheide kam es bei niedrigem Ausgangspunktwert nach einer kurzfristigen Verschlechterung der Beschwerden insgesamt zu einer nur leichten Verbesserung.

Tabelle 39 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
Sexualprobleme	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.15	1.85	1.31
	Std	1.46	1.46	1.25
Harnwegsbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	1.00	0.00
	Mean	0.69	0.62	0.38
	Std	0.48	0.65	0.51
Trockenheit der Scheide	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	0.00	1.00	0.00
	Mean	0.77	0.92	0.31
	Std	1.09	0.95	0.63

Wie in Analyseset 1 und 2 erfolgte auch im Analyseset 3 nicht nur die Befragung der Patientinnen zu der subjektiven Veränderung der Beschwerden, sondern auch eine objektive Untersuchung zur vaginalen Atrophie. Die geringfügigen Veränderungen des Proliferationsgrades des Vaginalepithels unter Einnahme von JuicePLUS+® werden in folgender Kreuztabelle deutlich.

Sieht man sich wieder die Randhäufigkeiten genauer an, so fällt auf, dass zum Untersuchungszeitpunkt 1 wieder 7 Patientinnen in Kategorie 1 fielen, keine Patientin in Kategorie 2 und 6 Patientinnen in Kategorie 3 fielen. Im Analyseset 3 blieben 5 Frauen den gesamten Untersuchungszeitraum in Kategorie 1 mit einer klinischen vaginalen Atrophie. Bei diesen Frauen änderte sich der Proliferationsgrad im Verlauf unter JuicePLUS+® nicht.

Tabelle 40 Analyseset 3, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad

Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	5 38.46 71.43 100.00	2 15.38 28.57 100.00	0 0.00 0.00 0.00	7 53.85
2	0 0.00 . 0.00	0 0.00 . 0.00	0 0.00 . 0.00	0 0.00
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	6 46.15 100.00 100.00	6 46.15
Total	5 38.46	2 15.38	6 46.15	13 100.00

Ein hoher p-Wert von 0,5724 weist auch im Analyseset 3 darauf hin, dass unter Einnahme von JuicePLUS+® im Zeitraum von 4 Monaten kein signifikanter Effekt auf den Proliferationsgrad des Vaginalepithels erfolgte.

Tabelle 41 Analyseset 3, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie

Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	2.0000
DF	3
Pr > S	0.5724

4.4 Vergleich mit Placebogruppe und HT-Gruppe aus der Studie von Carmignani anhand von Analyseset 3

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus meiner Studie mit den Ergebnissen der Placebogruppe aus der Studie von Carmignani verglichen. Wie bereits im Vorfeld erläutert, lagen bei Carmignani sehr enge Einschlusskriterien vor. Alle Patientinnen waren bei Carmignani postmenopausal und nicht hysterektomiert. Um im Vorfeld möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen, wurden aus dem Gesamtkollektiv meiner Studie die zutreffenden Patientinnen herausselektiert. Es verblieben noch 13 Patientinnen, die 20 Patientinnen aus Carmignanis Placebogruppe gegenübergestellt wurden.

Zunächst erfolgte die Gegenüberstellung der Punktwerte des Gesamt-MRS und der einzelnen Beschwerdekomplexe mit der Placebogruppe. Betrachtet man die Ausgangswerte zum Untersuchungszeitpunkt 1/Baseline, dann fällt vor allem bei den somato-vegetativen Symptomen ein deutlicher Unterschied im Ausgangswert auf mit um 2 Punkte höherem Wert bei Carmignani. Der Gesamt-Punktwert unterscheidet sich sogar um 3,2 Punkte (17,5 zu 20,7).
Dieser Unterschied wird besonders deutlich beim Betrachten der p-Werte, der beim somato-vegetativem Symptomkomplex 0,046 und beim Gesamt-MRS 0,086 beträgt. Je kleiner der P-Wert ist, desto größer ist der Unterschied zwischen den Ausgangswerten.

Tabelle 42 Analyseset 3, Vergleich der Baselinewerte

Menopause Rating Scale	**Baseline Analyseset 3 Siebler menopausal ohne HE**	**Baseline Carmignani et al Placebogruppe**	**Vergleich Baseline Carmignani et al Placebogruppe mit Siebler**	**Baseline Carmignani et al HT-Gruppe**	**Vergleich Baseline Carmignani et al HT-Gruppe mit Siebler**
	Mean, SD	**Mean, SD**	**p-Wert***	**Mean, SD**	**p-Wert***
Psychologische Symptome	7.0, 2.8	7.3, 4.4	0.406	9.9, 3.8	0.009
Somato-vegetative Symptome	6.9, 3.5	8.9, 2.3	0.046	9.7, 2.4	0.009
Urogenitale Symptome	3.6, 2.3	4.6, 2.8	0.137	5.4, 2.1	0.016
Gesamt MRS	17.5, 5.4	20.7, 7.6	0.086	24.9, 6.2	0.001

- Vergleich der absoluten Baselinewerte anhand Mean und SD mit t-Test für unverbundene Stichproben

Bei relativ unterschiedlichen Ausgangswerten macht es zur Bewertung der Konsistenz mehr Sinn, anhand der Differenz der Mittelwerte die absoluten Differenzen der Analysegruppen und ebenso die relativen Differenzen zu vergleichen.
Da aus den Daten von Carmignani keine Standardabweichung zu absoluten und relativen Differenzen vorliegen, wurde das Konfidenzintervall zu den Mittelwerten für das Analyseset 3 angegeben und geprüft, ob die Differenz der Mittelwerte aus Carmignani darin enthalten sind. Aus der folgenden Tabelle geht hervor, dass die Differenzen der Mittelwerte aus der Placebogruppe für alle Symptomkomplexe und für den Gesamt-MRS in den 95%-Konfidenzintervallen des Analyseset 3 enthalten sind. Daraus kann man schließen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Analysegruppen besteht.

Ein Vergleich mit der Hormontherapie-Gruppe von Carmignani zeigt auf, dass die Differenzen der Mittelwerte der Hormontherapie-Gruppe für psychologische und urogenitale Symptome innerhalb der Konfidenzintervalle von Analyseset 3 liegen. Es kann hier im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Analysegruppen nachgewiesen werden.
Betrachtet man hingegen die somato-vegetativen Symptome und den Gesamtpunktwert, so kann man erkennen, dass die Differenzen der Mittelwerte der Hormontherapie-Gruppe unterhalb der Konfidenzintervalle des Analyseset 3 liegen. Dies deutet eine Tendenz an, dass die Wirksamkeit der Hormontherapie in diesem Bereich besser ist (Carmignani, et al., 2010).

Tabelle 43 Analyseset 3, Vergleich Siebler mit Analyseset Carmignani Placebo und HT

Menopause Rating Scale	**Analyseset 3 Siebler**	**Analyseset Carmignani et al Placebo**	**Analyseset Carmignani et al HT-Gruppe**
	Differenz der Mittelwerte, 95% CI	**Differenz der Mittelwerte**	**Differenz der Mittelwerte**
Psychologische Symptome	-3.31, [-4.87; -1.75]	-2.5	-3.4
Somato-vegetative Symptome	-2.46, [-4.27; -0.65]	-2.9	-5.3
Urogenitale Symptome	-1.62, [-2.55; -0.69]	-0.7	-2.4
Gesamt MRS	-7.38, [-9.91; -4.85]	-6	-11.1

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Effekte einer Substitution mit pflanzlichen Substanzen zur Anwendung bei klimakterischen Beschwerden zu untersuchen. Hierfür nahmen über einen Beobachtungszeitraum von vier Monaten 28 Patientinnen das Nahrungsmittelkonzentrat JuicePLUS+® ein. Zur Erfassung der Stärke der klimakterischen Beschwerden wurden sie anhand des MRS-Bogens befragt sowie allgemein und gynäkologisch untersucht. Dabei kam es zu signifikanten Veränderungen.

JuicePLUS+® verbesserte über den Untersuchungszeitraum von 16 Wochen psychologische, urogenitale und somato-vegetative Symptome mit unterschiedlicher Intensität. In allen 3 Analysesets kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtpunktwertes. Der höchste Ausgangswert mit 30 Gesamtpunkten wurde dabei im Analyseset 1 gemessen, welches alle 28 Patientinnen beinhaltet. Im Median unterschied sich der Gesamt-MRS in den jeweiligen Analysesets kaum. Betrachtet man nur das Analyseset 3 mit allen sicher postmenopausalen Patientinnen, so lag der Median des Gesamtscores nur minimal unterhalb der Werte aus der Placebogruppe von Carmignani (Carmignani, et al., 2010). Das mittlere Menopausenalter lag bei Analyseset 1 und 3 bei 48,8 bzw. 49,9 Jahren, in Analyseset 2 bei 51 Jahren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus zahlreichen Untersuchungen zum Menopausenalter (Gold, et al., 2001; Gold, et al., 2013).
Der Vergleich der Wirkung von JuicePLUS+® auf klimakterische Beschwerden in meiner Untersuchung mit Ergebnissen in der Literatur ist nur eingeschränkt möglich. Über die Wirkung von JuicePLUS+® auf klimakterische Beschwerden gibt es bislang keine Vergleichsliteratur. So muss auf Studien mit anderen Phytotherapeutika zurückgegriffen werden. Die meisten Studien existieren über die Wirkung von Sojapräparaten und Cimicifuga racemosa.

5.1 Somato-vegetative Symptome

Somato-vegetative Beschwerden mit Hitzewallungen und Schlafstörungen, aber auch unspezifischen Herzbeschwerden belasten menopausale Patientinnen subjektiv am stärksten. In allen 3 Analysesets wurde eine deutliche Reduzierung dieser Beschwerden aufgezeigt. Am häufigsten beklagten die Patientinnen Hitzewallungen und Schlafstörungen. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Buhling et al aus dem Jahre 2014, der beschrieb, dass unter den somato-vegetativen Beschwerden die beiden o.g. Symptome am häufigsten vertreten sind (Buhling, et al, 2014). Die Einzelsymptome Hitzewallungen und Schlafstörungen wurden in meiner Untersuchung unter Einnahme von JuicePLUS+® deutlich geringer, auch Herzbeschwerden wie Herzklopfen und Herzstolpern verbesserten sich im Untersuchungszeitraum. In der Literatur sieht man widersprüchliche Effekte bei der Anwendung von pflanzlichen Präparaten. In einer

doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich nach einer 16-wöchigen Anwendung eines Isoflavons aus Sojaextrakt ein signifikant positiver Effekt auf Hitzewallungen im Vergleich zum Placebo (Faure, et al., 2002). Auch die 12-wöchige Behandlung mit Isoflavonen aus Rotklee führte in einer aktuellen Placebo-kontrollierten Studie zu einer signifikanten Reduktion von somato-vegetativen Symptomen (Shakeri, et al., 2015). Cimicifuga scheint besonders Hitzewallungen bei Patientinnen im frühen Klimakterium zu reduzieren. Zu diesem Ergebnis kommt eine Placebo-kontrollierte Studie von Osmers et al (Osmers, et al., 2005).

Auch wenn in Einzelstudien durchaus positive Effekte von pflanzlichen Präparaten auf somato-vegetative Symptome beobachtet wurden, decken Übersichtsarbeiten häufig Defizite im Studiendesign und Heterogenität der einzelnen Studien auf. Eine Übersichtsarbeit von 2006 weist nach, dass die Anwendung von Sojaisoflavonen in zahlreichen Studien einen sehr variablen und Rotklee keinen positiven Nutzen auf die Reduktion von Hitzewallungen zeigt (Nelson, et al., 2006). In einem aktuellen Review von 2012 kommen die Autoren zum Ergebnis, dass in sämtlichen beobachteten Studien keine Wirkung von Cimicifuga auf Hitzewallungen oder auf den Gesamtscore menopausaler Beschwerden nachzuweisen ist und Cimicifuga der Behandlung mit Hormonen unterlegen ist (Leach & Moore, 2012).

Aufgrund unterschiedlichster Beweggründe, seien es Nebenwirkungen unter Hormontherapie, Kontraindikationen bei Erkrankungen oder der Wunsch nach einer verträglichen Therapie, greifen Frauen jedoch häufig zu Alternativen. Gerade Patientinnen mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder Frauen mit Brustkrebserkrankungen, die häufig durch antihormonelle Therapie unter somato-vegetativen Beschwerden leiden, könnten von der Anwendung nicht-hormoneller Therapien profitieren.

Trotz gegensätzlicher Studienergebnisse zur Wirkung von alternativer Medizin erscheint die Anwendung einer pflanzlichen Therapie mit möglichem Nutzen und geringen Nebenwirkungen zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden geeignet zu sein. Das subjektiv positive Empfinden bei Patientinnen unter Einnahme von JuicePLUS+® in meiner Untersuchung rechtfertig zumindest einen Behandlungsversuch.

Kritiker mögen einen möglichen Placeboeffekt von JuicePLUS+® vermuten. Wie man im Vergleich zur Placebogruppe von Carmignani sehen kann (siehe Kapitel 4.4), besteht tatsächlich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit von JuicePLUS+® und der Einnahme des Placebos auf den somato-vegetativen Beschwerdekomplex. Im Vergleich zur Hormontherapiegruppe zeigte sich keine signifikant bessere Wirkung von Hormonen bei der Behandlung von somato-vegetativen Beschwerden im Vergleich zu JuicePLUS+®, sondern nur eine Tendenz, dass die Wirksamkeit der Hormontherapie in diesem Bereich besser sein könnte. Das Nahrungsergänzungsmittel JuicePLUS+® kann für Frauen mit Hitzewallungen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen und Gelenk- und Muskelbeschwerden eine wirksame Behandlungsalternative sein.

5.2 Psychologische Symptome

Depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Angststörungen und Erschöpfungszustände sind häufige Symptome bei klimakterischen Frauen. Zeit ihres Lebens haben Frauen eine 2-fach höhere Wahrscheinlichkeit an Depressionen zu erkranken als Männer. Auf die psychologische Gesundheit der Frau haben Sexualhormone einen nicht zu unterschätzenden Einfluss (Toffol, et al., 2015). In einem Review wird deutlich, dass eine hohe Rate an Neuerkrankungen bei Frauen in den Wechseljahren erkennbar ist (Deecher, et al., 2008). Eine aktuelle Studie zeigte außerdem eine starke Assoziation zwischen klimakterischen Beschwerden und der Entwicklung psychiatrischer Störungen (Barazzetti, et al., 2015).

Betrachtet man die einzelnen Symptomkomplexe meiner Untersuchung, so kam es zu den am stärksten ausgeprägten Beschwerden im psychologischen Symptomkomplex. Die häufigsten Einzelsymptome waren depressive Verstimmung, Reizbarkeit und Erschöpfung. Unter Einnahme von JuicePLUS+® zeigte sich der größte Gesamteffekt in der Reduzierung des Punktwerts bei den psychologischen Beschwerden. Am stärksten profitierten Patientinnen mit den o.g. häufigsten Einzelsymptomen depressive Verstimmung, Reizbarkeit und Erschöpfung von der JuicePLUS+®-Einnahme. Diesen positiven Trend auf psychologische Beschwerden beschrieb auch Carmignani in seiner Untersuchung zur Einnahme von Sojapräparaten (Carmignani, et al., 2010). Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von Cimicifuga racemosa und Johanniskraut auf klimakterische Beschwerden und kam zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus beiden Präparaten nicht nur den Gesamtscore klimakterischer Beschwerden, sondern auch den Schweregrad von depressiven Verstimmungen signifikant verbessern kann (Uebelhack, et al., 2006). Auch Rotklee führt zu einer deutlichen Reduktion der Ausprägung psychologischer Symptome (Shakeri, et al., 2015).

Andere Untersuchungen wiesen jedoch nach, dass Sojaproteine eher keinen Effekt auf psychologische und kognitive Beschwerden haben (Kreijkamp-Kaspers, et al., 2004). Eine 2015 veröffentlichte Übersichtsarbeit zur Wirkung von Hormontherapie auf depressive Verstimmung in der Perimenopause kam zu widersprüchlichen Ergebnissen. Teilweise zeigte eine Östrogentherapie Verbesserungen im Beschwerdebild der Frauen, wohingegen eine Kombination mit Progesteron sich auf das Gemüt sogar eher negativ auswirkte (Toffol, et al., 2015). Die Behandlung klimakterischer depressiver Symptome mit HT ist entsprechend der Leitlinien nicht empfohlen und zugelassen. Somit ist neben einer gezielt antidepressiven Therapie die Behandlung depressiver Beschwerden in der (Peri-)Menopause mit alternativen Präparaten wünschenswert. Nicht spricht gegen eine Einnahme eines Pflanzenkonzentrates bei einer sichtbaren positiven Wirkung auf depressive Verstimmung, Reizbarkeit und Erschöpfungszuständen.

Warum kommt es nun offensichtlich zu Verbesserungen von depressiver Verstimmung und weiterer psychischer Beschwerden durch JuicePLUS+®-Einnahme im Gegensatz zu anderen Untersuchungen mit Phytotherapeutika (Kreijkamp-Kaspers, et al., 2004)?

Die Verbesserung des generellen Wohlbefindens kann erklärt werden durch die gesteigerte Versorgung mit Pflanzennährstoffen. Kawashima et al. und Samman et al. konnten eine Reduktion des Homocystein-Spiegel in Blutuntersuchungen feststellen (Kawashima, et al., 2007; Samman, et al., 2003). Hohe Blutspiegel dieser Aminosäure sind eng verknüpft mit der Entstehung von depressiver Verstimmung. Zudem können Depressionen auch auf ein Defizit an Neurotransmittern zurückgeführt werden. Nährstoffe wie essentielle Fettsäuren, Magnesium, Folsäure oder B-Vitamine spielen eine entscheidende Rolle in der Produktion von Neurotransmittern. Defizite in diesen Mikronährstoffen können so die Entstehung von depressiven Verstimmungen bewirken (Sanhueza, et al., 2013).

Im Rahmen meiner Untersuchung erfolgten regelmäßige Kontrolltermine. Es wurde ausführlich auf sämtliche Beschwerden der Patientinnen eingegangen, es wurde „sich gekümmert". Dies kann möglicherweise auch zu einer Verstärkung des positiven Effekts von JuicePLUS+® führen. Zudem werden manche Patientinnen zusätzlich ihre Lebensführung verbessert haben, und es steigt dabei die Motivation der Patientin, etwas selbst in die Hand zu nehmen.
Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kam es in einer Untersuchung von Wiesinger an Patienten mit Parodontose. Unter der täglichen Einnahme von JuicePLUS+® kam es zwar zu einer Verbesserung der entzündlichen Veränderungen, aber nicht zu einer Verbesserung der Mundhygiene, sprich zu keiner Verbesserung der Lebensführung der Patienten (Wiesinger & Gresser, 2015).

Wie viel Effekt liegt nun alleine in JuicePLUS+®, wie viel liegt möglicherweise am Placeboeffekt? Hierzu erfolgte der Vergleich zur Placebogruppe von Carmignani. Man kann anhand der statistischen Analyse erkennen, dass es zwar zu Verbesserungen der Einzelsymptome kommt, aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit von JuicePLUS+® und der Einnahme eines Placebos auf den psychologischen Beschwerdekomplex besteht. Es konnte also keine signifikant bessere Wirkung von JuicePLUS+® im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden. Allerdings zeigte der Vergleich zur Gruppe der Patientinnen mit Hormonersatztherapie ebenso keine signifikant bessere Wirkung von Hormonen bei der Behandlung von psychologischen Beschwerden im Vergleich zu JuicePLUS+®.

Gestützt auf die Ergebnisse meiner Untersuchung kann das Nahrungsmittelkonzentrat JuicePLUS+® für postmenopausale Frauen möglicherweise eine Alternative zur Behandlung von depressiven Verstimmungen, Reizbarkeit und Erschöpfungssymptomen darstellen.

5.3 Urogenitale Symptome

Nicht zu unterschätzen ist die große Bedeutung einer funktionierenden Sexualität im Leben einer postmenopausalen Frau. Eine US-amerikanische Studie an knapp 3300 Frauen (Study of Women`s Health Across the Nation (SWAN)), kam zu dem Ergebnis, dass für die meisten Frauen zwischen 42-52 Jahren Sexualität mäßig bis sehr wichtig ist (Cain, et al., 2003). Dennoch nehmen in der späten Menopause vaginale Schmerzen im Verlauf zu und das Verlangen nach Sexualität ab (Avis, et al., 2009). Beim Eintritt in die Menopause unterliegt der Körper starken Veränderungen. Durch den zunehmenden Östrogenmangel kommt es bei vielen Frauen zu einer vaginalen Atrophie mit Dyspareunie und damit verbundenen sexuellen Dysfunktionen. Die Prävalenz der vaginalen Atrophie nimmt mit dem Alter stetig zu und erfährt die stärkste Veränderung zwischen der frühen und späten Postmenopause (Dennerstein, et al., 2000). Häufig sind vulvovaginale Beschwerden verbunden mit Beckenbodenveränderungen, Defäkationsbeschwerden, Harninkontinenz, Harndrang und Dysurie (Erekson, et al., 2016).
Eine wirksame Therapie bei vaginaler Atrophie ist die Anwendung von lokalen Östrogenzäpfchen und -cremes. In der S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“ wird die lokale Östrogentherapie mit starkem Konsens als bevorzugte Therapieform angesehen: „ Eine systemische HT bzw. eine lokale Östrogentherapie (ET) verhindern die vaginale Atrophie bzw. führen zu ihrer Rückbildung. Eine niedrig dosierte lokale ET ist gleich effektiv wie eine systemische. Die lokale ET ist einer Placebo- oder hormonfreien Lokaltherapie signifikant überlegen.“ (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2009).

Nach einer Übersichtsarbeit von Lethaby et al verbessert eine lokale Östrogentherapie unabhängig von der Applikationsform Creme, Vaginalsuppositorien oder Vaginalring im Vergleich zu Placebo vaginale Beschwerden bei Atrophie signifikant (Lethaby, et al., 2016). Ein Review von Nastri et al aus 2013 untersuchte die Wirksamkeit von Östrogen alleine oder in Kombination mit Progesteron auf die Sexualfunktion. Es zeigte sich auch hier bei Frauen mit menopausalen Symptomen oder in der frühen Postmenopause eine geringe bis moderate Besserung der Sexualfunktionen, insbesondere der Dyspareunie (Nastri, et al., 2013).

Aufgrund verschiedener Begleiterkrankungen wie z.B. Malignomerkrankungen oder auch auf Wunsch der Patientin muss vielfach auf eine hormonelle Behandlung verzichtet werden. Es stehen zahlreiche, hormonfreie Alternativen zur Verfügung, die in Drogerien, Apotheken oder über das Internet frei verkäuflich sind. Immerhin 40% aller Frauen, die das Thema urogenitale Beschwerden offen mit ihrem Arzt besprachen, wendeten eine entsprechende Therapie an, davon 29% hormonelle und 11% hormonfreie Präparate (Kingsberg, et al., 2013).

Die hormonfreie Therapie der vulvovaginalen Atrophie ist bislang von nicht allzu großem Erfolg gekrönt. Laut einer aktuellen Studie der italienischen Gesellschaft für Menopause leiden trotz entsprechender Therapie fast alle Frauen (97,1%) weiterhin unter urogenitalen Beschwerden. Die meisten davon unter vaginaler Trockenheit und Dyspareunie (Palma, et al., 2016). Die Einnahme von Sojaisoflavonen aus Rotklee führt laut einer lateinamerikanischen Studie aus dem Jahre 2005 zumindest zur Verbesserung der Östrogenisierung des Vaginalepithels in diesem Studienkollektiv (Hidalgo, et al., 2005). Inwieweit hierdurch tatsächlich eine subjektive Verbesserung der vaginalen Trockenheit erzielt wird, ist nicht ausreichend geklärt. Eine aktuelle Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass es unter Behandlung mit Sojaisoflavonen aus Rotklee zu einer signifikanten Abnahme der vaginalen Trockenheit kommt, jedoch nicht zu Veränderungen anderer urogenitaler Symptome (Shakeri, et al., 2015).

Postmenopausale Frauen leiden häufig auch unter Harninkontinenz mit Einschränkung der Lebensqualität. Durch den Östrogenmangel kommt es nicht nur zur Reduktion der Proliferation des Vaginalepithels, sondern auch des Urothel- und Blasenepithels. Ein Review zahlreicher Studien über die Effekte einer Hormontherapie bei Harninkontinenz kam zu dem Ergebnis, dass eine orale Hormontherapie die Symptome sogar verschlechtern kann. Eine lokale Östrogenapplikation zeigte nur teilweise eine Verbesserung der Inkontinenz, was demzufolge nicht zu einer Behandlungsempfehlung gemäß der S3-Leitlinie führte (Cody, et al., 2012). Studien belegten die Wirksamkeit von nicht hormonellen Therapien, eine lokale Östrogentherapie wird nur als Zusatzmaßnahme empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2009).

Auch rezidivierende Harnwegsinfektionen können durch die vaginale Atrophie in der Postmenopause begünstigt werden. Die Frauen sind durch Beschwerden wie Pollakisurie und Dysurie in ihrer Lebensqualität oft eingeschränkt. Inwieweit sich pflanzliche Präparate auf diese Beschwerden auswirken können, wurde in einer Studie von Torella et al untersucht. Die orale Anwendung eines Präparates aus Hyaluronsäure, Curcuma longa (Gelbwurz), Quercetin und Chondroitinsulfat, einem Bestandteil des Knorpelgewebes, erwies sich in der Kombination mit vaginalem Östrogen als effektiv in der Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen (Torella, 2016). Eine Übersichtsarbeit von 2015 untersuchte den Effekt von chinesischer Medizin auf rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen anhand von 7 randomisiert-kontrollierten Studien, wobei zumindest in 5 Studien (422 von 542 Frauen) postmenopausale Patientinnen inkludiert waren. Chinesische Kräutermedizin in unterschiedlichster Formulierung kann laut diesem Review sowohl unabhängig als auch in Verbindung mit einem Antibiotikum die Beschwerden bei akuter Infektion verbessern und auch die Inzidenz rezidivierender Infektionen reduzieren (Flower, et al., 2015).

Über die Wirksamkeit von JuicePLUS+® auf urogenitale Symptome gibt es bislang keine Daten. Ein Schwerpunkt der weiteren Forschung sollte auf der Suche nach Alternativen

liegen. Daher wurde in meiner Studie besonders auf die Wirkung von JuicePLUS+® auf die Sexualität und die für die Frauen sehr belastende vaginale Atrophie eingegangen. Ebenso wurde untersucht, inwieweit sich Harnwegsbeschwerden verbesserten.

In allen 3 Analysesets wurde im Vergleich zu somato-vegetativen und psychologischen Symptomen eine geringfügigere Verbesserung im urogenitalen Beschwerdekomplex erzielt, bei allerdings auch niedrigstem MRS-Score zu Beginn der Untersuchung. Am ehesten wirkte sich die Einnahme von JuicePLUS+® hierbei auf eine Verbesserung der Sexualprobleme aus. So berichteten nicht wenige Frauen über eine Steigerung der Libido. Diesen positiven Effekt konnten Carmignani et al weder für Soja, noch für die Behandlung mit Östrogenen oder Placebo nachweisen: „ (...) sexual symptoms did not change with treatment in the three groups“ (Carmignani, et al., 2015).
Die vaginale Trockenheit zeigte von allen urogenitalen Einzelsymptomen nur eine minimale Verbesserung im Untersuchungsverlauf. Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Studien zur Behandlung mit Sojaisoflavonen, womit eine Verbesserung der vaginalen Östrogenisierung (Hidalgo, et al., 2005) und eine Verbesserung der vaginalen Atrophie erreicht wurde (Shakeri, et al., 2015). Bei Carmignani et al kam es zwar auch nicht zu einer Verbesserung der Östrogenisierung des Vaginalepithels durch die Einnahme von Soja, so zumindest aber zu einer Verbesserung der vaginalen Trockenheit (Carmignani, et al., 2015).
Subjektiv kam es bei den Teilnehmerinnen meiner Studie zu einer Reduktion der Häufigkeit und Intensität von Harnwegsbeschwerden wie häufiger oder unwillkürlicher Harnabgang unter JuicePLUS+®.

Im Vergleich zur Placebogruppe von Carmignani wird deutlich, dass es zwar einzelne Effekte, aber insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von JuicePLUS+® und der Einnahme eines Placebos auf den urogenitalen Beschwerdekomplex gibt. Auch hier konnte zunächst keine größere Effektivität von JuicePLUS+® im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden. Ein genauer Blick in die Gruppe der Patientinnen mit systemischer Hormonersatztherapie zeigte aber ebenso keine signifikant bessere Wirkung von Hormonen bei der Behandlung von urogenitalen Beschwerden im Vergleich zu JuicePLUS+®. Auch in dieser Beschwerdegruppe stellt das Pflanzenkonzentrat JuicePLUS+® eine wirksame Alternative zur Behandlung von Sexualbeschwerden, vaginaler Trockenheit und Harnwegsproblemen dar.

5.4 Die Rolle der Hormontherapie

Für die Wirksamkeit von Hormonen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden gibt es zahlreiche systematische Forschungsarbeiten. Der Stellenwert der Hormontherapie ist wissenschaftlich klar nachgewiesen. Bei symptomatischen Frauen stellt die Hormontherapie eine effektive Behandlungsmethode dar. Vor Behandlung mit Hormonen bei Frauen mit menopausalen Symptomen muss jedoch eine sorgfältige

Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Nach Abwägung des Nutzens der Behandlung, unter Berücksichtigung der individuellen Risiken, sollte jeder Patientin ohne anamnestisch erhöhten Risiken oder Kontraindikationen bei vasomotorischen oder psychovegetativen Symptomen eine systemische HT, bei urogenitalen Beschwerden eine lokale HT angeboten werden. Eine strukturierte Übersicht mit Empfehlungen zur Behandlung menopausaler Beschwerden bietet eine zusammenfassende Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence aus 2015 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015).

Besonders von einer HT profitieren Frauen mit somato-vegetativen Symptomen. Die Häufigkeit von Hitzewallungen reduziert sich durch die Anwendung einer oralen HT im Vergleich zu Placebo um bis zu 75 %. Die orale HT stellte sich über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren als sehr effektive Therapie von somato-vegetativen Symptomen ohne gravierende Nebenwirkungen dar (MacLennan, et al, 2004). Unter niedrig dosierter oraler Therapie mit Östradiol verbesserten sich vasomotorische Symptome nach nur kurzer Einnahmedauer bereits um 53 % (Joffe, 2014). Die Dosierung der HT sollte dabei möglichst niedrig und die Anwendungsdauer möglichst kurz gewählt werden (Nelson, 2008), denn die Sicherheit einer Langzeittherapie ist noch immer weitgehend unbekannt (Marjoribanks, 2017). Über transdermale Applikation von Östradiol unter Umgehung des First-Pass-Effekts in der Leber ist eine risikoarme HT durch den Einsatz bioidentischer Hormone mit transdermaler Gabe möglich (Kuhl, 2005).

Zur Therapie urogenitaler Symptome stehen zahlreiche vaginale Östrogenpräparate zur Verfügung. Die Darreichungsform spielt in der Effizienz keine gewichtige Rolle, sondern kann je nach Vorstellungen der Frauen individuell gewählt werden (Cremes, Vaginalsuppositorien, Vaginalring). Die intravaginale Applikation von Östrogen verbessert vaginale Beschwerden bei Atrophie wie Dyspareunie und vaginale Trockenheit im Vergleich zu Placebo deutlich (Lethaby, et al., 2016; Suckling, et al., 2006).

Eine Gefahr in der Langzeitanwendung der kombinierten HT ist das erhöhte Risiko der Entstehung venöser Thromboembolien und ischämischer zerebraler Ereignisse (Boardman, et al., 2015). Das Risiko bei einer zeitlich begrenzten Anwendung unter 5 Jahren Dauer ist jedoch nur mit einem geringen Risikoanstieg verbunden (Marjoribanks, et al., 2017).
Weitere abzuwägende Faktoren unter kombinierter HT sind ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinom, Gallenblasenkarzinom, Ovarialkarzinom und Mammakarzinom, sowie ein erhöhtes Demenzrisiko für Frauen über 65 Jahre (Marjoribanks, et al., 2017; Mørch, et al., 2009).

Den Nebenwirkungen und erhöhten Risiken bei der Anwendung einer HT stehen jedoch auch positive Nebeneffekte gegenüber. Eine kurzzeitige, alleinige Östrogentherapie bei hysterektomierten Frauen unter 60 Jahren bewirkt im Bezug auf andere Krankheitsbilder einen Benefit. Es zeigte sich unter HT eine Verbesserung der

Knochenmineralisierung und dadurch eine Minderung des Frakturrisikos bei osteoporotischen Frauen. Die Anwendung einer HT zur Prävention von Osteoporose ist jedoch nur bei Frauen mit hohem Frakturrisiko empfohlen, für die andere Therapieformen ungeeignet sind (Moyer, et al., 2013).

Zusammenfassend sollte man sich an folgende Kontraindikationen der HT halten: Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, erhöhtem Risiko für thromboembolische Geschehen oder solchen Ereignissen in der Anamnese und bei Frauen mit hormonabhängigen Malignomen, insbesondere dem Mammakarzinom in der Eigenanamnese sollte auf die Behandlung mit systemischen Hormonen verzichtet werden. Die lokale Anwendung von Östrogenen unterliegt deutlich niedrigeren Risiken und kann mit der betroffenen Patientin auch in solchen Fällen individuell diskutiert werden. Die Risiken bei Anwendung einer HT werden beeinflusst vom Alter und Gesundheitszustand der Frauen zu Beginn der HT, der Zeitspanne nach Einsetzen der Menopause und ob eine alleinige Östrogentherapie oder eine kombinierte HT mit Progesteron angewendet wird.

Allen anderen Frauen ohne erhöhte Risiken sollte die HT bei klimakterischen Beschwerden mit Einschränkung der Lebensqualität angeboten werden. Möglicherweise könnten im Vorfeld Entscheidungshilfen für Patienten dazu beitragen, dass betroffene Frauen zunächst selbst wichtige Informationen zu Behandlungsoptionen erhalten und mit ihrem behandelnden Arzt diese gemeinsam diskutieren. Diese Entscheidungshilfen (engl. Patient decision aids, PDAs) könnten beispielsweise in Form von Informationsbroschüren, Smartphone-Apps, Videos oder interaktiven Computerprogrammen angeboten werden. So könnten Frauen im Vorfeld bereits optimal informiert sein über die Zusammenhänge der Menopause, über verschiedene Therapieoptionen im Bezug auf die eigene Gesundheit, und mögliche Risikofaktoren sowie über Risiken und Nebenwirkungen der einzelnen Behandlungsformen (Arroll, et al., 2015).

5.5 Die Rolle des Placeboeffekts

Die meisten Studien über die Wirkung von Pflanzenpräparaten auf klimakterische Beschwerden liegen über Nahrungsergänzungsmittel mit Isoflavonen aus Soja und Rotklee vor sowie über die in Deutschland apothekenpflichtigen Präparate aus der Traubensilberkerze/Cimicifuga. Zwar zeigten einige Arbeiten einen positiven Effekt, allerdings waren diese Untersuchungen oftmals mit geringer Fallzahl, mit unterschiedlicher Dosierung des Studienpräparates oder sie wiesen einen starken Placeboeffekt nach (Lethaby, et al., 2013). In einer Placebo-kontrollierten Studie über die Wirkung von Soja auf die Intensität von Hitzewallungen kam es zu keiner messbaren Verbesserung in der Verumgruppe (Lewis, et al., 2006). Eine jüngere Studie über eine mögliche Vorbeugung von klimakterischen Beschwerden durch Soja im Vergleich zu einem Placebo stellte auch trotz hoher Dosierung der Isoflavon-Tabletten keine präventive Wirkung fest (Levis, et al., 2011). Der Trend, dass Isoflavone im Vergleich zu Placebo eher keinen Effekt auf menopausale Beschwerden bewirken, bestätigte sich auch in einer großen Übersichtsarbeit von Lethaby et al (Lethaby, et al., 2013).

Auch in meiner Untersuchung über die Wirkung des Nahrungsergänzungsmittels JuicePLUS+® wird durch das Hinzuziehen der Ergebnisse einer Placebogruppe aus der Studie von Carmignani ein möglicher Placeboeffekt sichtbar. Carmignani stellte in seiner Untersuchung die Wirkung eines Sojapräparates auf klimakterische Beschwerden der Wirkung einer Hormontherapie und einer Placebogruppe gegenüber. Das Studiendesign war, wie bereits in Kapitel 4.4 erläutert, mit einer Studiendauer von 16 Wochen und einer vergleichbaren Patientenanzahl meiner Studie sehr ähnlich.
Das Pflanzenkonzentrat JuicePLUS+® hat primär psychologische, urogenitale und somato-vegetative Symptome im Untersuchungszeitraum verbessert. Im Vergleich der Verumgruppe zur Placebogruppe jedoch fällt auf, dass in allen Symptomgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Analysegruppen zu verzeichnen ist, d.h. es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Placebo und JuicePLUS+® auf klimakterische Beschwerden. Aber auch ein Vergleich zur Hormontherapiegruppe von Carmignani zeigt keine signifikant bessere Wirkung von Hormonen bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden im Vergleich zu JuicePLUS+®.

So ist also JuicePLUS+® in meiner Studie zumindest gleich wirksam wie Placebo und auch der Wirkung einer Hormontherapie nicht unterlegen. Somit stellt JuicePLUS+® eine wirksame und sinnvolle Alternative zu herkömmlichen Präparaten ohne nennenswerte Nebenwirkungen dar.

5.6 Wirkung von JuicePLUS+® im Allgemeinen

Aufgrund der Ergebnisse meiner Untersuchungen zur Wirksamkeit des Nahrungsmittelkonzentrates JuicePLUS+® zur Behandlung klimakterischer Beschwerden kann von einer Wirkung des Produktes ausgegangen werden.

Nachfragen bei den Patientinnen am Ende der Untersuchungsintervalle ergaben, dass 21 von 28 Patientinnen das Produkt JuicePLUS+® als effektiv und gut verträglich einschätzten und es auch sehr wahrscheinlich weiter einnehmen wollen. Im Allgemeinen verbesserte JuicePLUS+® die Lebensqualität der Frauen entscheidend. Sie berichteten nicht nur über Verbesserungen klimakterischer Beschwerden sondern auch über eine generelle Verbesserung der Belastbarkeit und der psychischen Stabilität.
Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen zur Auswirkung von Pflanzenstoffen auf das Wohlbefinden (Smith, et al., 1999; Wiesinger & Gresser, 2015) (Julia Molla, et al., 2009). Dass eine gesunde Lebensweise und eine ausgewogene Ernährung, die reich an sekundären Pflanzenstoffen ist, zu einer Reduzierung von Krebserkrankungen führt, ist schon lange bekannt (Sauvaget, et al., 2003). Frauen asiatischer Herkunft leiden deutlich weniger an klimakterischen Beschwerden, was nicht nur auf eine gesündere Lebensweise, sondern auch möglicherweise auf gesündere Ernährung zurückzuführen ist (Gold, et al., 2006). Auch in einem Review von 2011 war ersichtlich, dass eine ausgewogene Ernährung Einfluss auf das Erleben der Wechseljahre hat (Melby, et al., 2011).

Die Wirkungsweise von JuicePLUS+® könnte darin liegen, dass durch die Einnahme eines Pulvers aus konzentrierten Pflanzenstoffen diese positiven Effekte verursacht werden können. Möglicherweise werden durch die gesteigerte Versorgung mit Pflanzennährstoffen Stoffwechselmangelzustände behoben, die wir so noch nicht kennen, für deren Behebung aber die Inhaltsstoffe des Pflanzenkonzentrates verantwortlich sind. Diese Effekte lassen sich möglicherweise auch anhand von Untersuchungen zu Einflüssen auf Blutspiegelveränderungen erklären.

Studien zeigten durch die Einnahme von JuicePLUS+® einen Anstieg der Antioxidantien α- und ß-Carotin, Lutein/Zeaxanthin (Inserra, et al., 1999), sowie zusätzlich von Lycopin und α-Tocopherol (Wise, et al., 1996), Vitamin C, Vitamin E, Selen und Folat (Kiefer, et al., 2004).
Weiterhin wird durch JuicePLUS+® über Erhöhung der essentiellen B-Vitamine der Homozysteinspiegel reduziert (Samman, et al., 2003; Panunzio, et al., 2003; Kawashima, et al., 2007). Der Homozysteinspiegel kann als Indikator für das „Gesamt-Sterblichkeitsrisiko“ angesehen werden. Auch die Entstehung von Depressionen korreliert eng mit der Höhe des Homozysteinspiegels (Sanhueza, et al., 2013). Defizite

der B-Vitamine, welche eine zentrale Rolle im Homozysteinstoffwechsel spielen, können zum Anstieg von Homozystein führen.
Ein Review von Esfahani et al fasste die Ergebnisse von 20 Studien über die Wirkung von JuicePLUS+® und von 2 Studien eines flüssigen Pflanzenkonzentrates zusammen. Die Einnahme dieser konzentrierten Pflanzenstoffe führte zu einer Zunahme der Serumkonzentrationen von Antioxidantien und Folsäure und zu einer Abnahme der Marker für oxidativen Stress (Esfahani, et al., 2011).

Auch das Immunsystem scheint durch JuicePLUS+® beeinflusst zu werden. Der Schweregrad eines grippalen Infekts und die Häufigkeit von Erkältungssymptomen wurden durch Einnahme des Nahrungsergänzungspräparates in einer Studie deutlich reduziert (Roll, et al., 2011). All dies trägt natürlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei.
Über Nebenwirkungen wurde in meiner Studie nur in Einzelfällen berichtet. Mehrere Patientinnen berichteten über eine häufigere Stuhlfrequenz, was jedoch bei anamnestischen Obstipationsbeschwerden als positiv bewertet wurde. Nur 3 Patientinnen klagten über gastrointestinale Beschwerden mit Meteorismus und Diarrhoe. Weitere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

5.7 Blick in die Zukunft

Ein Kritikpunkt an dieser Studie könnte der relativ kurze Beobachtungszeitraum von 16 Wochen sein. Es stellt sich die Frage, ob dieser Zeitraum zu kurz sein könnte, um ein Ansprechen der Therapie auszulösen. Nach Auswertung meiner Daten wurde ersichtlich, dass die größte Verbesserung der Beschwerden innerhalb der ersten beiden Einnahmemonate erzielt wurde. Anschließend kam es zu keiner weiteren Steigerung des Effektes. Bei einigen Patienten nahm der Effekt ab, was möglicherweise an einer nachlassenden Einnahme-Motivation beruhen könnte.

Eine 16-Wochen dauernde Studie scheint also ausreichend lang sein, um signifikante Effekte zu erzielen. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen von Carmignani (Carmignani, et al., 2010) und Faure (Faure, et al., 2002), die beide in einem Zeitraum von 16 Wochen bereits Effekte zur Wirksamkeit von Sojapräparaten auf klimakterische Beschwerden nachweisen konnten. Eine positive Wirkung von Cimicifuga bzw. Rotklee auf Menopausenbeschwerden wurde in einigen Studien sogar schon nach einem Zeitraum von 12 Wochen erzielt (Osmers, et al., 2005; Shakeri, et al., 2015).
Für weitere Studien könnte möglicherweise sogar der Beobachtungszeitraum auf 2 Monate verkürzt werden. Interessant wären dann auch kurzfristigere Zwischenkontrollen, um herauszufinden, wie schnell die Effekte auftraten und wann sie ihre höchste Ausprägung erlangen.

Obwohl die meisten Frauen aus meiner Studie JuicePLUS+® gerne weiter einnehmen wollten, bemängelten 8 Frauen den hohen Preis von JuicePLUS+® als Kritikpunkt. Aktuell wird der Preis des Premiumpaketes mit Obst-, Gemüse- und Beerenauslese, wie es in meiner Studie von den Patientinnen eingenommen wurde, auf der Internetseite von JuicePLUS+® mit 75,50€ pro Monat angegeben. Das entspricht einem Tagespreis von rund 2,53€ (shop.juiceplus, 2015).

Wichtig ist es auch, eventuelle Einschränkungen dieser Studie zu diskutieren. Das Patientinnenkollektiv war sehr homogen bzgl. der ethnischen Herkunft, alle Frauen stammen aus Deutschland bzw. dem mitteleuropäischen Ausland. Die Ergebnisse sind möglicherweise nicht übertragbar auf Frauen anderer ethnischer Herkunft, wie z.B. aus dem amerikanischen, afrikanischen oder asiatischen Raum.
Über die Compliance der Studienteilnehmerinnen kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Bei Rückfragen gaben die Frauen an, das Studienpräparat regelmäßig und zu den vorgegebenen Dosierungen eingenommen zu haben. Eine Kontrolle war bei dem vorgegebenen Studiendesign nicht möglich.

Die individuelle Ernährung der einzelnen Patientin beeinflusst möglicherweise auch das Studienergebnis. Bei sehr obst- und gemüselastiger Kost können Höchstdosen an Vitaminen und Mineralstoffen überschritten werden. JuicePLUS+® ist jedoch sicher geeignet als Ergänzung zu mangelhaft ausgewogener Ernährung. Inwieweit es jedoch tatsächlich zur Überschreitung von Höchstdosen kommt, ist nicht ausreichend geklärt.

Für die Zukunft sollten randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit großen Probandengruppen erfolgen, um die Wirkung von JuicePLUS+® als Alternative zu herkömmlicher Hormontherapie in der Behandlung klimakterischer Beschwerden zu untermauern.

6 Zusammenfassung

In meiner Untersuchung zum Einfluss pflanzlicher Stoffe in der Ernährung auf klimakterische Beschwerden wurden 28 Frauen mit folgenden Einschlusskriterien untersucht: Alle Patientinnen hatte leichte, mäßige oder schwere klimakterische Beschwerden, befanden sich in der Peri- und Postmenopause und hatten die Bereitschaft zur Einnahme des Studienpräparates JuicePLUS+® Obst-, Gemüse- und Beerenauslese über einen Zeitraum von 4 Monaten. Zu Beginn der Studie und nach 2 und 4 Monaten wurden sie einer allgemeinen und gynäkologischen Untersuchung unterzogen und zur Stärke der klimakterischen Beschwerden mittels eines Dokumentationsbogens (MRS II) befragt. Das Einverständnis der Frauen lag vor Beginn der Studie vor.

In dieser Studie wurde durch die Einnahme eines konzentrierten Pflanzenstoffes eine deutliche Reduzierung somato-vegetativer, psychologischer und urogenitaler Beschwerden erzielt. Am stärksten verbesserten sich psychologische Beschwerden, vor allem die Einzelsymptome Reizbarkeit und Erschöpfung. Eine etwas geringfügigere Verbesserung zeigte sich im somato-vegetativen Symptomkomplex. Hier verringerten sich hauptsächlich Hitzewallungen und Schlafstörungen, weniger deutlich auch Herzbeschwerden. Den geringsten Erfolg zeigte die Einnahme von JuicePLUS+® auf urogenitale Beschwerden. Am ehesten verbesserten sich Sexualbeschwerden wie Dyspareunie oder Libidominderung. Auf die vaginale Trockenheit hatte die Einnahme des Pflanzenpräparates keinen signifikanten Effekt.

Betrachtet man den Untersuchungszeitraum von 16 Wochen und hier ganz besonders die Verbesserung der Beschwerden im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte nach 2 und 4 Monaten, so zeigte sich die größtmögliche Verbesserung der Beschwerden bereits nach 2 Monaten. Eine weitere Einnahme von JuicePLUS+® ergab in den meisten Einzelsymptomen und im Gesamtpunktwert keine oder nur noch eine geringfügige Verbesserung der Beschwerden.

Die Untergruppen im Analyseset 2 und 3 unterschieden sich im Ergebnis nur unwesentlich vom Gesamtkollektiv 1. Sowohl der Gesamtpunktwert, als auch die Werte in den einzelnen Symptomkomplexen wiesen keine deutlichen Unterschiede auf.

Im Vergleich zu einer Placebo-Publikation, wofür die Studie von Carmignani von 2009 herangezogen wurde (Carmignani, et al., 2010), erzielte die Einnahme von JuicePLUS+® folgende Ergebnisse: JuicePLUS+® bewirkt ähnliche Ergebnisse auf die Wirksamkeit klimakterischer Beschwerden wie das Placebopräparat. Es besteht im Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit von JuicePLUS+® und Placebo. Vergleicht man die Ergebnisse meiner Studie nun mit der Hormontherapiegruppe von Carmignani zeigt das Hormonpräparat aber auch keine signifikant bessere Wirkung in

der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden im Vergleich zu JuicePLUS+®. So erzielt JuicePLUS+® in der vorliegenden Studie zumindest eine gleiche Wirkung wie Placebo und ist bezogen auf psychologische und urogenitale Beschwerden auch der Wirkung einer Hormontherapie nicht signifikant unterlegen. JuicePLUS+® stellt nach meiner Untersuchung, zumindest für einen Teil postmenopausaler Frauen, eine Alternative zu herkömmlichen pflanzlichen Präparaten und zur Schulmedizin ohne nennenswerte Nebenwirkungen dar. Das subjektiv positive Empfinden bei Patientinnen unter Einnahme von JuicePLUS+® in meiner Untersuchung rechtfertigt einen Behandlungsversuch.
Der Effekt des konzentrierten Pflanzenpräparates könnte in der Behebung von Stoffwechselmangelzuständen liegen, die wir so noch nicht kennen, für deren Behebung aber die Inhaltsstoffe von JuicePLUS+® verantwortlich sind. Auch die Reduktion des Homocysteinspiegels als Indikator für oxidativen Stress scheint in der Wirkung von JuicePLUS+® eine große Rolle zu spielen.

Die ergänzende Einnahme eines konzentrierten Pflanzenpräparates kann eine Hormontherapie nicht ersetzen, aber zur Behebung eines möglichen Nährstoffmangels in den Wechseljahren empfehlenswert sein. Die positiven Wirkungen auf psychologische und somatovegetative Beschwerden sowie auf die Lebensqualität der behandelten Frauen sind in dieser Studie nachgewiesen. Zur Behandlung der vaginalen Trockenheit muss auf andere Präparate zurückgegriffen werden.

JuicePLUS+® kann mit seinen konzentrierten Inhaltsstoffen aus Obst- und Gemüse eine Alternative zu herkömmlichen pflanzlichen Präparaten und zur Schulmedizin sein. Es ist sicher und gut verträglich, gut in den Alltag zu integrieren und stellt eine Alternative für alle Frauen dar, die auf eine hormonelle Therapie mit ihren Risiken und Nebenwirkungen verzichten möchten oder aufgrund von Begleiterkrankungen verzichten müssen. Die vorliegende Studie hat ergeben, dass es Frauen gibt, deren Wechseljahresbeschwerden in Zusammenhang mit einer Substitution pflanzlicher Stoffe weniger belastend werden. Eine allgemeingültige Empfehlung, die Ernährung mit pflanzlichen Stoffen zu ergänzen, lässt sich daraus nicht ableiten. JuicePLUS+® kann eine Hormontherapie nicht ersetzen, kann aber Patientinnen helfen, die der Hormontherapie abweisend gegenüber stehen. Prinzipiell sollten Frauen in der Menopause evidenz-basierte Therapieempfehlungen erhalten, und es sollte entsprechend umsichtig in der Behandlung klimakterischer Beschwerden umgegangen werden (NAMS, 2015). In der Zukunft sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig um klarzustellen, welche Effekte auf die Wirkung von JuicePLUS+® zurückzuführen sind und welche Inhaltsstoffe für die beobachteten Effekte von JuicePLUS+® verantwortlich sind.

Aus Sicht des behandelnden Internisten sollte der Ernährung und der Lebensweise der Patientinnen in den Wechseljahren eine noch größere Bedeutung zugeschrieben werden. Der Internist sollte ein kompetenter Ansprechpartner für Frauen mit Wechseljahresbeschwerden sein und den Gynäkologen mit der entsprechenden

Aufklärung der Patientinnen über die Bedeutung pflanzlicher Stoffe in der Ernährung und deren Wichtigkeit für viele Stoffwechselvorgänge unterstützen.

7 Literaturverzeichnis

Arroll N, Armstrong S, Aneke KU, Jordan V, Farquhar C (2015) Decision aids for the management of menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD011892

Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA (2009) Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women`s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 16: 442-452

Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, Schocken M (2009) Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women`s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 16: 860-869

Bachmann G (2005) Menopausal vasomotor symptoms: a review of causes, effects and evidence-based treatment options. *J Reprod Med* 50: 155-165

Barazzetti L, Pattussi MP, Garcez Ada S, Mendes KG, Theodoro H, Paniz VM, Olinto MT (2016) Psychiatric disorders and menopause symptoms in Brazilian women. *Menopause* 23: 433-440

Beer A, Neff A (2013) Differentiated evaluation of extract-specific evidence on cimicifuga racemosa`s efficacy and safety for climateric complaints. Review. *Evid Based Complement Alternat Med* doi: 10.1155/2013/860602. Epub 2013 Aug 25

Beral V (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362: 419-427

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B (2015) Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4

Bradac, E. (2014) Über Wirkungenen, Nebenwirkungen und medizinische Bedeutung von Nahrungsmittelkonzentraten in Pulverform am Beispiel JuicePlus®. Der Versuch einer wissenschaftlich begründeten Bewertung. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, https://edoc.ub.uni-muenchen.de/16888/

Bradac E, Gresser U (2013) Effects and side-effects of fruit-, vegetable- and berry-powder in case of JuicePlus+. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness* 12: 1. http://ispub.com/IJNW/12/1/14547

Brzezinski A, Debi A (1999) Phytoestrogens: the „natural“ selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 85: 47-51

Buhling KJ, Daniels BV, Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO (2014) The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: Results of a survey of women aged 45–60 years. *Complement Ther Med* 22: 94-98

Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, Cohen LS, Freeman EW, Manson JE, Newton K, Reed S, Rexrode K, Shifren J, Sternfeld B, Ensrud K (2015) Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause* 22: 607-615

Cain VS, Johannes CB, Avis NE, Mohr B, Schocken M, Skurnick J, Ory M (2003) Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: baseline results from SWAN. *J Sex Res* 40: 266-276

Canonico M (2014) Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: a review. *Menopause* 21: 753-762

Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM (2010) The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas* 67: 262-269

Carmignani LO, Pedro AO, Montemor EB, Arias VA, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM (2015) Effects of soy-based dietary supplement compared with low-dose hormone therapy on the urogenital system: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Menopause* 22: 741-749

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A (2012) Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD001405.pub3

Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C (2014) Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4

De Spirt S, Sies H, Tronnier H, Heinrich U (2012) An encapsulated fruit and vegetable juice concentrate increases skin microcirculation in healthy women. *Skin Pharmacol Physiol* 25: 2-8

Deecher DC (2005) Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 14: 435-448

Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE (2008) From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 33: 3-17

Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG (2000) A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96: 351-358

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html

Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, Paquette J, Maunsell E (2013) Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD007410.pub2

Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A (2001) Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 78: 67-75

Erekson EA, Li FY, Martin DK, Fried TR (2016) Vulvovaginal symptoms prevalence in postmenopausal women and relationship to other menopausal symptoms and pelvic floor disorders. *Menopause* 23: 368-375

Esfahani A, Wong JM, Truan J, Villa CR, Mirrahimi A, Srichaikul K, Kendall CW (2011) Health effects of mixed fruit and vegetable concentrates: a systematic review of the clinical interventions. *J Am Coll Nutr* 30: 285-294

Faure ED, Chantre P, Mares P (2002) Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placedo-controlled study. *Menopause* 9: 329-334

Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q (2015) Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD010446.pub2

Forsa Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH (2012) Meinungen zu gesunder Ernährung. Bundesministerium für Bildung und Forschung. http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Meinungen_zu_gesunder_Ernaehrung_201212.pdf

Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka T (2016) Use of plant-based therapies and menopausal symptoms. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 315: 2554-2563

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR (2011) Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 117: 1095-1104

Gaudard AMIS, Silva de Souza S, Puga MES, Marjoribanks J, da Dilva EMK Torloni MR (2016) Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD010407.pub2

Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J (2001) Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 153: 865-874

Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K (2006) Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and

race/ethnicity across the menopausal transition: Study of women´s health across the nation. *Am J Public Health* 96: 1226-1235

Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD (2013) Factors related to age at natural menopause: Longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol* 178: 70-83

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D (1995) Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85: 304-313

Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ (1999) Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106: 574-582

Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP (1994) Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). *Zentralbl Gynakol* 116: 16-23

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

Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G (2005) The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 21: 257-264

Houston MC, Cooil B, Olafsson BJ, Raggi P (2007) Juice powder concentrate and systemic blood pressure progression of coronary arterey calcium and antioxidant status in hypertensive subjects: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med* 4: 455-462

IMS Health (2014) Nahrungsergänzungsmittel. Marktsituation 2014. IMS OTC Report/Gesundheitsmittelstudie. http://www.imshealth.com/files/web/Germany/Publikationen/Infografiken/IMSH_Infografik_NEM-2014.pdf

Inserra PF, Jiang S, Solkoff D, Lee J, Zhang Z, Xu M, Hesslink R, Wise J, Watson RR (1999) Immune function in elderly smokers and nonsmokers improves during supplementation with fruit and vegetable extracts. *Integrative Medicine* 2: 3-10

Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, Newton KM, Freeman EW, Anderson GL, Larson JC, Hunt J, Shifren J, Rexrode KM, Caan B, Sternfeld B, Carpenter JS, Cohen L (2014) Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 174: 1058-1066

Juiceplus.com (2016) Abgerufen am 30.01.2016 von http://www.juiceplus.com/content/JuicePlus/de_de/Ueber-uns/faq/juiceplus.html

JuicePLUS+®.com (2015) Abgerufen am 30.12.2015 von http://www.juiceplus.com/content/dam/juiceplus/Ingridients_PDFs/Premium_DE.pdf

Juliá Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A, Pérez-lópez FR (2009) Cimicifuga recemosa treatment and health related quality of life in postmenopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 25: 21-26

Kawashima A, Madarame T, Koike H, Komatsu Y, Wise JA (2007) Four week supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 16: 411-421

Kiefer I, Prock P, Lawrence C, Wise J, Bieger W, Bayer P, Rathmanner T, Kunze M, Rieder A (2004) Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 23: 205-211

Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. (2013) Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (REal Women's VIews of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 10: 1790-1799

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT (2004) Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 65-74

Kuhl H (2005) Pharmacology of estrogens and progesterons: influence of different routes of administration. *Climacteric* 8 Suppl 1: 3-63

Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, Filler W (1953) Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endokrinol Metab* 13: 688-703

Leach MJ, Moore V (2012) Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2

Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J (2013) Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4

Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H (2016) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3

Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J (2011) Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 171: 1363-1369

Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR (2006) A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flushes during menopause. *Menopause* 13: 631-642

MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V (2004) Oral oestrogen and combined oestrogen/progesteron therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD002978.pub2

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J (2017) Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5 (Update of 2012)

Melby MK, Anderson D, Sievert LL, Obermeyer CM (2011) Methods used in cross-cultural comparisons of vasomotor symptoms and their determinants. *Maturitas* 70: 110-119

Metcalf MG, Livesey JH (1985) Gonadotropin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 105: 357-362

Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O (2009) Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 302: 298-305

Moyer VA, U.S Preventive Services Task Force (2013) Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 158: 47-54

NAMS (2012) The 2012 hormone therapy positon statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 19: 257-271

NAMS (2015) Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 22: 1155-1172

Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-e-Silva ACJS, Figueiredo JBP, Martins WP (2013) Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2

Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P (2005) Management of menopause-related symptoms: Evidence Report/Technology Assessment, No. 120. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 120: 1-6

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. *JAMA* 295: 2057-2071

Nelson HD (2008) Menopause. *Lancet* 371: 760-770

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) Menopause: diagnosis and management. NICE guideline (NG23) Published date: 12.11.2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413

Ortmann (2009) Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. Kurzversion der interdisziplinären S3-Leitlinie. *Frauenarzt* 10: 840-851
Langversion: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html

Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH (2005) Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 105: 1074-1083

Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A (2016) Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observatory study: The AGATA study. *Maturitas* 83: 40-44

Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ (2005) Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 366: 818-824

Panunzio MF, Pisano, A., Antoniciello A, Di Martiono V, Frisoli L, Cipriani V, Mongelli MA, Bronzetti G (2003) Supplementation with fruit and vegetable concentrate decreases plasma homocystein levels in a dietary controlled trial. *Nutrition Research* 23: 1221-1228

Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, Guzick DS (2006) Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 108: 41-48

Roll S, Nocon M, Willich SN (2011) Reduction of common cold symptoms by encapsulated juice powder concentrate of fruits and vegetables: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 150: 118-122

Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M (2014) Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD008582.pub2

Samman S, Sivarajah G, Man JC, Ahmad ZI, Petocz P, Caterson ID (2003) A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocystein in men. *J Nutr* 133: 2188-2193

Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR (2013) Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *J Hum Nutr Diet* 26: 56-70

Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N (2003) Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 88: 689-694

Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AEP, Farquhar C, Jordan V (2015) Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD011066.pub2

Schmitt, A (1953) Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie. *Geburtsh Frauenheilk* 13: 593-603

Shah NR, Borenstein J, Dubois RW (2005) Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 12. 668-678

Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H (2015) Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 18: 568-573

shop.juiceplus (2015) Abgerufen am 29.12.2015 von https://shop.juiceplus.ch/de_de/juiceplus.html

Smith MJ, Inserra PF, Watson RR, Wise JA, O`Neill KL (1999) Supplementation with fruit and vegetable extracts may decrease DNA damage in the peripheral lymphocytes of an elderly population. *Nutr Res* 19: 1507-1518

Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2006) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD001500

Tan MN, Kartal M, Guldal D (2014) The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Womens Health* 14: 38

Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T (2015) Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause* 22: 564-578

Torella M, Del Deo F, Grimaldi A, Iervolino SA, Pezzella M, Tammaro C, Gallo P, Rappa C, De Franciscis P, Colacurci N (2016) Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 207: 125-125

Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Sanjoaquin MA, Bakken K, Berrino F, Fournier A, Lund E, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Byrnes G, Chajes V, Rinaldi S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Koumantaki Y, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bas Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Rodríguez L, González CA, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Rodwell SA, Norat T, Romaguera D, Riboli E (2011) Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 128: 1881-1889

Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD (2006) Black cohosh and St. John´s wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 107: 247-255

Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein FN, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Lobo RA, Manson JE, Reid RL, Schmidt PJ, Stuenkel CA; North American Menopause Society (2008) Estrogen and progesteron use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 15: 584-602

Vashisht A, Wadsworth F, Carey A, Carey B, Studd J (2005) Bleeding profiles and effects on the endometrium for women using a novel combination of transdermal oestradiol and natural progesterone cream as part of a continuous combined hormone replacement regime. *BJOG* (2005): 1402-1406

Wiesinger F, Gresser U (2015) The effect of plant substances on the extent and clinical course of treatment-resistant chronic periodontitis. *J J Dent Res* 2: 029

Wise JA, Morin RJ, Sanderson R, Blum K (1996) Changes in plasma carotenoid, alpha-tocopherol, and lipid peroxide levels in response to supplementation with concentrated fruit and vegetable extracts: a pilot study. *CTR* 57: 445-461

Zhu X, Liew Y, Liu ZL (2016) Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD009023.pub2

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Professor Dr. med. Ursula Gresser für die herausragende Unterstützung und Motivation während der Datenerhebung und Auswertung meiner Studie bedanken. Ohne sie hätte ich die Arbeit neben einer Vollzeittätigkeit in meiner gynäkologischen Praxis nicht fertig stellen können.

Vielen Dank auch an meinen Praxiskollegen Dr. med. Eberhard von Imhoff und an mein gesamtes Praxisteam.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Teilnehmerinnen der Studie, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit zu erstellen.

Für die Unterstützung in der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Christine Gall aus dem IMBE/Lehrstuhl für Medizininformatik, Biometrie & Epidemiologie der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg danken.

Meiner Familie danke ich von Herzen für die Unterstützung während der gesamten Phase dieser Arbeit.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
DF	degree of freedom (=Freiheitsgrad)
EPT	Östrogen-Progesteron-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
HT	Hormontherapie
LH	Luteinisierendes Hormon
Max	Maximum
Min	Minimum
MP	Menopause
MRS	Menopause Rating Skala
Pr	probability (= Wahrscheinlichkeit)
RR	Blutdruck
STD	Standardabweichung
SD	standard deviation

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Laborveränderungen in der Menopause 7
Tabelle 2 Zusammenstellung der Zutaten von JuicePLUS+® 17
Tabelle 3 Untersuchungsbogen 19
Tabelle 4 Proliferationsgrad nach Schmitt 20
Tabelle 5 Der Menopause-Rating-Scale Fragebogen 23
Tabelle 6 Analyseset 1, Baseline Characteristics 27
Tabelle 7 Analyseset 1, MRS Gesamtscore 28
Tabelle 8 Analyseset 1, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1) 29
Tabelle 9 Analyseset 1, Response 29
Tabelle 10 Analyseset 1, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 30
Tabelle 11 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 31
Tabelle 12 Analyseset 1, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex 32
Tabelle 13 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex 33
Tabelle 14 Analyseset 1, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex 34
Tabelle 15 Analyseset 1, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex 34
Tabelle 16 Analyseset 1, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad 35
Tabelle 17 Analyseset 1, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie 36
Tabelle 18 Analyseset 2, Baseline Characteristics 36
Tabelle 19 Analyseset 2, MRS Gesamtscore 37
Tabelle 20 Analyseset 2, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1) 38
Tabelle 21 Analyseset 2, Response 38
Tabelle 22 Analyseset 2, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 39
Tabelle 23 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 40
Tabelle 24 Analyseset 2, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex 41
Tabelle 25 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex 42
Tabelle 26 Analyseset 2, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex 43
Tabelle 27 Analyseset 2, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex 43
Tabelle 28 Analyseset 2, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad 44
Tabelle 29 Analyseset 2, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie 44
Tabelle 30 Analyseset 3, Baseline Characteristics 45
Tabelle 31 Analyseset 3, MRS Gesamtscore 46
Tabelle 32 Analyseset 3, MRS Untergruppen, absolute Differenz (Untersuchung 3-Untersuchung 1) 47
Tabelle 33 Analyseset 3, Response 47
Tabelle 34 Analyseset 3, MRS Gesamt, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 48
Tabelle 35 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, somato-vegetativer Beschwerdekomplex 49
Tabelle 36 Analyseset 3, MRS Gesamt, psychologischer Beschwerdekomplex 50
Tabelle 37 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, psychologischer Beschwerdekomplex 51
Tabelle 38 Analyseset 3, MRS Gesamt, urogenitaler Beschwerdekomplex 52
Tabelle 39 Analyseset 3, MRS Einzelsymptome, urogenitaler Beschwerdekomplex 53
Tabelle 40 Analyseset 3, vaginale Atrophie, Proliferationsgrad 54
Tabelle 41 Analyseset 3, vaginale Atrophie, Test auf Symmetrie 54

Tabelle 42 Analyseset 3, Vergleich der Baselinewerte 55
Tabelle 43 Analyseset 3, Vergleich Siebler mit Analyseset Carmignani Placebo und HT. 56

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Analyseset 1, Boxplots totaler MRS Score 28
Abbildung 2 Analyseset 2, Boxplots totaler MRS Score 37
Abbildung 3 Analyseset 3, Boxplots totaler MRS Score 46

9.4 Originaldaten zur Statistik

9.4.1 Analyseset 1

Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	Mean	Std	Min	25%-Quantil	Median	75%-Quantil	Max
Alter	28	54.86	5.18	47.00	52.00	54.00	56.00	67.00
MP Alter	25	48.76	5.36	35.00	46.00	50.00	52.00	56.00
Zeit nach Beginn MP	25	6.76	7.73	0.00	1.00	4.00	11.00	27.00
Zeit nach Symptombeginn	28	2.43	4.52	0.00	0.00	0.00	2.00	15.00
BMI	28	25.19	5.37	18.10	21.20	23.55	27.00	41.70
RR systolisch	28	126.61	16.56	90.00	120.00	125.00	140.00	160.00
RR diastolisch	28	78.75	9.87	50.00	70.00	80.00	85.00	100.00

MRS-Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	**2**	**3**
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	17.86	10.89	10.00
	Std	6.16	4.55	5.82
	Min	7.00	4.00	2.00
	25%-Quantil	13.50	8.00	6.50
	Median	18.00	11.00	8.50
	75%-Quantil	28.50	13.50	11.00
	Max	30.00	23.00	23.00

MRS-Gesamtscore, Beschwerdekomplexe

		Untersuchung		
		1	2	3
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	7.61	4.57	4.18
	Std	3.27	3.18	3.38
	Min	3.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	5.00	2.50	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	10.00	6.00	5.50
	Max	14.00	16.00	15.00
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	6.82	4.21	4.07
	Std	3.06	2.39	2.77
	Min	1.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	4.00	2.50	2.00
	Median	6.00	4.00	3.50
	75%-Quantil	9.00	6.00	5.50
	Max	13.00	9.00	12.00
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Mean	3.43	2.11	1.75
	Std	2.63	1.81	2.01
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	1.00	0.00	0.00
	Median	3.00	2.00	1.00
	75%-Quantil	5.50	3.00	2.00
	Max	9.00	6.00	8.00

MRS-Untergruppen, absolute Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	28	-2.00	-3.43	3.04
Differenz somato-vegetative Beschwerden	28	-2.00	-2.75	3.19
Differenz urogynäkologische Beschwerden	28	-1.00	-1.68	2.42
Summe der Differenzen	28	-7.00	-7.86	5.45

MRS-Untergruppen, relative Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Anzahl Unt1 =0	Median	Mean	Std
Rel. Differenz psychologische Beschwerden	28	0	-50.00	-45.70	31.09
Rel. Differenz somato-vegetative Beschwerden	28	0	-33.33	-23.86	89.91
Rel. Differenz urogynäkologische Beschwerden	24	4	-55.00	-48.33	41.53
Summe der rel. Differenzen	28	0	-42.26	-42.35	25.93

MRS Einzelsymptome

		Untersuchung		
		1	2	3
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.50	1.00
	Mean	2.14	1.50	1.18
	Std	1.38	1.23	1.28
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.50
	Mean	1.11	0.43	0.61
	Std	0.96	0.63	0.74
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.39	1.61	1.54
	Std	1.17	1.17	1.20
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.18	0.68	0.75
	Std	1.33	0.86	1.04
Depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.29	1.32	1.36
	Std	0.98	1.09	1.19

		Untersuchung		
		1	2	3
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.00	0.50
	Mean	2.18	1.07	0.86
	Std	0.98	0.98	1.11
Ängstlichkeit	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.11	0.75	0.86
	Std	1.26	1.11	1.35
Erschöpfung	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.04	1.43	1.11
	Std	1.10	1.14	1.07
Sexualprobleme	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	0.50	0.50
	Mean	1.79	1.11	1.00
	Std	1.37	1.31	1.22
Harnwegsbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.82	0.39	0.32
	Std	1.06	0.63	0.48
Trockenheit der Scheide	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	0.00	0.00	0.00
	Mean	0.82	0.61	0.43
	Std	1.12	0.83	0.92

Proliferationsgrad in Kategorien:
1 = (1-2,2-1), 2 = (2,3), 3 = (3,3-4)

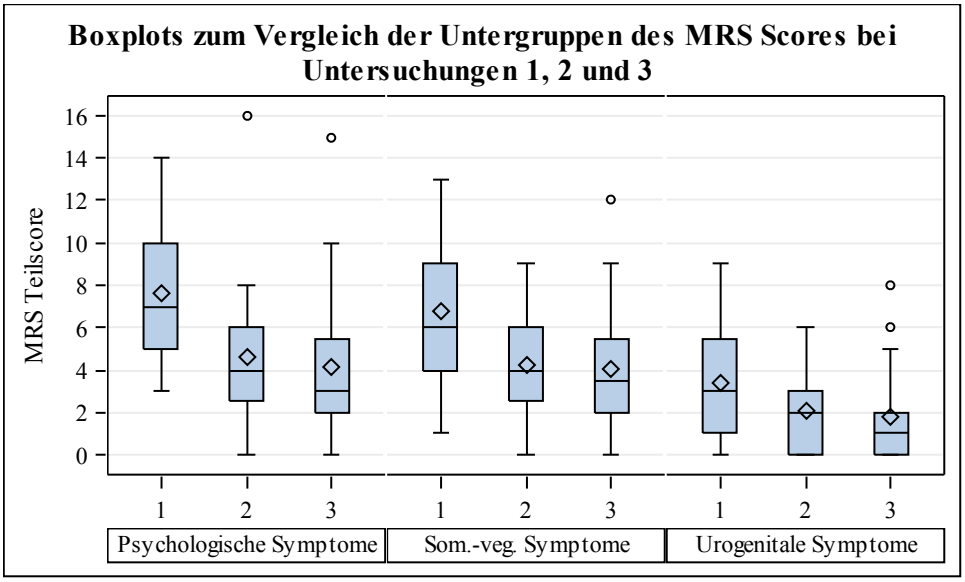
	Proliferationsgrad bei Untersuchung 3		
	1	2	3
	N	N	N
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1			
1	6	3	.
2	1	.	1
3	.	.	17

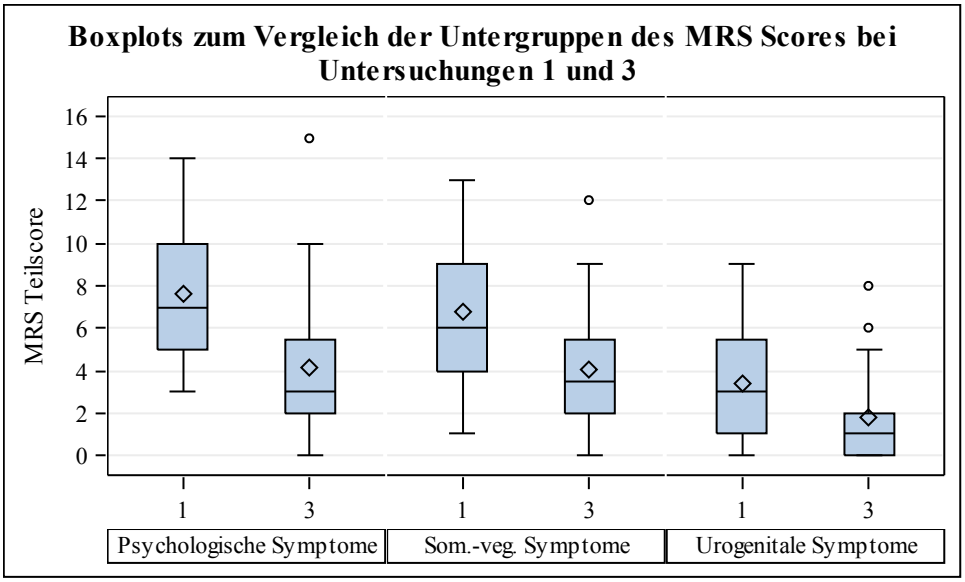
Proliferationsgrad Kreuztabelle

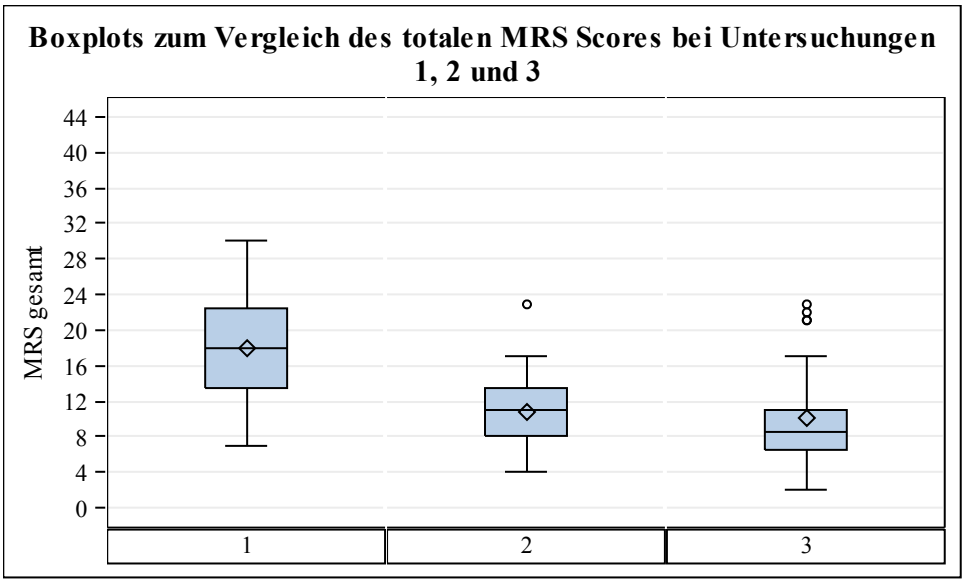
Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	6 21.43 66.67 85.71	3 10.71 33.33 100.00	0 0.00 0.00 0.00	9 32.14
2	1 3.57 50.00 14.29	0 0.00 0.00 0.00	1 3.57 50.00 5.56	2 7.14
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	17 60.71 100.00 94.44	17 60.71
Total	7 25.00	3 10.71	18 64.29	28 100.00

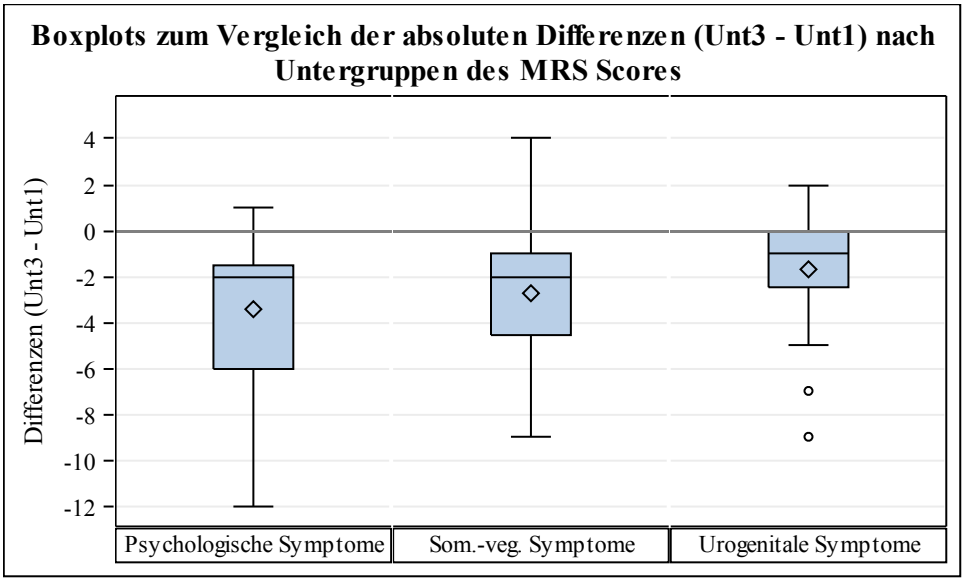
Proliferationsgrad Symmetrietest

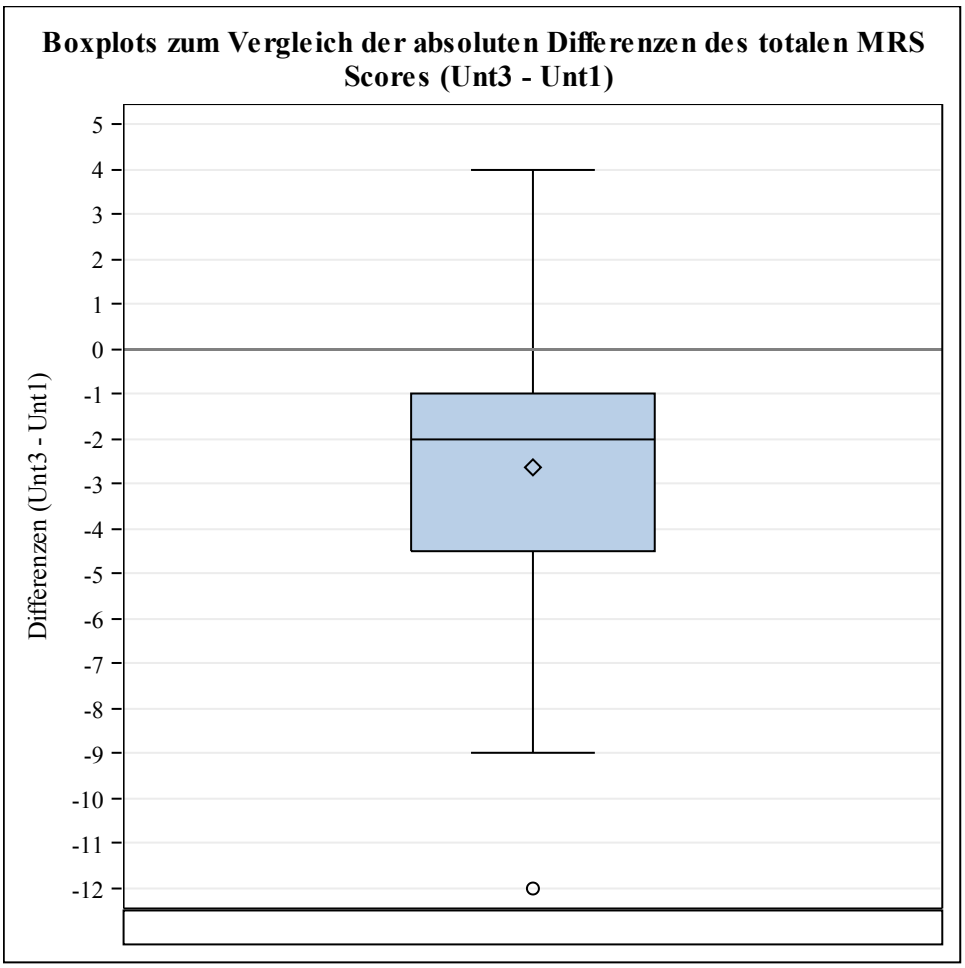
Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	2.0000
DF	3
Pr > S	0.5724

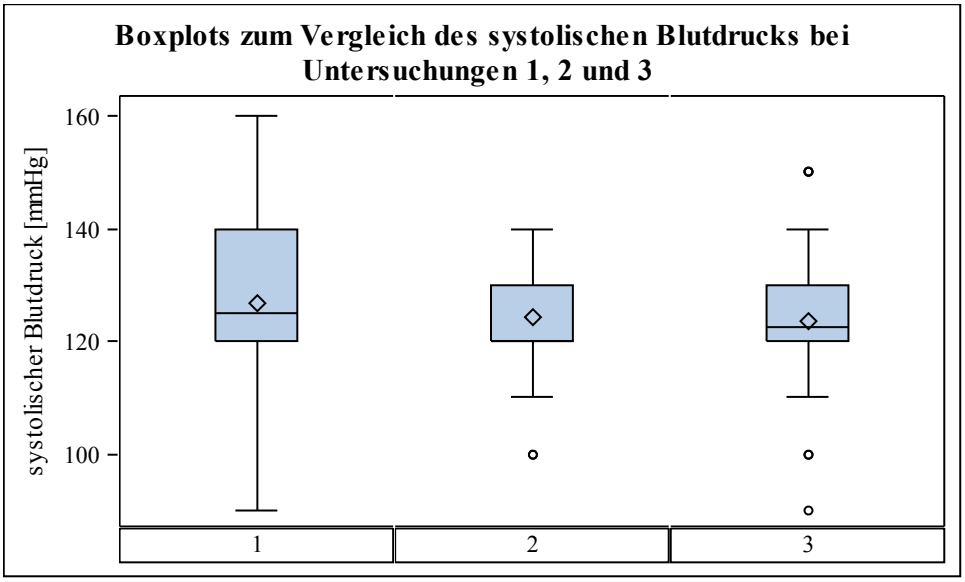

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS Teilscore
0
2
4
6
8
10
12
14
16
1
2
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome

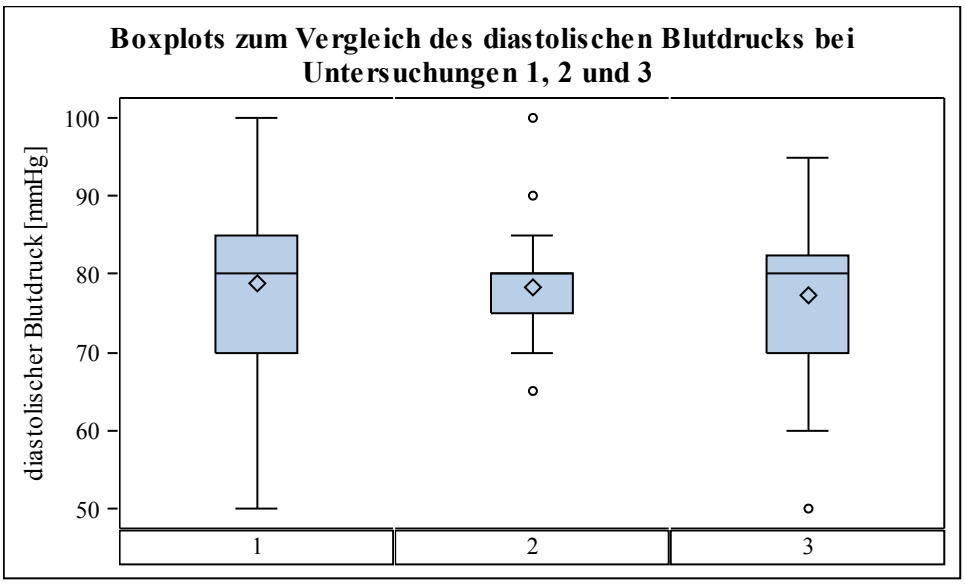

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1 und 3
MRS Teilscore
0
2
4
6
8
10
12
14
16
1
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich des totalen MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS gesamt
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
1
2
3


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen (Unt3 - Unt1) nach Untergruppen des MRS Scores
Differenzen (Unt3 - Unt1)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen des totalen MRS Scores (Unt3 - Unt1)
Differenzen (Unt3 - Unt1)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12


Boxplots zum Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
systolischer Blutdruck [mmHg]
160
140
120
100
1
2
3


Boxplots zum Vergleich des diastolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
diastolischer Blutdruck [mmHg]
100
90
80
70
60
50
1
2
3

9.4.2 Analyseset 2

Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	Mean	Std	Min	25%-Quantil	Median	75%-Quantil	Max
Alter	22	54.09	4.43	47.00	52.00	54.00	55.00	67.00
MP Alter	19	51.00	2.96	45.00	49.00	51.00	53.00	56.00
Zeit nach Beginn MP	19	3.84	4.45	0.00	0.00	3.00	5.00	14.00
Zeit nach Symptombeginn	22	1.91	4.23	0.00	0.00	0.00	1.00	15.00
BMI	22	24.31	4.41	18.10	21.20	23.35	26.50	37.80
RR systolisch	22	123.86	16.69	90.00	110.00	120.00	130.00	160.00
RR diastolisch	22	78.18	10.64	50.00	70.00	80.00	85.00	100.00

MRS-Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	2	3
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	17.45	10.86	10.50
	Std	6.09	4.41	5.56
	Min	7.00	4.00	4.00
	25%-Quantil	13.00	9.00	7.00
	Median	16.50	11.00	9.00
	75%-Quantil	28.00	12.00	11.00
	Max	28.00	23.00	23.00

MRS-Gesamtscore, Beschwerdekomplexe

		Untersuchung		
		1	2	3
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	7.86	4.68	4.36
	Std	3.41	3.24	3.47
	Min	3.00	0.00	1.00
	25%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	11.00	6.00	6.00
	Max	14.00	16.00	15.00
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	6.50	3.82	4.14
	Std	3.11	2.08	2.14
	Min	1.00	0.00	1.00
	25%-Quantil	4.00	2.00	3.00
	Median	6.00	4.00	4.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	13.00	7.00	9.00
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Mean	3.09	2.36	2.00
	Std	2.31	1.92	2.18
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	1.00	0.00	0.00
	Median	2.50	2.50	2.00
	75%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Max	7.00	6.00	8.00

MRS-Untergruppen, absolute Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	22	-2.00	-3.50	3.16
Differenz somato-vegetative Beschwerden	22	-2.00	-2.36	2.82
Differenz urogynäkologische Beschwerden	22	-1.00	-1.09	1.60
Summe der Differenzen	22	-6.50	-6.95	4.73

MRS-Untergruppen, relative Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Anzahl Unt1 =0	Median	Mean	Std
Rel. Differenz psychologische Beschwerden	22	0	-50.00	-45.43	29.43
Rel. Differenz somato-vegetative Beschwerden	22	0	-33.33	-16.08	97.93
Rel. Differenz urogynäkologische Beschwerden	19	3	-55.00	-42.41	43.04
Summe der rel. Differenzen	22	0	-40.83	-38.73	23.72

MRS Einzelsymptome

		Untersuchung		
		1	2	3
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.00	1.50	1.00
	Mean	1.95	1.41	1.27
	Std	1.29	1.10	1.28
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	1.00
	Mean	1.05	0.36	0.59
	Std	1.00	0.58	0.59
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.50	2.00	1.00
	Mean	2.41	1.45	1.45
	Std	1.22	1.01	1.06
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.50
	Mean	1.09	0.59	0.82
	Std	1.23	0.73	1.01
Depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	22	22	22
	Median	2.50	1.00	1.00
	Mean	2.36	1.32	1.27
	Std	0.85	0.95	1.08
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	28	28	28
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.27	1.18	0.91

		Untersuchung		
		1	2	3
	Std	0.98	1.01	1.15
Ängstlichkeit	Anzahl Beobachtungen	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.23	0.82	0.95
	Std	1.34	1.18	1.40
Erschöpfung	Anzahl Beobachtungen	22	22	22
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.00	1.36	1.23
	Std	1.07	1.14	1.11
Sexualprobleme	Anzahl Beobachtungen	22	22	22
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	1.77	1.27	1.14
	Std	1.38	1.39	1.28
Harnwegsbeschwerden	Anzahl Beobachtungen	22	22	22
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.64	0.45	0.36
	Std	0.73	0.67	0.49
Trockenheit der Scheide	Anzahl Beobachtungen	22	22	22
	Median	0.00	0.00	0.00
	Mean	0.68	0.64	0.50
	Std	0.99	0.85	1.01

Analyseset ohne HE (28 Pat): Proliferationsgrad in Kategorien: 1 = (1-2,2-1), 2 = (2,3), 3 = (3,3-4)

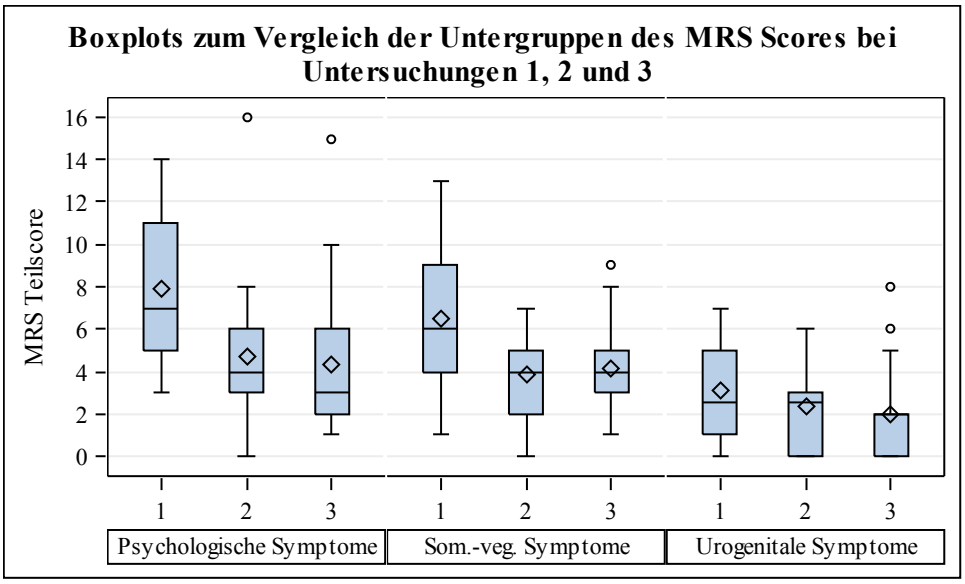
	Proliferationsgrad bei Untersuchung 3		
	1	2	3
	N	N	N
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1			
1	5	2	.
2	.	.	1
3	.	.	14

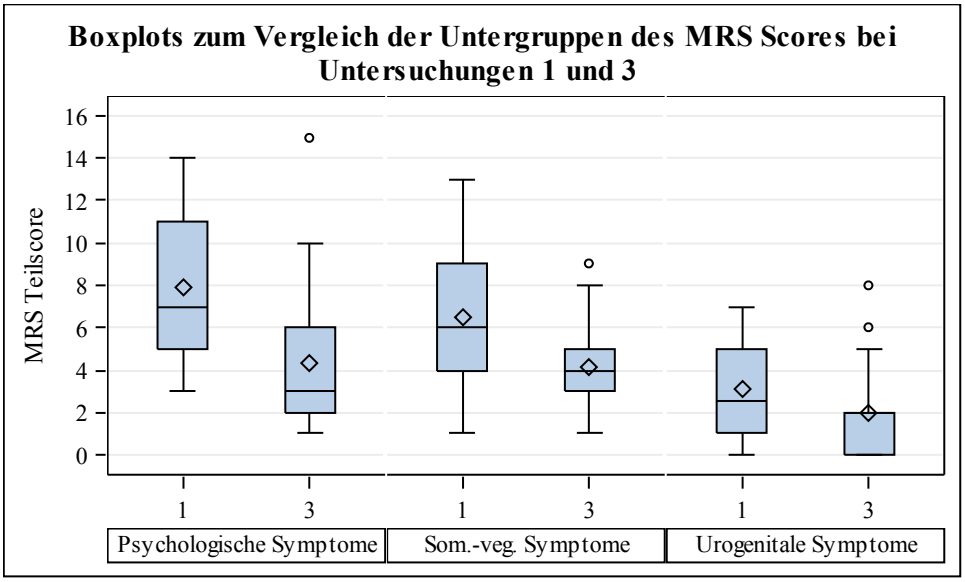
Proliferationsgrad Kreuztabelle

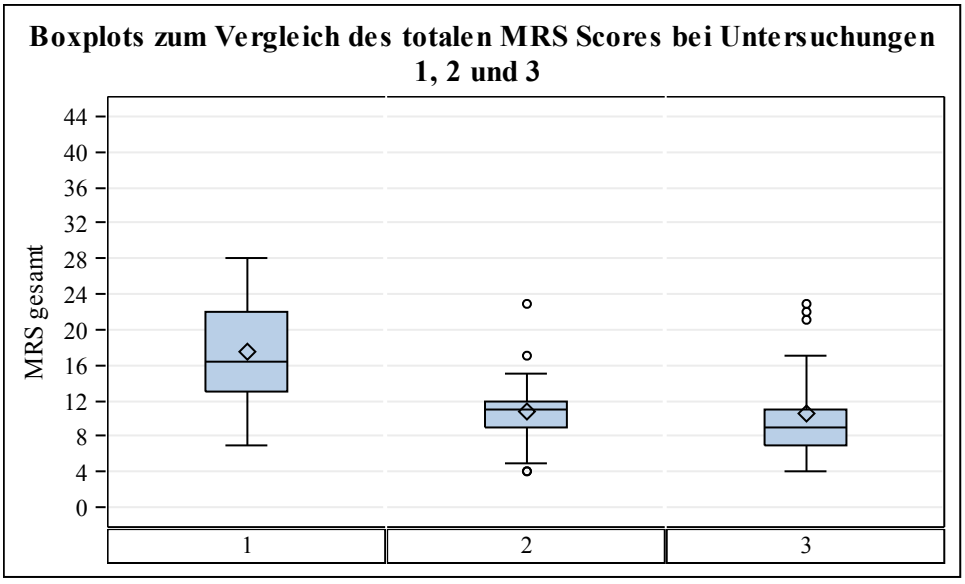
Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	5 22.73 71.43 100.00	2 9.09 28.57 100.00	0 0.00 0.00 0.00	7 31.82
2	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	1 4.55 100.00 6.67	1 4.55
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	14 63.64 100.00 93.33	14 63.64
Total	5 22.73	2 9.09	15 68.18	22 100.00

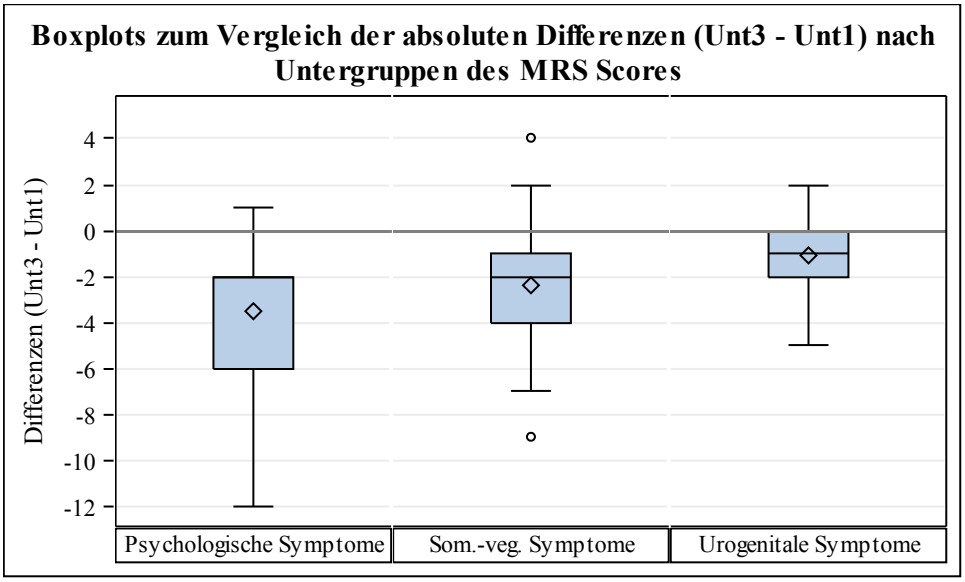
Proliferationsgrad Symmetrietest

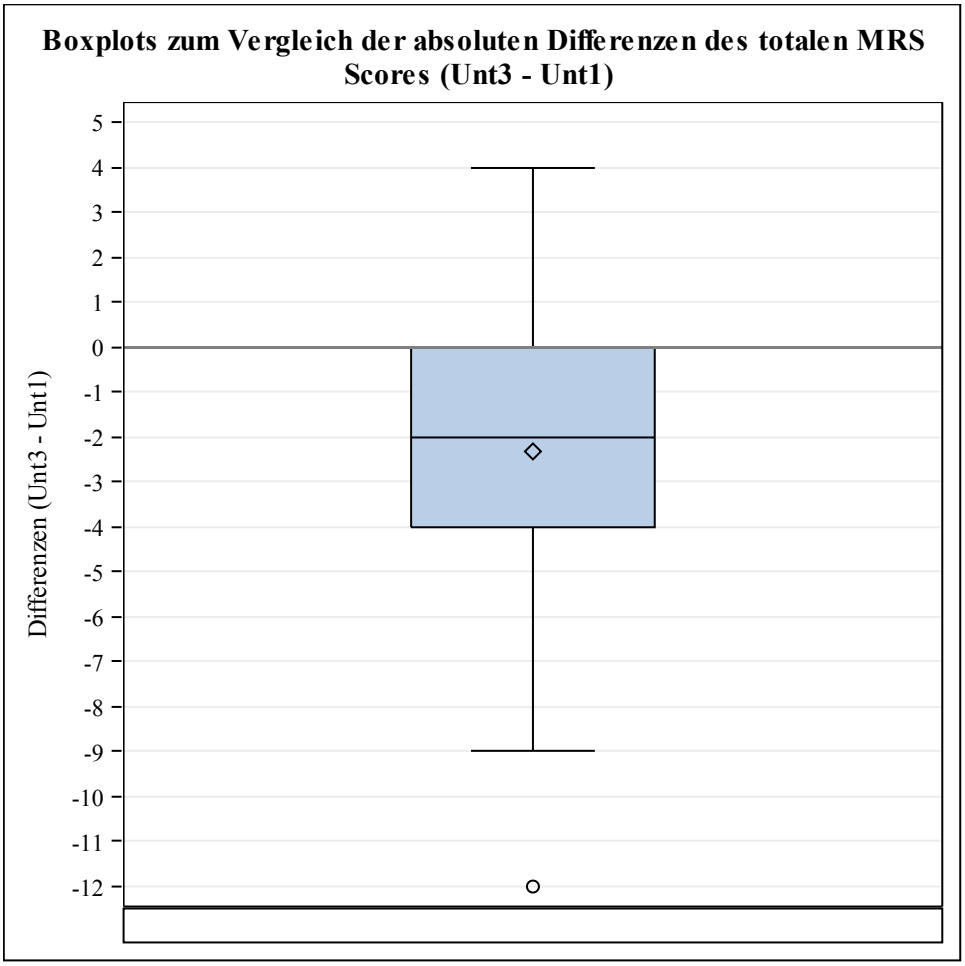
Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	3.0000
DF	3
Pr > S	0.3916

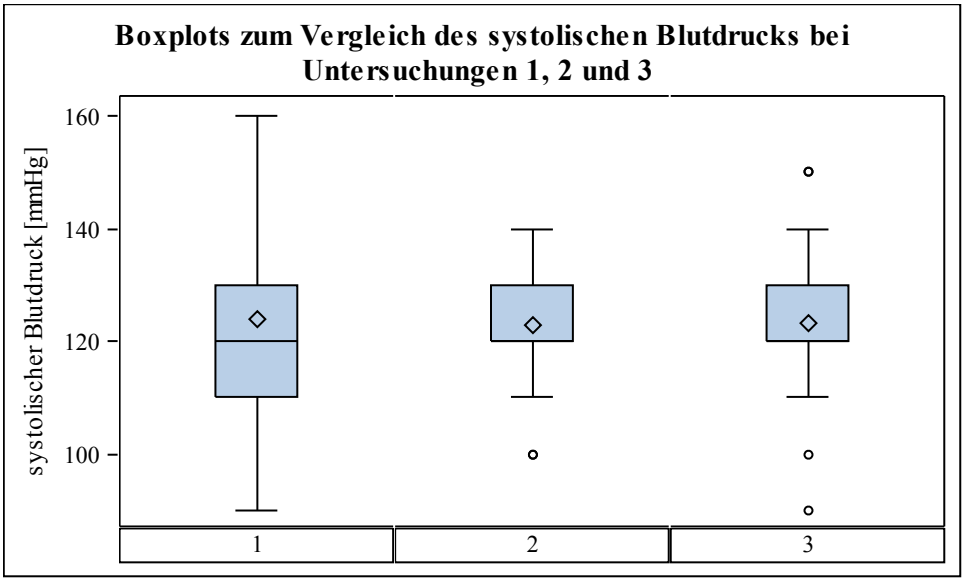

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS Teilscore
0
2
4
6
8
10
12
14
16
1
2
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome

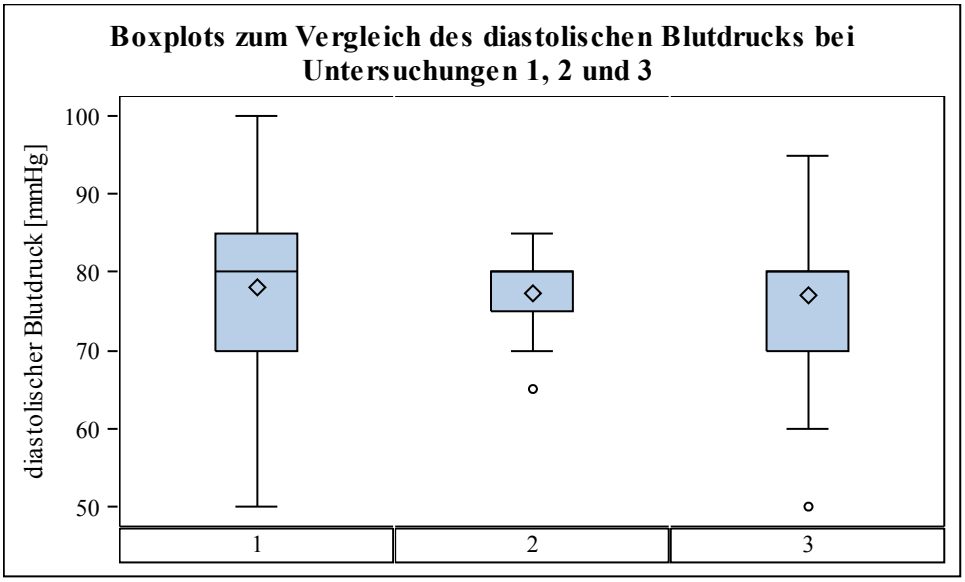

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1 und 3
MRS Teilscore
0
2
4
6
8
10
12
14
16
1
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich des totalen MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS gesamt
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
1
2
3


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen (Unt3 - Unt1) nach Untergruppen des MRS Scores
Differenzen (Unt3 - Unt1)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen des totalen MRS Scores (Unt3 - Unt1)
Differenzen (Unt3 - Unt1)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12


Boxplots zum Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
systolischer Blutdruck [mmHg]
160
140
120
100
1
2
3


Boxplots zum Vergleich des diastolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
diastolischer Blutdruck [mmHg]
100
90
80
70
60
50
1
2
3

9.4.3 Analyseset 3

Baseline Characteristics

	Anzahl Beobachtungen	Mean	Std	Min	25%-Quantil	Median	75%-Quantil	Max
Alter	13	55.54	4.89	49.00	54.00	55.00	56.00	67.00
MP Alter	13	49.92	2.84	45.00	49.00	50.00	51.00	55.00
Zeit nach Beginn MP	13	5.62	4.35	1.00	3.00	5.00	6.00	14.00
Zeit nach Symptombeginn	13	3.08	5.24	0.00	0.00	0.00	2.00	15.00
BMI	13	24.38	5.41	18.10	21.20	28.20	26.60	37.80
RR systolisch	13	124.62	17.50	90.00	120.00	120.00	130.00	160.00
RR diastolisch	13	77.31	10.92	50.00	70.00	80.00	80.00	90.00

MRS-Gesamtscore

		Untersuchung		
		1	2	3
MRS gesamt	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	17.54	11.31	10.15
	Std	5.39	2.18	4.14
	Min	7.00	8.00	6.00
	25%-Quantil	14.00	10.00	8.00
	Median	18.00	11.00	9.00
	75%-Quantil	21.00	12.00	11.00
	Max	27.00	15.00	28.00

MRS-Gesamtscore, Beschwerdekomplexe

		Untersuchung		
		1	2	3
Psychologische Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	7.00	4.15	3.69
	Std	2.77	1.46	2.43
	Min	3.00	2.00	1.00
	25%-Quantil	5.00	3.00	2.00
	Median	7.00	4.00	3.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	12.00	7.00	9.00
Somato-vegetative Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	6.92	3.77	4.46
	Std	3.48	2.20	1.90
	Min	1.00	0.00	2.00
	25%-Quantil	4.00	3.00	3.00
	Median	6.00	4.00	4.00
	75%-Quantil	9.00	5.00	5.00
	Max	13.00	7.00	9.00
Urogenitale Symptome	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Mean	3.62	3.38	2.00
	Std	2.29	1.66	1.58
	Min	0.00	0.00	0.00
	25%-Quantil	2.00	3.00	1.00
	Median	4.00	3.00	2.00
	75%-Quantil	5.00	4.00	2.00
	Max	7.00	6.00	6.00

MRS-Untergruppen, absolute Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Median	Mean	Std
Differenz psychologische Beschwerden	13	-2.00	-3.31	2.87
Differenz somato-vegetative Beschwerden	13	-2.00	-2.46	3.33
Differenz urogynäkologische Beschwerden	13	-1.00	-1.62	1.71
Summe der Differenzen	13	-7.00	-7.38	4.65

MRS-Untergruppen, relative Differenz

	Anzahl Beobachtungen	Anzahl Unt1 =0	Median	Mean	Std
Rel. Differenz psychologische Beschwerden	13	0	-50.00	-45.87	30.78
Rel. Differenz somato-vegetative Beschwerden	13	0	-25.00	-2.55	123.08
Rel. Differenz urogynäkologische Beschwerden	12	1	-50.00	-39.37	34.84
Summe der rel. Differenzen	13	0	-40.00	-39.33	28.29

MRS Einzelsymptome

		Untersuchung		
		1	2	3
Hitzewallungen	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.00	1.31	1.31
	Std	1.53	1.11	1.11
Herzbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	1.31	0.46	0.46
	Std	1.11	0.66	0.52
Schlafstörungen	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	3.00	2.00	1.00
	Mean	2.46	1.38	1.46
	Std	1.33	0.96	0.97
Gelenk-, Muskelbeschwerden	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	1.00	1.00	1.00
	Mean	1.15	0.62	1.23
	Std	1.07	0.65	1.09
depressive Verstimmung	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	1.00
	Mean	2.15	1.15	0.92
	Std	0.80	0.80	0.86
Reizbarkeit	**Anzahl Beobachtungen**	13	13	13
	Median	2.00	1.00	0.00
	Mean	1.92	0.85	0.54

		Untersuchung		
		1	2	3
	Std	0.86	0.69	0.88
Ängstlichkeit	Anzahl Beobachtungen	13	13	13
	Median	1.00	0.00	0.00
	Mean	0.92	0.54	0.77
	Std	0.95	0.88	1.17
Erschöpfung	Anzahl Beobachtungen	13	13	13
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.00	1.62	1.46
	Std	1.15	0.87	1.13
Sexualprobleme	Anzahl Beobachtungen	13	13	13
	Median	2.00	2.00	1.00
	Mean	2.15	1.85	1.31
	Std	1.46	1.46	1.25
Harnwegsbeschwerden	Anzahl Beobachtungen	13	13	13
	Median	1.00	1.00	0.00
	Mean	0.69	0.62	0.38
	Std	0.48	0.65	0.51
Trockenheit der Scheide	Anzahl Beobachtungen	13	13	13
	Median	0.00	1.00	0.00
	Mean	0.77	0.92	0.31
	Std	1.09	0.95	0.63

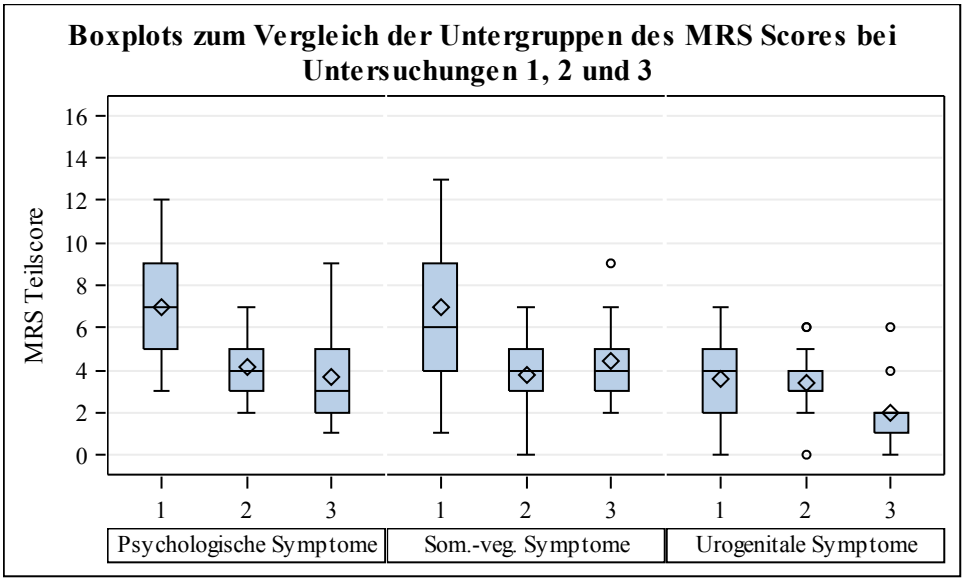
	Proliferationsgrad bei Untersuchung 3		
	1	2	3
	N	N	N
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1			
1	5	2	.
2	.	.	.
3	.	.	6

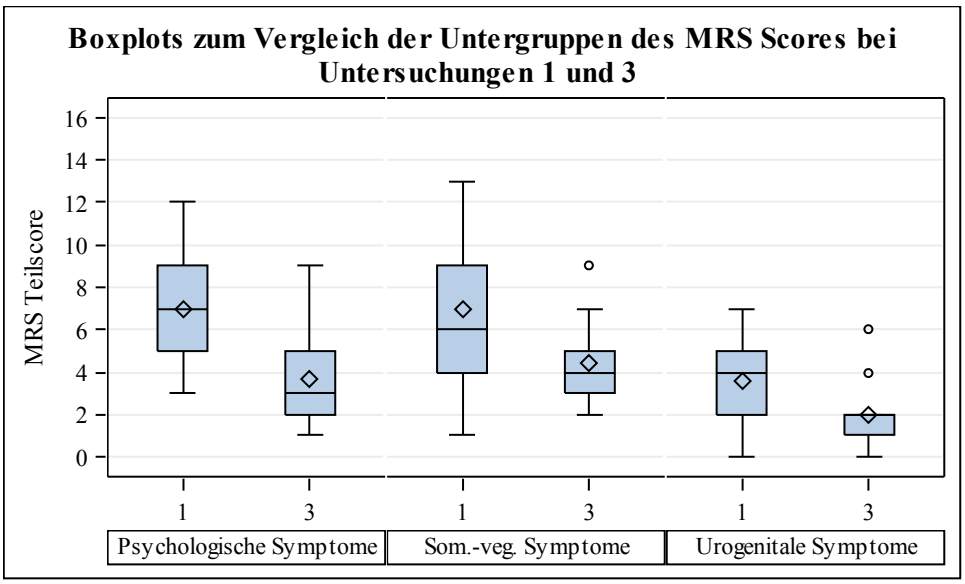
Proliferationsgrad Kreuztabelle

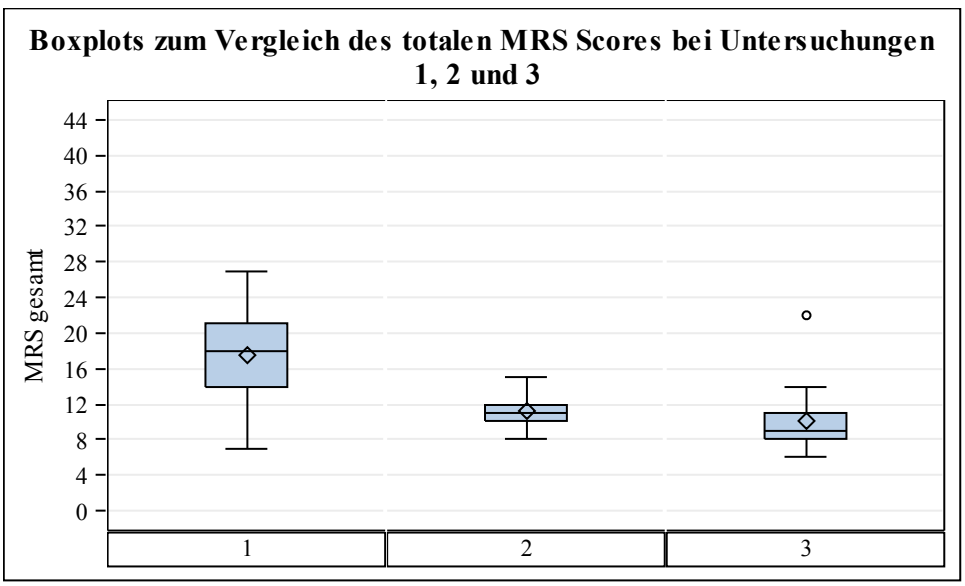
Proliferationsgrad				
Proliferationsgrad bei Untersuchung 1	**Proliferationsgrad bei Untersuchung 3**			
Absolute Häufigkeit **Prozent** **Zeilenhäufigkeit** **Spaltenhäufigkeit**	**1**	**2**	**3**	**Total**
1	5 38.46 71.43 100.00	2 15.38 28.57 100.00	0 0.00 0.00 0.00	7 53.85
2	0 0.00 . 0.00	0 0.00 . 0.00	0 0.00 . 0.00	0 0.00
3	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	6 46.15 100.00 100.00	6 46.15
Total	5 38.46	2 15.38	6 46.15	13 100.00

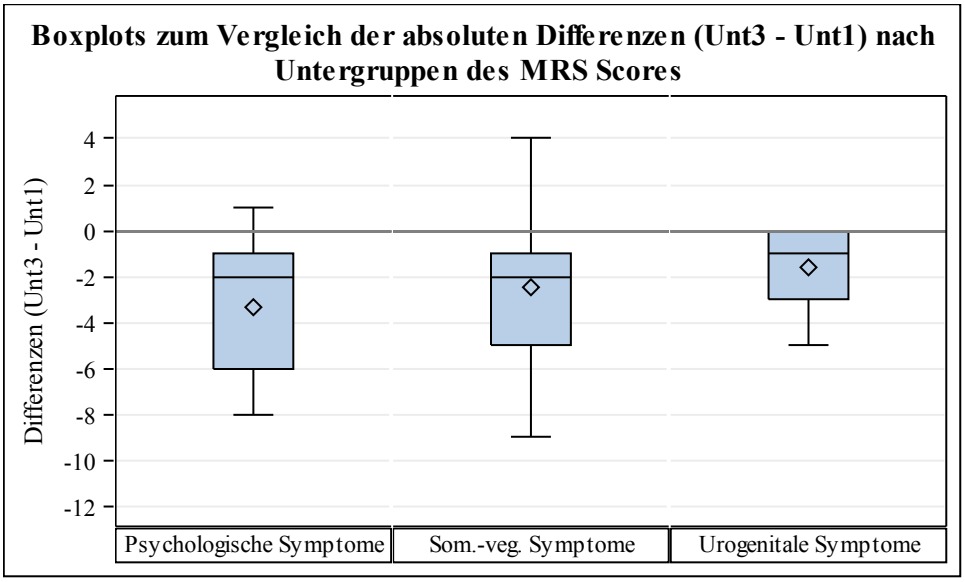
Proliferationsgrad Symmetrietest

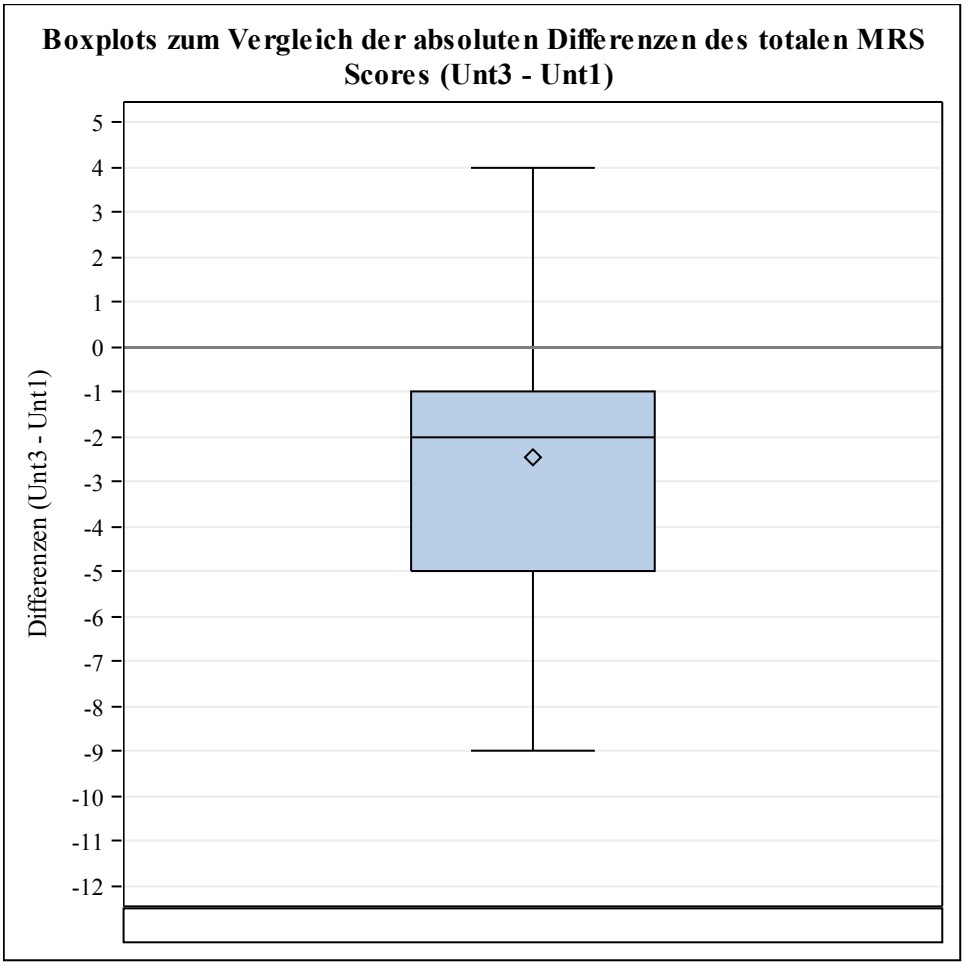
Bowker's Test of Symmetry	
Statistic (S)	2.0000
DF	3
Pr > S	0.5724

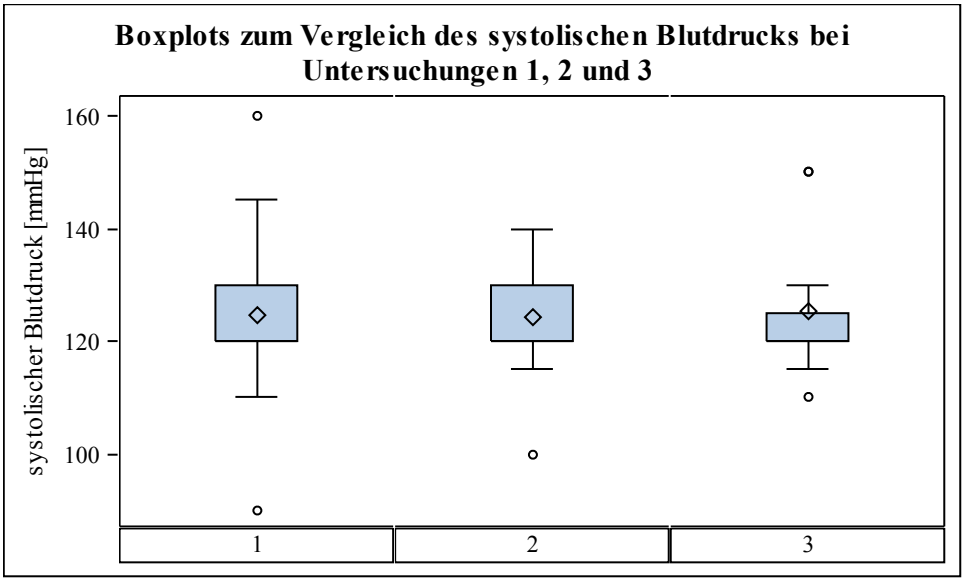

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS Teilscore
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
2
3
1
2
3
1
2
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome

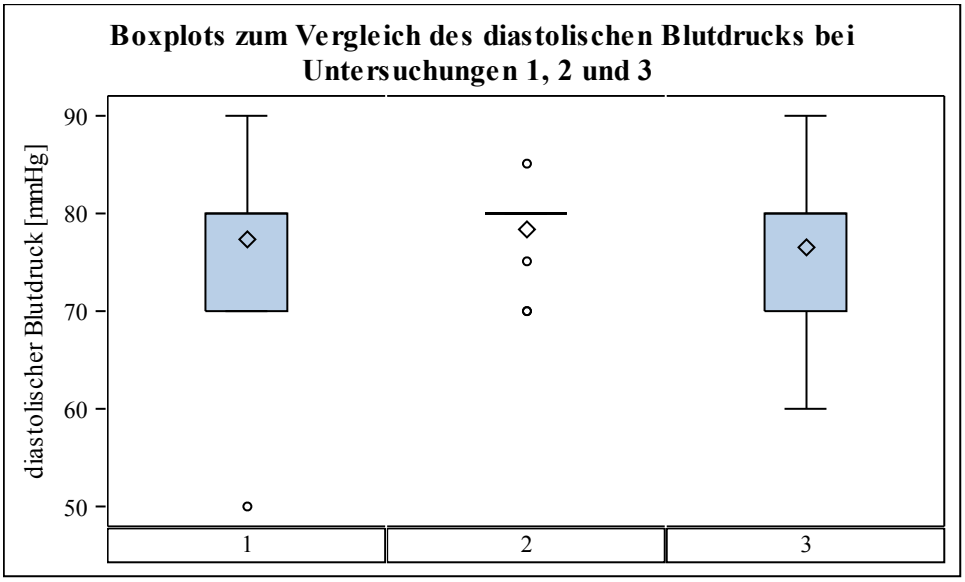

Boxplots zum Vergleich der Untergruppen des MRS Scores bei Untersuchungen 1 und 3
MRS Teilscore
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
1
3
1
3
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich des totalen MRS Scores bei Untersuchungen 1, 2 und 3
MRS gesamt
44
40
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0
1
2
3


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen (Unt3 - Unt1) nach Untergruppen des MRS Scores
Differenzen (Unt3 - Unt1)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
Psychologische Symptome
Som.-veg. Symptome
Urogenitale Symptome


Boxplots zum Vergleich der absoluten Differenzen des totalen MRS Scores (Unt3 - Unt1)
Differenzen (Unt3 - Unt1)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12


Boxplots zum Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
systolischer Blutdruck [mmHg]
160
140
120
100
1
2
3


Boxplots zum Vergleich des diastolischen Blutdrucks bei Untersuchungen 1, 2 und 3
diastolischer Blutdruck [mmHg]
90
80
70
60
50
1
2
3

Eidesstattliche Erklärung

Siebler, Stefanie Isabell

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Untersuchung zum Einfluss pflanzlicher Stoffe in der Ernährung auf klimakterische Beschwerden

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wendelstein, den 20.03.2017 Unterschrift Doktorandin