

Einfluss von körperlichem Training und Cimicifuga Racemosa auf gesundheitliche Risikofaktoren und Beschwerden der Menopause

Michael Bebenek, Wolfgang Kemmler, Simon von Stengel
Osteoporoseforschungszentrum (OFZ), Institut für Medizinische Physik (IMP)
Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg

Kooperationspartner

Frauenklinik, FAU
Institut für Medizinische Physik (IMP), FAU
Institut für Sport und Sportwissenschaft (ISS), FAU
Lehrstuhl für Biometrie und medizinische Statistik, FAU
Netzwerk Knochengesundheit e.V.
Siemens Betriebskrankenkasse

Korrespondenzadresse:

Michael Bebenek
Osteoporoseforschungszentrum, Institut für Medizinische Physik
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestrasse 91
D-91052 Erlangen

Einführung:

Die Zeit des Klimakteriums und der frühen Menopause ist ein kritischer Abschnitt im Leben der Frau. Verbunden mit dem sukzessiven Erlöschen der Ovarialfunktion kommt es in dieser Lebensperiode neben den bekannten Wechseljahresbeschwerden zu einer deutlichen Zunahme des Osteoporoserisikos sowie weiterer chronischer Erkrankungen¹, die sich unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ subsumieren lassen.

Nur wenige Interventionsformen haben das Potential diese völlig unterschiedlichen Risikofaktoren der frühen Postmenopause übergreifend positiv zu beeinflussen. Regelmäßiges intensives körperliches Training weist dieses Potential zumindest teilweise auf². Innerhalb der Erlanger Fitness und Osteoporose Präventions-Studie (EFOPS) wurde diese Fragestellung bei einem früh-postmenopausalen Frauenkollektiv (1-8 Jahre nach der Menopause) über 5 Jahre untersucht²⁻⁵. Hier zeigt ein intensives körperliches Training moderat positiven Einfluss insbesondere auf Parameter einer Osteoporose aber auch auf einige ausgewählte Herz-Kreislauf-Risikofaktoren.

Auch pflanzliche Arzneimittel könnten in diesem Zusammenhang eine „natürliche Alternative“ zur klassischen medikamentösen Therapie darstellen. Das Extrakt der Traubensilberkerze (CR BNO 1055) ist seit Jahren als Supplement erhältlich. In tierexperimentellen Studien konnten deutliche östrogenartige Wirkungen auf den Hormon-, Knochen- und Fettstoffwechsel nachgewiesen werden⁶. Eine weitere humane Studie zeigte günstige Effekte des CR BNO 1055-Extrakts u.a. auf relevante Knochenmarker⁷.

Eine Kombination beider Wirkstoffe erscheint nach der von Frost und Turner^{7, 8} vorgeschlagenen Set-Point-Theorie erfolversprechend. Gemäß dieser Theorie beeinflussen sich mechanische und nicht mechanische Reize gegenseitig. Östrogenmangel erhöht dabei die Reizschwelle, die zum Erhalt bzw. zur Stimulation neuer Knochenmasse überschritten werden muss (minimum effective strain), d.h. mechanische Reize, die prämenopausal Effekte am Knochen auslösen, zeigen bei postmenopausalen Frauen keine Wirkung mehr^{9, 10}. Inwieweit eine Kombination des Traubensilberkerzen-Wurzenstockextraktes und geeignetem körperlichem Training einer isolierten Verabreichung überlegen ist, wurde bislang kaum erforscht. Wu et al.^{11, 12}, die den Einfluss einer kombinierten Intervention von körperlichem Training und Soja-Isoflavonen auf Knochendichte, Körperfettgehalt und Lipidmetabolismus untersuchten, konnten keine positiven Interaktionseffekte auf den Knochen nachweisen, ein Ergebnis das u.E. nach nicht zuletzt mit einer (zu) deutlich unterschwelligen sportlichen Intervention (moderates Gehen) in Verbindung mit einem vergleichsweise leistungsfähigen Kollektiv früh postmenopausaler Frauen korreliert.

Im Rahmen der geplanten Studie soll daher der Effekt einer kombinierten einjährigen Gabe des Traubensilberkerzen-Extraktes (CR BNO 1055, 40 mg/d) in Verbindung mit einem intensiven Sportprogramm hinsichtlich der Beeinflussung früh-postmenopausaler Risikofaktoren (s.u.), mit einer isolierten Gabe verglichen werden.

Ausgewählte Publikationen

- 1 Burghardt M. Exercise at menopause: a critical difference. *Medscape Womens Health* 1999;4:1.
- 2 Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. Impact of intense exercise on physical fitness, quality of life, and bone mineral density in early postmenopausal women. Year 2 results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Int Med* 2004;164:1084-1091.
- 3 Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. Exercise Effects on Fitness and BMD in Early Postmenopausal Women: 1 year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:2115-2123.
- 4 Kemmler W, Engelke K, von Stengel S, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, et al. Long Term Exercise Favorably Affects Menopausal Risk Factors: The EFOPS-study. *J Strength Cond Res* 2007;21.
- 5 von Stengel S, Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Kalender WA, Engelke K. Power Training is more Effective than Strength Training to Maintain Bone Mineral Density in Postmenopausal Woman. *J Appl Physiol* 2005;99:181-188.
- 6 Seidlová-Wuttke D, Jarry H., Becker T, Christoffel W, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa Extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 44 Suppl. 2003;39-50.
- 7 Wuttke W, Gorkow Ch, DVM, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause* 2006 13/2, 185-196.
- 8 Frost HM. The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7:253-261.
- 9 Turner CH. Homeostatic control of bone structure: an application of feedback theory. *Bone* 1991;12:203-217.
- 10 Bassey EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW. Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *J Bone Miner Res* 1998;13:1805-1813.
- 11 Sugiyama T, Yamaguchi A, Kawai S. Effects of skeletal loading on bone mass and compensation mechanism in bone: a new insight into the "mechanostat" theory. *J Bone Miner Metab* 2002;20:196-200.
- 12 Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, et al. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006;55:423-433.
- 13 Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:780-789.
- 14 Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, F. D, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-694.

Untersuchungsplan

Die Untersuchung wird als randomisiert-kontrollierte Studie in enger Anlehnung an die überarbeitete Consort Guideline¹⁴ durchgeführt.

Hypothese:

Die kombinierte Gabe eines Traubensilberkerzen-Wurzelstockextrakts (40 mg/d; CR BNO 1055) und körperlichem Training zeigt signifikante Effekte auf die unten genannten Endpunkte früh-postmenopausaler Frauen.

Primäre Endpunkte:

- Osteoporose
- metabolisches Syndrom

Sekundäre Endpunkte:

- körperliche Leistungsfähigkeit (sportmotorische Tests)
- Wechseljahresbeschwerden, Lebensqualität (Fragebogen)

Stichprobe:

Die Projektteilnehmer sollen möglichst repräsentativ aus der Region Erlangen-Nürnberg ausgewählt werden. Geplant ist eine Zufallsauswahl, die mit Hilfe des Einwohnermelderegisters durchgeführt wird. Die Stichprobe soll insgesamt 150 Probanden (s.o.) umfassen, die zufällig auf die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe verteilt werden.

- Interventionsgruppe 1: Gesundheitssportgruppe, Vitamin D, Kalzium (n=50)
- Interventionsgruppe 2: Gesundheitssportgruppe + Extrakt der Traubensilberkerze (CR BNO 1055), Vitamin D, Kalzium (n=50)
- Kontrollgruppe: Wellness, Vitamin D, Kalzium (n=50)

Einschlusskriterien:

- kaukasische Frauen, früh-postmenopausale Frauen 1-3 Jahre nach Menopause
- BMI ≥ 25 kg/m²,

Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Interventionsstudien
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Thrombose oder Embolien
- Frakturen des proximalen Femurs oder der Wirbelsäule, soweit bekannt
- Sekundäre Osteoporosen
- Hyperparathyreodismus
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenmetabolismus im Zeitraum von zwei Jahren vor Studienbeginn
- Maligne Erkrankungen und Erkrankung an einem hormonabhängigen Tumor
- sehr geringe körperliche Leistungsfähigkeit (< 75 Watt auf dem Fahrradergometer)
- Gewichtsverlust von > 5 kg in den vergangenen 6 Monaten durch Intervention (Diät, Sport)
- Alkoholmissbrauch

Intervention:

- ambulantes körperliches Gruppentraining (3 gemeinsame Übungstermine, einmaliges Heimprogramm). 12-wöchige Blöcke mit Ausdauerbelastung mit intermittierenden 6-wöchigen Abschnitten hoher Kraftbelastung.
- Substitution mit Traubensilberkerzen-Wurzelstock-Extrakt (CR BNO 1055: 40mg/d)
- Substitution von maximal 1500 mg Kalzium und 1000 IE Vitamin D pro Tag für alle Teilnehmer (Trainings- und Kontrollgruppen; in Abhängigkeit von der initialen Ernährungsanalyse)

Messgrößen:

- Anthropometrische Daten: Grösse, Gewicht, Körperzusammensetzung (DXA) incl. Umfangsmessungen (0, 12 Monate)
- Klinische Untersuchung (Beschwerdekomplex) (0, 12 Monate)
- Eingangsfragebogen und Kontrollfragebogen nach 12 Monaten
- Sportmotorische Tests (Leistungstests 0, 12 Monate)
- Ernährungsanalyse über 5 Tage (0, 12 Monate)
- Labor (0, 6, 12 Monate):
HK-, Diabetes-Risikofaktoren: Blutfette (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, vLDL-C, hsCRP, PAI-I, Glucose, HbA_{1c})
Osteoporose-Risikofaktoren: Ca, Phosphat, alkalische Phosphatase
- Blutdruck (0, 6, 12, Monate)
- Densitometrie (0, 12 Monate):
DXA: Gesamtkörper-Knochendichte (BMD) und Körperzusammensetzung, Schenkelhals-BMD, LWS-BMD
QCT: LWS-BMD sowie abdominales subkutanes und viszerales Körperfett

	QCT LWS	QCT Fe- mur	DXA Femur	DXA LWS	DXA Gesamt- körper
0 Monate	X		X	X	X
12 Monate	X		X	X	X

Derzeitiger Stand der Studie: Ethikantrag eingereicht und genehmigt

Zeitplan

Gewinnung der Datenbasis für Rekrutierung, Anschreiben	Januar 2008
Rekrutierung der Teilnehmerinnen:	Februar 2008
Messperiode I	März 2008
Beginn der Intervention	April 2008
Ende der Intervention	März 2009
Meßperiode II	April 2009
Dateneingabe und Analyse	Mai-Juni 2009

Osteoporoseforschungszentrum, Institut für Medizinische Physik

Die Mitarbeiter des IMP und OFZ steuern nationale und internationale Expertisen auf den Gebieten Densitometrie, Studiendesign und Osteoporoseprävention durch Sport bei. Das OFZ führte in enger Kollaboration mit dem Verein Netzwerk Knochengesundheit u.a. die EFOPS Studie, die bisher weltweit größte und längste Trainingsstudie mit früh-postmenopausalen Frauen durch. Das spezielle Sportprogramm wurde von Dr. Kemmler entwickelt, der schon im Vorfeld Studien in diesem Gebiet durchgeführt hatte. EFOPS belegte eindrucksvoll die Effektivität eines körperlichen Trainings zur Osteoporoseprophylaxe frakturgefährdeter, früh-postmenopausaler Frauen. Die Ergebnisse sind national und international publiziert. Dr. Engelke ist ausgewiesener Experte auf dem Gebiet der Knochendichtemessverfahren und arbeitet in einem EU geförderten Forschungsprojekt an der Entwicklung der dreidimensionalen Knochendichtemessung am proximalen Femur mit QCT. Prof. Kalender, Leiter des IMP, war als international renommierter Wissenschaftler im Bereich der medizinischen Bildgebung u.a. an der Entwicklung international anerkannte Kalibrierstandards zur Knochendichtemessung wie das European Spine Phantom beteiligt. Zusammen mit Dr. Engelke war er maßgeblich an internationalen Anstrengungen zur Standardisierung unterschiedlicher densitometrischer Messverfahren beteiligt. Im Jahr 2006 wurde das OFZ von der Deutschen Akademie der osteologischen und rheumatologischen Wissenschaften zur, bezogen auf die Größe, besten osteologischen Forschungsgruppe gewählt.

Ausgewählte Publikationen

Engelke K, Gluer CC. Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1283-1292.

Kachelriess M, Knaup M, Kalender WA. Multithreaded cardiac CT. *Med Phys.* Jul 2006;33(7):2435-2447.

Kalender WA, Felsenberg D, Genant HK, Fischer M, Dequeker J, Reeve J. The European spine phantom - a tool for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by DXA and QCT. *Eur J Rad.* 1995;20:83-92.

Kalender WA. X-ray computed tomography. *Phys Med Biol.* Jul 7 2006;51(13):R29-43.

Kang Y, Engelke K, Kalender WA. Interactive 3D editing tools for image segmentation. *Medical Image Analysis.* 2004;8(1):35-46.

Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. Impact of intense exercise on physical fitness, quality of life, and bone mineral density in early postmenopausal women. Year 2 results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Int Med.* 2004;164:1084-1091.

Kemmler W, Riedel H. Körperliche Belastung und Osteoporose - Einfluß einer 10monatigen Interventionsmaßnahme auf ossäre und extraossäre Risikofaktoren einer Osteoporose. *Dtsch Z Sportmed.* 1998;49:270-277.

Kemmler W, Lauber D, von Stengel S, Weineck J, Kalender WA, Engelke K. Exercise Effects on Risk Factors in Early Postmenopausal Women: 3y EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(2):194-203.

Shepherd JA, Cheng XG, Lu Y, et al. Universal standardization of forearm bone densitometry. *J Bone Miner Res.* Apr 2002;17(4):734-745.

von Stengel S, Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Kalender WA, Engelke K. Power Training is more Effective than Strength Training to Maintain Bone Mineral Density in Postmenopausal Woman. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):181-188.

von Stengel S, Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Kalender WA, Engelke K. Differential effects of strength versus power training on Bone Mineral Density in postmenopausal women - a two year longitudinal study. *British Journal of Sports Medicine.* 2007;online first.

Universitätsfrauenklinik (UFK)

Präventive Maßnahmen im Rahmen der ärztlichen Tätigkeit spielen in der Frauenheilkunde schon seit langem eine bedeutende Rolle. Einzelne Mitarbeiter, wie v. a. Mitglieder der deutschen Expertenkommission zur Hormontherapie, der Universitätsfrauenklinik sind in der medizinischen Betreuung und Beratung postmenopausaler Patientinnen innerhalb von Spezialsprechstunden sehr erfahren. Insbesondere Fragen zum Thema der peri- und postmenopausalen Hormontherapie und deren Alternativen bzw. zum endogenen Hormonhaushalt der Patientin spielen in der täglichen Beratungstätigkeit der Ärzte der Frauenklinik eine große Rolle. In mehreren wissenschaftlichen Arbeiten wurde auch der Einfluss hormoneller Veränderungen auf den Knochenstoffwechsel untersucht. Hierbei können insbesondere Störungen der endogenen Steroidproduktion eine wichtige Rolle spielen. Häufig ist die Osteoporose bzw. das Risiko eine Osteoporose in der Postmenopause zu entwickeln ein Gesprächsschwerpunkt, einschließlich der Interpretation von Knochendichtemessungen und Hormonanalysen. In den letzten Jahren haben sich aufgrund der neuesten Studienergebnisse die Indikationen und Kontraindikationen zur Hormontherapie konkretisiert. Entscheidend für die Beratung ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils für die jeweilige Patientin. Entscheidend sind hierbei u. a. auch Faktoren des Lebensstils und die Anamnese der Patientin. Die Zahl der Kontraindikationen gegen eine klassische Hormonersatztherapie (HRT) nimmt zu bzw. es überwiegen die Risiken den möglicherweise zu erzielenden Nutzen einer HRT deutlich, so dass nach Alternativen gesucht werden muss. All diese Faktoren finden Berücksichtigung in der Anamneseerhebung, Befunderstellung und anschließenden Beratung der postmenopausalen Frau, wie sie täglich in der Universitätsfrauenklinik Erlangen durchgeführt wird.

Die Studienzentrale der Universitätsfrauenklinik ist mit der Koordinierung des Datenmanagements und der Überwachung und Sicherung des Studienablaufes im Rahmen von onkologischen Studien befasst. In der Studienzentrale sind speziell ausgebildete Study Nurses tätig, die die entsprechende Expertise für die immer aufwendiger zu verwaltende Datenmenge beisteuern. Dabei hat die Studienzentrale sich als zentrale Anlaufstelle für alle Beteiligten bestens bewährt und mittlerweile eine sehr geachtete Kompetenz erlangt.

Ausgewählte Publikationen

Beckmann M W, Braendle W, Brucker C, Dören M, Emons G, Geisthövel F, Kiesel L, König K, Naß-Griegoleit I, Ortmann O (federführend), Rabe T, Windler E. Konsensus – Empfehlung zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 209 - 213

Beckmann MW, Mohrmann T, Jap D, Tutschek B, Boddien-Heidrich R, Dadze AG, Crombach G. Measuring bone density with ultrasound osteodensitometry – results of a pilot study. Zentralbl Gynakol 1998; 120(6);269-74

Beckmann MW, Jap, Djahansouzi S, Nestle-Kramling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. Oncology 2001;60(3):1999-206

Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Kajaja N, Hoffmann I, Maltaris T, Beckmann MW, Mueller A. Influence of Body Mass Index on Calculated Androgen Parameters in adult Women with Hirsutism and PCOS. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115;380-386 (JCR 2005: 1.367)

Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Beckmann MW, Mueller A. Evaluation of Biochemical Hyperandrogenemia and Body Mass Index in Women Presenting

Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Mueller A. Endocrine treatment of male-to-female transsexuals using gonadotropin-releasing hormone agonist. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:586-592 (JCR 2005: 1.367)

Hadji P, Hars O, Bock K, Albert U, Beckmann MW, Emons G, Schulz K. Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women. *Calcif Tissue Int* 1999;65(2):117-20

Lux MP, Schrauder M, Beckmann MW, Müller A. Hormonapplikation und gynäkologische Tumortherapie: Einfluss auf den Knochenstoffwechsel *Gynäkologe* 2007;8: Doi 10.1007/s00129-007-2021-8

Müller A, Cupisti S, Oppelt PG, Beckmann MW. Hormonelle Therapiemöglichkeiten in der Menopause Teil 1. *Geburtsh Frauenheilk* 2001;61:R125-148

Müller A, Cupisti S, Oppelt PG, Beckmann MW. Hormonelle Therapiemöglichkeiten in der Menopause Teil 2. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;62:R1-20

Müller A, Beckmann MW. Postmenopausale Hormontherapie (HT). Interpretation unterschiedlicher Daten bezüglich Nutzen und Risiko. *Gynäkologe* 2003;36:827-830

Müller A, Oppelt PG, Allali F, Oppelt P, Bender HG, Beckmann MW. Evaluation des neu entwickelten Menopause – Gesundheits – Index.. *Geburtsh Frauenheilk* 2004;64:381-386 (JCR 2005:0.760)

Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *JCEM* 2007;doi:10.1210/jc.2007-0746

with Amenorrhea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:298-302.(JCR 2005: 1.367)

Mueller A, Cupisti S, Binder H, Hoffmann I, Kiesewetter F, Beckmann MW, Dittrich R. Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. *Horm Res* 2007;67(1):35-41 (JCR 2005: 1.386)

Mueller A, Dittrich A, Cupisti S, Beckmann MW, Binder H. Is it necessary to measure free testosterone to assess hyperandrogenemia in women? The role of calculated free and bioavailable testosterone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:182-187 (JCR 2005: 1.367)

Mueller A, Dittrich R, Binder H, Hoffmann I, Beckmann MW, Cupisti S. Evaluation of recommended markers for assessing hyperandrogenemia in women classified as having polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the revised 2003 diagnostic criteria. *Eur J Med Res* 2006;11:540-544 (JCR 2005: 0.944)

Mueller A, Cupisti S, Binder H, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R. The Role of Albumin in the Calculation of Free and Bioavailable Testosterone in Women with Hyperandrogenemia. *In Vivo* 2006;20(3):403-7 (JCR 2005: 1.037)

Mueller A, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R. Effects on the Male Endocrine System of Long-Term Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Estrogens in Male-to-Female Transsexuals. *Horm Metab Res* 2006;38:183-187 (JCR 2005: 2.049)

Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kühnel W, Maltaris T, Hoffmann I, Beckmann MW. High Dose Estrogen Treatment Increases Bone Mineral Density in Male to Female Transsexuals Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in the Absence of Testosterone. *Eur J Endocrinol* 2005;153:107-113 (JCR 2005: 2.962)

Oppelt PG, Beckmann MW. Risikofaktoren und –beurteilung in der Menopause. *Geburtsh Frauenheilk* 2001;61:257-267

Oppelt PG, Müller A, Allali F, Pöhls U, Oppelt P, Bender HG, Beckmann MW. Menopause – Gesundheits – Index (MGI) zur Erfassung individueller Risikofaktoren. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63:658-668

