

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Osteopathie bei Atopischer Dermatitis -  
eine randomisiert kontrollierte monozentrische explorative Studie  
Complementary Medicine in Atopic Dermatitis (CAMATOP)

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Moritz Wolfgang Ahnert  
Aus Waren/Müritz

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Hintergrund.....</b>	<b>11</b>
1.1 Atopische Dermatitis .....	11
1.2 Osteopathie .....	19
1.3 Osteopathie bei Atopischer Dermatitis .....	20
1.4 Fragestellung der Arbeit .....	25
<b>2. Methoden .....</b>	<b>27</b>
2.1 Studiendesign.....	27
2.2 Patienten .....	28
2.3 Intervention.....	29
2.4 Zielparameter und Erhebungszeitpunkt.....	32
2.4.1 Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD).....	32
2.4.2 Schweregrad der AD nach Eczema Area and Severity Index (EASI) .....	33
2.4.3 Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala .....	33
2.4.4 Anwendung topischer Glukokortikoide .....	34
2.4.5 Krankheitsspezifische Lebensqualität nach Dermatology Life Quality Index (DLQI) .....	34
2.4.6 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey.....	35
2.4.7 Schlafstörungen gemessen mit einer Visuellen Analogskala.....	35
2.4.8 Hautzustand gemessen mit einer Visuellen Analogskala.....	35
2.4.9 Erwartungshaltung .....	36
2.4.10 Subjektiv empfundene Wirksamkeit.....	36
2.4.11 Responderanalysen.....	36
2.4.12 KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich.....	37
2.5 Dokumentation .....	37
2.6 Studienabbruch .....	41
2.7 Vorbereitende Arbeiten .....	41
2.8 Zeitlicher Ablauf.....	43

2.9 Statistische Analyse .....	46
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
3.1 Rekrutierung und Screening Gesamtstudie .....	47
3.2 Drop-Outs .....	48
3.3 Intervention.....	49
3.4 Baseline Daten der Studienteilnehmer.....	51
3.5 Auswertung Zielparameter .....	54
3.5.1 Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD).....	55
3.5.2 Schweregrad der AD nach Eczema Area and Severity Index (EASI) .....	56
3.5.3 Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala .....	57
3.5.4 Anwendung topischer Glukokortikoide .....	58
3.5.5 Krankheitsspezifische Lebensqualität nach Dermatology Life Quality Index (DLQI) .....	59
3.5.6 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey (SF-12) Physical Component Scale.....	60
3.5.7 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey (SF-12) Mental Component Scale .....	61
3.5.8 Schlafstörungen gemessen mit einer Visuellen Analogskala.....	62
3.5.9 Hautzustand gemessen mit einer Visuellen Analogskala.....	63
3.5.10 Subjektiv empfundene Wirksamkeit.....	64
3.5.11 Responderanalyse.....	64
3.5.12 KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich.....	65
3.6 Therapiesicherheit und unerwünschte Ereignisse.....	66
3.7 Verblindungsfrage .....	67
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	68
4.2 Stärken und Limitationen der Studie .....	68
4.3 Vergleich mit anderen Studien .....	72
4.4 Perspektiven für weitere Forschung .....	79
4.5 Schlussfolgerung .....	80
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>93</b>
1. Ergebnisse Nichteinschluss .....	93
2. Kontroll-Gruppe nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich.....	94

3. Teilnehmerinformation .....	95
4. Einwilligungserklärung .....	102
5. Semistandard Osteopathische Diagnostik (Sektion A) und Therapie (Sektion B) der CAMATOP Studie .....	105
<b>6. Eidstattliche Versicherung .....</b>	<b>109</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>110</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>111</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AG	Akupunktur-Gruppe
BlnDSG	Berliner Datenschutzgesetz
BMI	Body Mass Index
B.Sc.	Bachelor of Science
CAMATOP	Complementary Medicine in Atopic Dermatitis-Gesamtstudie
CV4	Compression of the fourth Ventricle
DÄGOA	Deutsche Ärztesgesellschaft für Osteopathie
DGOM	Deutsche Gesellschaft für Osteopathische Medizin
DLQI	Dematology Life Quality Index
DO	Doctor of Osteopathic Medicine
EASI	Eczema Area and Severity Index
EEG	Elektroenzephalographie
EROP	European Register for Osteopathic Physicans
EU	Einschlussuntersuchung
FAS	Full Analysis Set
FB	Fragebogen
FB1	Fragebogen 1
FB2	Fragebogen 2
FB3	Fragebogen 3
FB4	Fragebogen 4
GCP	Good Clinical Practice
Ggf.	Gegebenenfalls
HFP	High Frequency Power
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
HRV	Herzratenvariabilität
HTTP	Hypertext Transfer Protocol
HVLA	High Velocity Low Amplitude
ICH	International Conference on Harmonization
IGA	Investigator Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
ITT	Intention to Treat
KG	Kontroll-Gruppe
KG_t0_t12	Kontroll-Gruppe Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12
KM	Komplementärmedizin
$\mu\text{V}^2$	Quadratmikrovolt
LFP	Low Frequency Power
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MD	Medical Doctor

mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Microsoft
M.Sc.	Master of Science
MW	Mittelwert
NGF	Nerv Growth Factor
OSD	Osteopathie Schule Deutschland
OG	Osteopathie-Gruppe
OG_t0_t12	Osteopathie-Gruppe Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12
RCT	Randomized Controlled Trial
SAGOM	Schweizer Ärztesgesellschaft für Osteopathische Medizin
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form 12-Health Survey
SF-12 PCS	Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale
SF-12 MCS	Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale
SNM	Sympathikus-Nebennierenmark
SOP	Standard Operating Procedure
SUE	schwere unerwünschte Ereignisse
TIS	Three Item Severity Score
UE	unerwünschte Ereignisse
TSST	Trier Social Stress Test
UK	United Kingdom
VAS	Visuelle Analogskala
VLFP	Very Low Frequency Power
Vs.	Versus

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Daten.....	52
Tabelle 2: Zielparameter.....	54
Tabelle 3: Ergebnisse Nichteinschluss .....	93
Tabelle 4: KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich .....	94

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienablauf	31
Abb. 2: Screening und Randomisierung der Gesamtstudie	45
Abb. 3: Rückmeldung der Studieninteressenten der Gesamtstudie	47
Abb. 4: Flow-Chart Patienten und Auswertung mittels der Erhebungsinstrumente	48
Abb. 5: Intergruppenvergleich A: SCORAD	55
Abb. 6: Intergruppenvergleich B: SCORAD	55
Abb. 7: Intergruppenvergleich A: EASI	56
Abb. 8: Intergruppenvergleich B: EASI	56
Abb. 9: Intergruppenvergleich A: Juckreiz (Fragebogen)	57
Abb. 10: Intergruppenvergleich B: Juckreiz (Fragebogen)	57
Abb. 11: Intergruppenvergleich A: Anwendung topischer Glukokortikoide (Fragebogen)	58
Abb. 12: Intergruppenvergleich B: Anwendung topischer Glukokortikoide (Fragebogen)	58
Abb. 13: Intergruppenvergleich A: DLQI (Fragebogen)	59
Abb. 14: Intergruppenvergleich B: DLQI (Fragebogen)	59
Abb. 15: Intergruppenvergleich A: SF-12 PCS (Fragebogen)	60
Abb. 16: Intergruppenvergleich B: SF-12 PCS (Fragebogen)	60
Abb. 17: Intergruppenvergleich A: SF-12 MCS (Fragebogen)	61
Abb. 18: Intergruppenvergleich B: SF-12 MCS (Fragebogen)	61
Abb. 19: Intergruppenvergleich A: Schlafstörungen (Fragebogen)	62
Abb. 20: Intergruppenvergleich B: Schlafstörungen (Fragebogen)	62
Abb. 21: Intergruppenvergleich A: Hautzustand (Fragebogen)	63
Abb. 22: Intergruppenvergleich B: Hautzustand (Fragebogen)	63
Abb. 23: subjektiv empfundene Wirksamkeit (Fragebogen)	64
Abb. 24: Prä-Post Anwendung topischer Glukokortikoide	65
Abb. 25: UE Woche 6+12 (Fragebögen)	66

## **Abstrakt**

Hintergrund und Ziel: Patienten mit Atopischer Dermatitis (AD) sind in ihrer Lebensqualität teilweise eingeschränkt und nutzen häufig komplementärmedizinische Therapieverfahren wie z.B. die Osteopathie, deren Wirksamkeit bei AD jedoch nicht wissenschaftlich belegt ist. Ziel der explorativen Studie war die Gewinnung erster Daten bezüglich der Wirksamkeit von Osteopathie bei Erwachsenen Patienten mit AD.

Methodik: Die dargestellte Studie ist Teil einer dreiarmligen randomisiert kontrollierten monozentrischen explorativen Studie, welche den Einfluss von Osteopathie und Akupunktur auf Patienten mit AD im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe (KG) untersuchte. Die vorliegende Dissertation bezog sich auf den Vergleich zwischen der Osteopathie-Gruppe (OG) und der KG. Der Vergleich zwischen Akupunkturgruppe (AG) und KG war Inhalt einer weiteren Dissertation. Die Patienten der OG erhielten im Interventionszeitraum von 12 Wochen fünf Interventionen nach einem zuvor definierten Semistandard. Die Patienten der KG erhielten keine studienspezifische Intervention bis Woche 12. Die bisherige Routineversorgung mit Pflegecremes und topischen Glukokortikoide der Klasse I-III konnte in beiden Gruppen fortgeführt werden. Zielparameter beinhalteten unter anderem den Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD, 0-103 Punkte, minimal clinically important difference MCID 8,7), den subjektiv empfundenen Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala (Juckreiz, 0-100 mm, MCID 13,4), sowie die Anwendung topischer Glukokortikoide und die Therapiesicherheit.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 82 Patienten (78 % Frauen) in die OG (n = 40, Alter Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung MW  $\pm$  SD:  $31,6 \pm 10,0$ ) oder die KG (n = 42, Alter:  $31,1 \pm 10,8$ ) randomisiert. Im Intergruppenvergleich nach 12 Wochen wurden folgende Ergebnisse erhoben: SCORAD OG  $25,2 \pm 14,5$  vs. KG  $24,2 \pm 14,3$ , Juckreiz OG  $35 \pm 26,1$  vs. KG  $42,2 \pm 22,6$  und Anwendung topischer Glukokortikoide OG  $2,1 \pm 3,1$  vs. KG  $6,5 \pm 9,4$ . Es kam zu keinen schweren unerwünschten Ereignissen.

Schlussfolgerung: Die explorative Studie konnte planmäßig realisiert werden und die Studienintervention erwies sich als praktikabel. Im Intergruppenvergleich zeigten sich beim Schweregrad der AD nach SCORAD und beim Juckreiz nach VAS keine klinisch relevanten Unterschiede. In der OG wurden hingegen nur ein Drittel so viele topische Glukokortikoide angewendet, wie in der KG. Auf der Basis der hier vorgelegten Daten können adäquate Fallzahl-schätzungen für randomisierte kontrollierte konfirmatorische Studien durchgeführt werden.



## **Abstract**

*Background and aim:* Patients with atopic dermatitis (AD) are partially limited in their quality of life and often use complementary medical therapy methods, such as osteopathy, the effectiveness of which in AD has not been scientifically proven. The aim of the exploratory study was to obtain initial data on the effectiveness of osteopathy in adult patients with AD.

*Methods:* The study presented is part of a three-armed, randomized controlled single-center exploratory trial, which examined the influence of osteopathy and acupuncture on AD patients compared to a control group (KG). The present dissertation relates to the comparison between the osteopathy group (OG) and KG. The comparison between acupuncture group (AG) and KG was the focus of a further dissertation. The OG patients received five interventions in the intervention period of 12 weeks according to a previously defined semi-standard. The KG patients did not receive any study specific intervention until week 12. The previous routine care with creams and topical glucocorticoids of class I-III could be continued in both groups. Target parameters included the severity of AD measured with the Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD, 0-103 points, minimal clinically important difference MCID 8.7), the subjectively perceived itching measured with a visual analog scale (itching, 0-100 mm, MCID 13.4), as well as the use of topical glucocorticoids and the safety of the study intervention.

*Results:* A total of 82 patients (78% women) were randomized to the OG (n = 40, age mean  $\pm$  standard deviation mean  $\pm$  SD:  $31.6 \pm 10.0$ ) or the KG (n = 42, age:  $31.1 \pm 10.8$ ). In an intergroup comparison after 12 weeks, the following results were obtained: SCORAD OG  $25,2 \pm 14,5$  vs. KG  $24,2 \pm 14,3$ , itching OG  $35 \pm 26,1$  vs. KG  $42,2 \pm 22,6$ , use of topical glucocorticoids OG  $2,1 \pm 3,1$  vs. KG  $6,5 \pm 9,4$ . There were no serious adverse events.

*Conclusion:* The exploratory study could be carried out according to plan and the study intervention proved to be practicable. In an intergroup comparison there were no clinically relevant differences in the severity of AD measured by SCORAD or in pruritus measured with visual analog scale. In the OG however, only a third as many topical glucocorticoids were used compared to the KG. On the basis of these available data, adequate sample size estimates for randomized controlled confirmatory studies can be carried out.

Hinweis für die Leser:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der folgenden Arbeit auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Der Autor weist deshalb zu Beginn explizit darauf hin, dass die Verwendung der männlichen Form als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll und jedwede Geschlechtsidentität gleichermaßen darstellt.

# 1. Hintergrund

## 1.1 Atopische Dermatitis

### Definition und Epidemiologie

Bei der Atopischen Dermatitis (AD, Syn. Neurodermitis) handelt es sich um eine chronisch entzündliche, nicht kontagiöse Hauterkrankung, welche mit Juckreiz und einem Hautausschlag einhergeht (1, 2). Die AD zählt neben der Allergischen Rhinokonjunktivitis und dem Asthma bronchiale zum Formkreis der Atopischen Erkrankungen (3, 4). In einer Querschnittsstudie (Internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter, ISAAC Studie) wurden Daten von über 700.000 Patienten aus 56 Ländern erhoben. Dabei zeigen sich erhebliche regionale Unterschiede bezüglich der Prävalenz von AD zwischen  $< 2\%$  (Iran) und  $> 16\%$  (Schweden) bei Kindern im Alter von sechs bis sieben Jahren. In Europa hat die AD eine Prävalenz von 15-20% bei Kindern im Alter von 7-18 Jahren. (5-7) Aus den Daten der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS Studie) ergibt sich in Deutschland eine Prävalenz von 14,3% bei Kindern im Alter von 0-17 Jahren (8). Die AD manifestiert sich in 70-85% der Fälle innerhalb der ersten fünf Lebensjahre, dabei häufig bereits innerhalb des ersten Lebensjahres (9, 10). Die Persistenz der Erkrankung zum Erwachsenenalter liegt zwischen 20-50% (11, 12). Die Prävalenz im Erwachsenenalter (18-79 Jahre) beträgt in Deutschland 3,5% (13). Die AD stellt neben der persönlichen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität (14) ebenso eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar (15). Die individuellen Krankheitskosten können beträchtlich sein. In Verbindung mit der hohen Prävalenz resultiert hieraus eine enorme Gesamtbelastung der Kostenträger (7). Eine Kostenermittlung des Berliner Zentrums für Public Health im Jahre 2000 ergab in einer Stichprobe an  $n = 204$  Patienten mit AD insgesamt Kosten von 8.646,96 DM pro Patient/ Jahr (16). Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen bezüglich der AD variiert zwischen 23% (Säuglinge und Kleinkinder), 8% (Kinder im schulfähigen Alter) und 4% (Erwachsene) (17).

### Ätiologie

Die Ursachen der AD sind noch nicht vollständig geklärt. Neben der Atopischen Diathese können diverse Einflussfaktoren das Hautbild von Patienten mit AD unterschiedlich stark beeinflussen.

## **Atopische Diathese und genetische Prädisposition**

Eine Atopie wird definiert als eine genetisch determinierte Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegenüber Allergenen (18). Diese Überempfindlichkeit wird durch eine Überproduktion von Immunglobulin E (IgE) begünstigt. Erhöhte IgE Spiegel sind bei ca. 80% der Patienten mit AD zu beobachten (19). Daraus resultiert eine Unterscheidung in intrinsische (normales IgE) und extrinsische (erhöhtes IgE) AD (20). IgE bindet an Mastzellen und führt nach Antigenkontakt/ Allergenkontakt über eine Degranulation unter anderem zur Ausschüttung von Histamin, Leukotrien und Prostaglandin. Diese Cytokine spielen beim Entzündungsprozess eine wesentliche Rolle. (21) Neben den erhöhten IgE Spiegeln zählen eine positive Anamnese von Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis, AD oder anderen Allergien zur Definition einer Atopie (22, 23). Für eine genetische Prädisposition gibt es mehrere Hinweise. Die Untersuchung an homozygoten Zwillingen mit AD erhärtet den Verdacht auf eine genetisch bedingte Krankheitsanfälligkeit (24-26). Insbesondere Mutationen im Filaggrin, welche zu einer Störung der Hautbarriere führen, spielen bei der Krankheitsentstehung eine entscheidende Rolle (27-29). Die dadurch gestörte Hautbarriere kann so die Penetration von Allergenen erleichtern und somit den Entzündungsprozess begünstigen (22). Anhand von epidemiologischen Studien zeigt sich eine Verdopplung des Risikos eines Kindes an AD zu erkranken, wenn ein Elternteil erkrankt ist und eine Verdreifachung des Risikos, wenn beide Elternteile an AD erkrankt sind (30, 31).

Der folgende Abschnitt soll die physiologischen Grundlagen für einen möglichen therapeutischen Ansatz der Osteopathie nach der Erklärung des Wirkmechanismus aus der Sicht der Osteopathischen Medizin bei AD darstellen:

## **Stress und die „Gehirn-Haut-Achse“**

Der Einfluss von Stress auf die Haut wird über die sog. „Gehirn-Haut-Achse“ vermittelt. Zu dieser Achse gehören unter anderem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN Achse), die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNM Achse), sowie diverse Neurotrophine wie Substanz pain (Substanz P) und Nerv Growth Faktor (NGF). Stress kann über eine vermehrte Aktivierung dieser Achsen durch deren Mediatoren die Haut auf unterschiedliche Art und Weise negativ beeinflussen. (32)

HHN Achse: In experimentellen Studien kann man durch Mediatoren der HHN Achse (Corticotropin-Releasing-Hormon und Adrenocorticotropin) unter anderem eine Degranulation von Mastzellen in der Haut (33), sowie eine gesteigerte Ausschüttung von proinflammatorischem Interleukin 6 aus Keratinozyten (34) beobachten. Diese spielen beim Entzündungsprozess eine wesentliche Rolle. SNM Achse: In einer experimentellen Studie konnte durch Mediatoren der SNM Achse (Adrenalin) eine verminderte Kollagenproduktion der Haut durch Hemmung der Fibroblastenaktivität beobachtet werden. Dies kann unter anderem zu einer gestörten Barrierefunktion der Haut beitragen. (35) Neurotrophine: In mehreren experimentellen Studien konnte man eine vermehrte Mastzelldegranulation durch NFG und Substanz P beobachten (36, 37). Weiterhin konnten in experimentellen Studien Störungen der Barrierefunktion der Haut durch induzierten Stress beobachtet werden (38-40). In einer weiteren experimentellen Studie konnte ebenfalls eine verminderte Synthese von antimikrobiellen Peptiden der Haut unter Stress beobachtet werden. Diese Peptide dienen in erster Linie der Abwehr von Pathogenen. (41) In einer experimentellen Studie an AD modifizierten Mäusen konnte man einen vermehrten Anstieg von Substanz P (42) und NGF nach Induktion von Stress beobachten (43). NGF und Substanz P werden als korrelierend mit der Krankheitsaktivität der AD beschrieben (44). Dies verdeutlicht einen Zusammenhang zwischen Stress und der Exazerbation der AD. Diverse Stressfaktoren, wie belastende Lebenssituationen, Stress in Beziehungen oder lebensbedrohende oder die Gesundheit gefährdende Situationen werden als Triggerfaktoren für eine Exazerbation der AD beschrieben (45-48). Warum Stress bei Patienten mit AD zu einer Exazerbation führen kann ist abschließend nicht vollständig geklärt. Bei Patienten mit AD können besondere Reaktionen der „Gehirn-Haut-Achse“ beobachtet werden. Die folgenden Studien verdeutlichen unter anderem Besonderheiten der „Gehirn-Haut-Achse“ bei Patienten mit AD: In einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) mit insgesamt n = 31 Kindern im Alter von 8-14 Jahren konnte man in der Gruppe der Patienten mit AD im Anschluss an den Trier Social Stress Test for Children (TSST) eine verminderte Sekretion von Cortisol gegenüber der Kontroll-Gruppe (KG) ( $p < 0,05$ ) beobachten. Da Cortisol immunsuppressive Effekte aufweist, bietet dies einen möglichen Erklärungsansatz für die Exazerbation der Symptomatik unter erhöhter Stressbelastung. (49) In einer weiteren RCT an n = 73 Patienten wurde die HHN Achse und die SNM Achse bei Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Auf einen Stressreiz zeigte sich eine signifikant verminderte Cortisolausschüttung und eine signifikant erhöhte Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin bei den Patienten mit AD. (50) Die verminderte Cortisolausschüttung auf einen Stressreiz konnte in weiteren Studien beobachtet werden (51).

In einer weiteren RCT an n = 45 Patienten (n = 21 Patienten mit AD, n = 24 gesunde Probanden) wurde der Einfluss von drei Stresstests (Histamin Iontophorese, manuelles Kratzen, TSST) auf die Herzratenvariabilität (HRV) bei Patienten mit AD untersucht. Zielparameter waren unter anderem High Frequency Power (HFP), Low Frequency Power (LFP) und Very Low Frequency Power (VLFP). HFP deutet auf erhöhten Parasympathikotonus und VLFP und LFP auf erhöhten Sympathikotonus hin (52). Im Intergruppenvergleich zeigte sich unter anderem eine zum Teil signifikant vermehrte Zunahme der VLFP und LFP, sowie eine nur wenig beeinflussbare HFP im Anschluss an jeden der drei Stresstests bei den Patienten mit AD. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als eine erhöhte Aktivierung des Sympathikus auf einen Stressreiz bei Patienten mit AD. (53) Neben den Besonderheiten der „Gehirn-Haut-Achse“ bei Patienten mit AD können ebenfalls Auffälligkeiten im immunolymphatischen System beobachtet werden: In einer RCT von Buske-Kirschbaum et al. mit n = 73 Patienten konnte im Anschluss an den TSST eine signifikante Erhöhung von eosinophilen Leukozyten und IgE bei Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Patienten beobachtet werden. Die Untersuchung von Lymphozyten, Monozyten, neutrophilen und basophilen Leukozyten zeigte keine Veränderung zwischen den Gruppen (54). Da IgE, wie bereits dargestellt, beim Entzündungsprozess eine wesentliche Rolle spielt (21) kann hier durch die gesteigerte IgE Produktion auf einen Stressreiz einer Exazerbation der AD begünstigt oder getriggert werden. Zusammenfassend deutet die Literatur insgesamt auf einen negativen Einfluss von Stress auf die Haut unter anderem über die sog. „Gehirn-Haut-Achse“ hin. Bei Patienten mit AD kann man eine veränderte teilweise verstärkte Antwort auf einen Stressreiz im Vergleich zu gesunden Probanden beobachten. Insbesondere beim neurovegetativen Nervensystem (HHN Achse und SNM Achse) können diese Reaktionen beobachtet werden. Folglich kann vermehrter Stress über eine Dysregulation des Neurovegetativen Nervensystems bei Patienten mit AD zu einer Exazerbation der Erkrankung beitragen.

## **Klinik**

Die AD ist gekennzeichnet durch einen chronischen oder chronisch rezidivierenden Juckreiz und typische Hautausschläge (1). Das Auftreten der Hautausschläge ist abhängig vom Lebensalter. Während im Kindesalter die Hauptprädispositionsstellen behaarte Kopfhaut, Gesicht und Streckseiten der Extremitäten sind, überwiegen im Erwachsenenalter die Beugeseiten der Extremitäten und die Hände. (55, 56) Zu den gehäuft auftretenden Komplikationen der vorgeschädigten Haut zählen bakterielle und virale Infektionen, sowie Mykosen (57). Insbesondere die Infektionen mit Staphylokokkus aureus können auf der vorgeschädigten Haut zu schweren Superinfektionen führen (58). Die AD, als Erkrankung des Atopischen Formkreises tritt gehäuft mit anderen Komorbiditäten, wie der allergischen Rhinokonjunktivitis, dem Asthma bronchiale und diversen Nahrungsmittelallergien auf (22, 23). Faktoren, welche die Lebensqualität der Patienten mit AD einschränken sind neben dem chronischen Juckreiz unter anderem chronische Müdigkeit, Schlafstörungen und eine verminderte soziale Partizipation (59, 60). Aus Umfragen einer nationalen Gesundheitsstudie bei n = 1.678 Patienten mit AD ergeben sich bei 79% der Patienten Schlafstörungen, von selten (22,9%), über manchmal (29,5%) bis hin zu oft (20,1%) und immer (6,5%) (61). In einer dänischen Gesundheitsbeobachtungsstudie von 2012 bis 2015 konnte eine vermehrte Prävalenz von Depressionen, Angststörungen und Suizidgedanken bei Patienten mit AD im Vergleich zu einer Population ohne AD beobachtet werden (62). Weiterhin konnten in einer US Gesundheitsstudie mit insgesamt n = 5555 eingeschlossenen Erwachsenen von 2005 bis 2006 bei 31% der Patienten mit AD Symptome einer Depression beobachtet werden (63).

## **Diagnostik**

Für die Diagnosestellung stehen diverse Diagnosekriterien unterschiedlicher Autoren zur Verfügung. Seit 1980 stellen die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka einen Standard in der Diagnostik der AD dar. Hierbei werden Major- und Minorkriterien erfasst. Zu den Majorkriterien zählen Juckreiz, alterstypische Verteilung der Ekzeme, chronisch oder chronisch rezidivierender Verlauf und die positive Familienanamnese bezüglich einer Atopischen Erkrankung. Zu den Minorkriterien zählen Hauttrockenheit, das Vorliegen einer Ichthyose, eine palmare Hyperlinearität, die Denny Morgan Falte, Pityriasis alba, Gesichtsblasserötung, halonierte Augen, Keratosis pilaris, unspezifische Hand- und Fussekzeme sowie das Mamillenekzem. Für die Diagnosestellung müssen mindestens drei Major- oder drei Minorkriterien erfüllt sein. (64) Eine weitere Möglichkeit der Diagnosestellung bieten die Kriterien nach Williams bestehend aus einem Hauptsymptom und fünf Nebensymptomen (65).

Das Hauptsymptom ist der juckende Hautausschlag. Zu den Nebensymptomen zählen anamnestischer Ausschlag an typischen Prädilektionsstellen, positive Anamnese von Asthma oder Heuschnupfen, Vorhandensein von Hauttrockenheit, sichtbares Ekzem an den Beugeseiten der Extremitäten und der Beginn vor dem zweiten Lebensjahr. (65) Die Kriterien nach Williams wurden in der vorliegenden Studie als Einschlusskriterien verwendet. Der Schweregrad der AD kann anhand des Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) oder des Eczema Area and Severity Index (EASI) gemessen und klassifiziert (66, 67). SCORAD und EASI wurden in der vorliegenden Studie als Zielparameter verwendet.

## **Therapie**

### **Konventionelle Therapie nach Leitlinie**

Eine kurative Therapie der AD ist derzeit nicht bekannt. Für die Behandlung der AD stehen eine Vielzahl von topischen und systemischen Medikamenten, sowie nichtmedikamentösen Therapieverfahren zur Verfügung. (7) Die Behandlung richtet sich dabei nach dem Konsensus Report der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL* nach dem Schweregrad der Erkrankung und erfolgt im Rahmen einer Stufentherapie. In der Stufe eins befinden sich Patienten, welche ausschließlich trockene Haut haben: Die Behandlung erfolgt durch topische Bedarfstherapie mit Pflegecremes. In der Stufe zwei werden Patienten mit leichten Ekzemen eingeordnet: Die Behandlung erfolgt durch topische Bedarfstherapie und niedrig potente topische Glukokortikoide und/ oder topischen Calcineurininhibitoren (z.B. Tacrolimus). In der Stufe drei werden Patienten mit mittelschweren Ekzemen eingeordnet: Die Behandlung erfolgt durch topische Bedarfstherapie und hoch potente topische Glukokortikoide und/ oder topische Calcineurininhibitoren. In der Stufe vier werden alle Patienten mit schweren und rezidivierenden Ekzemen zusammengefasst: Die Behandlung erfolgt durch topische Bedarfstherapie und hochpotente Glukokortikoide und/ oder topische Calcineurininhibitoren und systemische immunmodulierende Medikamente. (68) Topische und/ oder systemische Glukokortikoide können über eine Hemmung proinflammatorischer Cytokine eine Reduktion der Entzündungsreaktion der Haut bewirken, und so zu einem verbesserten Hautbild bei Patienten mit AD beitragen (69, 70). Neben der Stufenbehandlung können entsprechend der *Leitlinie Neurodermitis* nichtmedikamentöse Verfahren ergänzend angewendet werden. Hierzu zählen unter anderem Phototherapie, Immunabsorption, Verhaltenstherapie, und Eliminationsdiäten bei Nahrungsmittelallergien (7). Seit September 2017 kann weiterhin der monoklonale Antikörper Dupilumab bei moderater bis schwerer AD angewendet werden (71).



## **Nebenwirkungen der konventionellen Therapie und „Steroid Phobie“**

Trotz einer weitestgehend guten Wirksamkeit der topischen Glukokortikoide können diese in einer retrospektiven multizentrischen Studie mit  $n = 1.271$  Patienten (davon  $n = 515$  Erwachsene) bei 19% der Erwachsenen keine ausreichende Symptomkontrolle erzielen. Gleichzeitig konnte man eine Zunahme der Inzidenz von Teleangiektasien und Hautatrophien über den Interventionszeitraum von sechs Monaten beobachten. (70) Neben Hautatrophien (72, 73) und Teleangiektasien (74) kann man bei Langzeitanwendung topischer Glukokortikoide außerdem Akne (75, 76) und eine Verschlimmerung und Maskierung von Hautinfektionen (77) beobachten. In mehreren Studien kann man eine Abneigung gegenüber der Anwendung topischer Glukokortikoide, eine sog. „Steroid Phobie“, bei Patienten mit AD beobachten: In einem systematischen Review mit  $n = 16$  eingeschlossenen Querschnittsstudien gaben zwischen 21-83,7% der AD Patienten Angst vor der Anwendung von topischen Glukokortikoiden an. Weiterhin zeigte sich bei 29,3-49,4% dieser Patienten eine fehlende Compliance bezüglich der Anwendung topischer Glukokortikoide. (78) In einem weiteren Review mit sieben eingeschlossenen quantitativen Studien wurde die Compliance bei der Anwendung topischer immunmodulierender Medikamente bei insgesamt  $n = 173$  Patienten mit AD untersucht. Immunmodulierende Medikamente waren topische Glukokortikoide ( $n = 5$ ) und Tacrolimus ( $n = 1$ ). Es konnte eine Abnahme der Compliance mit zunehmender Studiendauer beobachtet werden. So reduzierte sich die Compliance von 93% bei einer Studiendauer von drei Tagen (79) auf 32% bei einer Studiendauer von acht Wochen (80). (81) In einer weiteren Umfrage an  $n = 208$  AD Patienten, gaben 81% der Patienten Ängste vor Nebenwirkungen bei der Anwendung topischer Glukokortikoide an. Weiterhin gaben in selbiger Studie 36% der Patienten an, auf die vorgeschlagene Therapie aus Angst vor Nebenwirkungen komplett zu verzichten. Die Angst vor der Anwendung topischer Glukokortikoide zeigte keine Relation zum Schweregrad der AD. (82) Zusammenfassend kann in der Literatur eine sog. „Steroid Phobie“ und eine reduzierte Compliance bei der Anwendung von topischen Glukokortikoiden bei Patienten mit AD beobachtet werden.

## **Komplementärmedizin bei AD**

Laut des *National Center for Complementary and Integrative Health* zählen Verfahren wie Akupunktur, Tai Chi, Hypnotherapie, Naturheilverfahren, Chiropraktik und Osteopathie zu den Verfahren der Komplementärmedizin (KM) (83). Die KM betrachtet sich als Ergänzung der konventionellen Medizin und stellt die Ausschöpfung individueller Ressourcen, sowie die Salutogenese und die persönlichen Heilungskompetenzen in den Vordergrund (84). *Der Gesundheitsmonitor* untersuchte 2012 im Rahmen einer Querschnittstudie an n = 1.772 Versicherten in Deutschland die Wahrnehmung von KM. Verfahren der KM waren hier Naturheilmittel, Naturheilverfahren, homöopathische Medizin, Entspannungstechniken, Akupunktur und chinesische Medizin, sowie Chirotherapie und Osteopathie. 63% der Versicherten gaben an, mindestens eines dieser Verfahren bereits angewendet zu haben, davon 40% innerhalb des letzten Jahres. In der Querschnittstudie zeigte sich eine vermehrte Inanspruchnahme von KM bei Frauen und Patienten mit einem hohen Bildungsniveau sowie einem höheren Netto-Haushaltseinkommen. (85) Auch dermatologische Patienten nutzen KM Verfahren: In einem systematischen Review zur Untersuchung der Inanspruchnahme von KM bei dermatologischen Patienten zeigte sich eine Lebenszeitprävalenz von 35-69% (86). Die AD zählt zu den dermatologischen Erkrankungen und auch hier kann eine vermehrte Inanspruchnahme von KM beobachtet werden: Mehr als die Hälfte der AD Patienten nehmen Verfahren der KM in Anspruch (87-89). Das Berliner Zentrum für Public Health untersuchte im Jahre 2000 an n = 204 Patienten mit AD die Wahrnehmung von Gesundheitsleistungen, sowie die individuellen Krankheitskosten. Arztbesuche in den letzten sechs Monaten waren unter anderem: 31,4 % Allergologe, 24,0% Hautarzt, 18,1% Heilpraktiker, 11,8% Naturheilarzt und 0,3% Ernährungsberater. Die Kosten für die KM Verfahren (Naturheilarzt, Heilpraktiker, Ernährungsberater, Anteil = 30,2%) waren mit insgesamt 50,3% etwas höher als die Kosten der konventionellen Medizin. (16) Für die Akupunktur liegen bereits erste Studienergebnisse vor, welche auf einen positiven Nutzen bei Patienten mit AD hinweisen. (90-94). Die osteopathische Behandlung von Hautkrankheiten nimmt derzeit nur eine kleine Patientengruppe in Anspruch (95, 96).

## 1.2 Osteopathie

### Definition

Die Osteopathie bedient sich manueller Diagnostik- und Therapieverfahren zur Verbesserung der physiologischen Funktionen des Körpers und zur Unterstützung der Homöostase und der Salutogenese. Sie wurde 1892 durch den amerikanischen Arzt Andrew Taylor Still begründet. Die Osteopathie versteht sich als medizinische Wissenschaft im Bereich der KM und behandelt insbesondere funktionelle Störungen des muskuloskeletalen, neurovegetativen und viszeralen Systems. In die Osteopathie werden die drei Teilbereiche Parietale -, Viszerale - und Kraniosakrale Osteopathie eingebunden. (97-99) In einer nicht repräsentativen Onlineumfrage der *Stiftung Warentest* vom 07.11.2012 bis zum 10.12.2012 mit n = 3.507 Patienten wurden Schmerzen des Bewegungsapparates, internistische, neurologische und psychische Beschwerden als Hauptgrund für die Konsultation eines Osteopathen angegeben (96).

### Ausbildung

Die Ausbildung für ärztliche und nichtärztliche Osteopathen ist international nicht einheitlich geregelt. In den USA ist die Ausbildung zum Doctor of Osteopathic Medicine (D.O.) der Ausbildung zum Medical Doctor (M.D.) gleichgestellt. Die Grundausbildung der D.O ist überwiegend identisch mit der Ausbildung der M.D. Die Spezialisierung zum D.O. umfasst eine zusätzliche Ausbildungszeit von drei Jahren. Osteopathische Ärzte gibt es in den USA in den meisten Fachdisziplinen. Neben den USA sind Osteopathische Ärzte in 44 weiteren Ländern anerkannt. In Deutschland darf die Osteopathie nach spezieller Ausbildung in zumeist privaten Schulen ausschließlich von Ärzten oder Heilpraktikern angewendet werden. (100, 101) Die Ausbildung zum Osteopathen kann beispielsweise in Teilzeit oder Vollzeit im Rahmen von insgesamt vier oder fünf Jahren absolviert werden. Zusätzlich kann hierbei ein Bachelor of Science (B.Sc.) nach vier Jahren oder ein Master of Science (M.Sc.) nach fünf Jahren erworben werden. Für die Ausbildung in Teilzeit ist in Deutschland aktuell eine vorab absolvierte berufliche Grundausbildung (Arzt, Physiotherapeut, Masseur, Ergotherapeut Heilpraktiker) notwendig. Die Ausbildung in Vollzeit kann direkt nach dem Abitur absolviert werden. Sowohl die Ausbildung als auch die Berufsausübung sind in Deutschland nicht allgemein gesetzlich anerkannt. Das Berufsbild „Osteopath“ existiert rechtlich gesehen damit in Deutschland nicht. (102)

## Hintergrund

In der osteopathischen Philosophie können Homöostase und Physiologie durch sog. somatische Dysfunktionen eingeschränkt werden. Eine somatische Dysfunktion wird definiert als Funktionsveränderung und/ oder Einschränkung von sich gegenseitig beeinflussenden Teilen der Körpersysteme. Hierzu zählen die skelettalen, artikulären und myofaszialen Strukturen, sowie die damit verbundenen Teile des neurovaskulären und lymphatischen Systems. Ziel der Osteopathie ist die Behebung der somatischen Dysfunktion, was unter anderem zu einer Verbesserung der natürlichen Beweglichkeit der beteiligten Strukturen beitragen soll. In der parietalen Osteopathie steht das muskuloskeletale System im Fokus. Hierbei werden knöcherne, ligamentäre und muskuläre Strukturen untersucht und behandelt. Die Viszerale Osteopathie untersucht und behandelt die Beweglichkeit, die Lymphzirkulation und die Durchblutung der Organe. In der Kraniosakralen Osteopathie steht das Nervensystem im Fokus. Hierbei werden die knöchernen und membranösen Teile des Schädels, der Wirbelsäule, sowie die peripheren Nerven untersucht und behandelt. In einer Behandlung werden meist Techniken der drei Teilbereiche kombiniert eingesetzt. (97-99)

### 1.3 Osteopathie bei Atopischer Dermatitis

Bisher wurden keine peer reviewed RCT zu Osteopathie bei Erwachsenen mit AD publiziert. Zwei Studien im Rahmen von nicht peer reviewed veröffentlichten osteopathischen Abschlussarbeiten (Bachelorarbeit und Diplomarbeit) sind verfügbar: In einer einarmigen Interventionsstudie im Rahmen einer Bachelorarbeit an  $n =$  sechs erwachsenen Patienten zeigte sich eine Reduktion des SCORAD von  $39,7 \pm 17,2$  Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) zu Baseline auf  $25,9 \pm 15,8$  im Prä-Post Vergleich nach dreimaliger Intervention Osteopathie. Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung des Short Form 12-Health Survey (SF-12) Mental Component Scale (MCS) von  $39,36 \pm 13,88$  auf  $50,36 \pm 7,83$ . (103) Im Rahmen einer Diplomarbeit zeigte sich in einer RCT bei  $n = 37$  Kindern im Prä-Post Vergleich nach dreimaliger Intervention in der Osteopathie-Gruppe (OG) eine Reduktion des SCORAD von  $42,8 \pm 18,4$  auf  $12,0 \pm 8,8$ . In der Kontroll-Gruppe (KG) kam es zu einer Reduktion des SCORAD von  $36,5 \pm 16,5$  auf  $33,4 \pm 14,8$ . Weiterhin zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des SCORAD in der OG im Intergruppenvergleich nach Ende der Interventionsphase. (104) Die wissenschaftliche Evidenz zur Therapie der AD mittels Osteopathie hinsichtlich krankheitsspezifischer subjektiver und objektiver Parameter ist derzeit nicht ausreichend.

Wie genau die Osteopathie bei Patienten mit AD möglicherweise als ergänzende, die Salutogenese fördernde Intervention angewendet werden kann ist zunächst rein hypothetisch und nicht Hauptbestandteil dieser Arbeit, soll aber in Auszügen kurz dargestellt werden:

Bei der Pathogenese der AD können Dysfunktionen im neurovegetativen Nervensystem, insbesondere ein erhöhter Sympathikotonus beobachtet werden (49, 50, 53, 54). In der osteopathischen Vorstellung soll durch eine Harmonisierung des Neurovegetativen Nervensystems der Sympathikotonus reduziert werden. Dies soll sich positiv auf die Salutogenese und die Selbstheilungskompetenzen des Patienten auswirken. Im Folgenden werden spezifische Techniken der Osteopathie dargestellt, die in der osteopathischen Vorstellung harmonisierend auf den Sympathikus wirken sollen. Die vorgestellten Techniken wurden ebenfalls in der vorliegenden Studie verwendet.

### **Compression of the fourth ventricle (CV4 Technik)**

Die CV4 Technik ist Bestandteil der Kraniosakralen Osteopathie. Bei der CV4 Technik kommt es zu einer sanften und schmerzfreien, oft angenehm empfundenen Kompression an den lateralen Aspekten des Hinterhauptbeines. In der historischen Vorstellung sollte hierbei, und daher namensgebend, der vierte Ventrikel komprimiert werden. Heutzutage ist die Vorstellung einer sanften Behandlung der subokzipitalen Muskulatur, sowie der Beeinflussung der Gefäß-Nervenbahnen in diesem Bereich. Die Technik findet Anwendung in der osteopathischen Behandlung des vegetativen Nervensystems und wurde als harmonisierend auf den Sympathikotonus beschrieben (105). Weiterhin wird sie bei Kopfschmerzerkrankungen und Schlafstörungen eingesetzt (106, 107). Die Evidenz der Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch die CV4 Technik wurde bereits in vielen Studien mit kontroversen Ergebnissen untersucht. In einem systematischen Review mit sieben inkludierten Studien (fünf RCT, zwei Prä-Post Studien) konnten im Rahmen der CV4 Technik diskrete teilweise signifikante Hinweise auf eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems beobachtet werden. Zielparameter waren hierbei unter anderem: Blutdruck, Herzfrequenz, Alpha Aktivität in der Elektroenzephalographie (EEG) und subjektiv empfundener Kopfschmerzen auf einer visuellen Analogskala (VAS). (108) Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren nicht einheitlich. Die Studienqualitäten wurde mit der Downs and Black Checklist (0-27 Punkte) zwischen mindestens 17 und maximal 24 Punkten kategorisiert, wobei zwei Studien eine hohe methodologische Qualität (21-24 Punkte) und fünf Studien eine moderate methodologische Qualität (17-19 Punkte) aufwiesen. (108)

Zu den RCT des systematischen Reviews zählt die Studie von Miana et al. mit einer moderaten methodologischen Qualität (17 Punkte): Im Rahmen einer dreiarmligen RCT mit Cross-Over Design wurde die CV4 Technik an insgesamt  $n = 10$  gesunden Probanden hinsichtlich der Beeinflussung der alpha Wellen Aktivität im EEG untersucht. Ein Anstieg der alpha Wellen Aktivität im EEG wurde hier von den Autoren als Ausdruck der körperlichen Entspannung gewertet. Die OG erhielt einmalig eine CV4 Behandlung, die Sham-Gruppe erhielt eine Scheinbehandlung bestehend aus dem Auflegen der Daumenballen auf dem Hinterhauptbein ohne zusätzliche Kompression, und die KG erhielt keine Studienintervention. Die EEG Messungen erfolgten direkt vor und nach der Intervention. Im Prä-Post Vergleich konnte in der OG ein signifikanter Anstieg der alpha Wellen Aktivität im EEG von  $29,40 \mu V^2 \pm 7,61$  (MW  $\pm$  SD) auf  $37,18 \mu V^2 \pm 2,70$  beobachtet werden ( $p = 0,0002$ ). Sowohl in der Sham-Gruppe, als auch in der KG konnte kein signifikanter Anstieg der alpha Wellen Aktivität im EEG im prä-post Vergleich beobachtet werden. (105)

### **High velocity low amplitude (HVLA) Technik und Mobilisierungstechniken an der Wirbelsäule**

HVLA Techniken sind Bestandteil diverser manueller Therapieformen, wie der Osteopathie, der manuellen Therapie und der Chirotherapie (109). Hierbei handelt es sich um sog. Manipulationstechniken, bei denen es durch einen therapeutischen Impuls mit hoher Geschwindigkeit und sehr kleiner Amplitude zu einer kurzzeitigen Vergrößerung des Bewegungsausmaßes eines Gelenkes kommt (99). Die Technik soll unter anderem Geweberestriktionen lösen. Mobilisierungstechniken zählen neben den HVLA Techniken zu den direkten Techniken, bei denen eine diskrete Vergrößerung des Bewegungsausmaßes durch sanften Druck oder Zug erreicht wird (97-99). Neben der direkten Wirkung auf das Gelenk können im Rahmen von HVLA Techniken und Mobilisierungstechniken an der Wirbelsäule Wirkungen auf das neurovegetative Nervensystem beobachtet werden. Ein systematisches Review mit  $n = 23$  eingeschlossenen Studien (11 RCT, eine klinisch kontrollierte Studie, fünf randomisierte Cross-Over Studie, fünf randomisierte Pilotstudien und ein Fallbericht) zeigte teilweise signifikante Veränderungen von Parametern des neurovegetativen Nervensystems nach HVLA und Mobilisierungstechniken an der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule. Die beobachteten Veränderungen der Aktivitäten von Sympathikus und Parasympathikus waren nicht einheitlich. Die Studienqualitäten wurden mit der Downs and Black Checklist (0-27 Punkte) zwischen mindestens 10 und maximal 24 Punkten kategorisiert. (110)

N = 3 Studien zeigten eine hohe (21-24 Punkte), n = 11 Studien eine moderate (16-20 Punkte) und n = 8 Studien eine limitierte methodologische Qualität (7-13 Punkte). Der Fallbericht wurde anhand der Kienle and Kiene Checklist mit sieben Punkten bewertet (moderat). (110)

Zu den RCT mit einer hohen methodologischen Qualität zählt die Studie von Ruffini et al.: In einer dreiarmligen RCT mit Cross-Over Design wurden n = 66 gesunde Probanden hinsichtlich einer Veränderung der HRV untersucht. Zielparameter waren unter anderem HFP und LFP. HFP deutet auf erhöhten Parasympathikotonus und LFP auf erhöhten Sympathikotonus hin (52). Die OG erhielt eine osteopathische Behandlung bestehend aus sanften Mobilisierungstechniken der Wirbelsäule und Techniken der Kraniosakralen Osteopathie. Die Sham-Gruppe erhielt eine Intervention bestehend aus einem Auflegen der Hand auf unterschiedliche Körperregionen für 120 Sekunden und die KG erhielt keine Studienintervention. Die Messung der HRV erfolgte vor, während und nach der Intervention. In der OG konnte im Vergleich zur Sham-Gruppe und KG eine statistisch signifikante Steigerung der HFP ( $p < 0,001$ ), sowie eine statistisch signifikante Reduktion der LFP ( $p < 0,01$ ) beobachtet werden (111). Die Ergebnisse deuten auf eine Abnahme des Sympathikotonus und Zunahme des Parasympathikotonus hin. Neben der Abnahme des Sympathikotonus kann in der Literatur auch eine Zunahme des Sympathikotonus nach HVLA Techniken an der Wirbelsäule beobachtet werden: In einer weiteren zweiarmigen RCT mit Cross-Over Design wurden n = 28 gesunde Probanden im Alter von 18-45 Jahren hinsichtlich einer Veränderung der HRV nach einmaliger HVLA Technik an der Brustwirbelsäule, im Vergleich zu einer Sham-Gruppe untersucht. Zielparameter waren unter anderem die absolute LFP und die absolute HFP. Die Messungen erfolgten vor und nach der Intervention. In der OG konnte eine signifikante Steigerung der absoluten LFP ( $p = 0,01$ ) und eine nicht signifikante Abnahme der absoluten HFP ( $p = 0,28$ ) beobachtet werden. Bei der Sham-Gruppe zeigte sich eine nicht signifikante Steigerung der absoluten LFP ( $p = 0,70$ ), sowie eine nicht signifikante Abnahme der absoluten HFP ( $p = 0,07$ ). Die Ergebnisse deuten auf eine vermehrte Aktivität des Sympathikus nach HVLA Techniken an der Wirbelsäule hin. (112) Zusammenfassend kann man in der Literatur eine Beeinflussung von Parametern des Vegetativen Nervensystem nach HVLA und Mobilisierungstechniken an der Wirbelsäule beobachten. Anhand der Ergebnisse lässt sich jedoch keine eindeutige Aussage darüber machen, ob HVLA und Mobilisierungstechniken den Sympathikotonus tendenziell eher reduzieren oder fördern.

## **Rib Raising Technik**

Bei der Rib Raising Technik werden die Rippenköpfchen am Rippenwirbelgelenk sanft mobilisiert. Die Technik erfolgt im Sitz, in Rücken- oder in Bauchlage. In der osteopathischen Vorstellung glaubt man hier durch eine anatomische Nähe zum Grenzstrang den Sympathikus beeinflussen zu können. Die Technik kann ebenfalls bei Atemwegserkrankungen zur Verbesserung der Beweglichkeit des Brustkorbes angewendet werden. (99) In einer Pilotstudie untersuchte man im Prä-Post Vergleich den Einfluss der Rib Raising Technik unter anderem auf den Biomarker Alpha Amylase im Speichel von  $n = 14$  Patienten (113). Nach Induktion von psychischem und oder physischem Stress kann man eine Zunahme der Alpha Amylase im Speichel beobachten, sodass diese von einigen Autoren als Marker für die Aktivität des Sympathikus betrachtet werden kann (114-117). Die OG ( $n = 7$ ) erhielt eine einmalige Intervention bestehend aus der Rib Raising Technik für ca. 300 Sekunden. Die Sham-Gruppe ( $n = 7$ ) erhielt eine Scheinbehandlung bestehend aus einer sanften Berührung im Bereich der Rippenwirbelgelenke ohne Mobilisation. Die Speichelentnahme zur Bestimmung der Biomarker erfolgte zu Baseline, direkt nach der Intervention und 10 Minuten nach der Intervention. In der OG reduzierte sich der Alpha Amylase Gehalt signifikant von  $76,2 \pm 35,5$  Units pro Milliliter U/ml (MW  $\pm$  SD) zu Baseline über  $57,3 \pm 24,6$  U/ml ( $p = 0,014$ ) direkt nach der Intervention auf  $46,0 \pm 20,8$  U/ml ( $p = 0,008$ ) nach 10 Minuten. In der Sham-Gruppe reduzierte sich der Alpha Amylase Gehalt von  $83,4 \pm 54,6$  U/ml zu Baseline über  $76,4 \pm 49,8$  U/ml direkt nach der Intervention auf  $71,5 \pm 43,9$  U/ml nach zehn Minuten. Die Autoren der vorliegenden Studie vermuten aufgrund der Ergebnisse eine Reduktion der Aktivität des Sympathikus durch die Rib Raising Technik.



## 1.4 Fragestellung der Arbeit

Patienten mit AD leiden unter anderem an einem chronisch rezidivierenden Hautausschlag, einem Juckreiz und Schlafstörungen. Sie sind dahingehend in ihrer Lebensqualität teilweise eingeschränkt. Zudem zeigen sie aufgrund der Angst vor Nebenwirkungen gehäuft eine Abneigung gegenüber der Anwendung topischer Glukokortikoide, sowie eine reduzierte Compliance. Sie nutzen ergänzend zur konventionellen Medizin Verfahren der KM wie z.B. Osteopathie, deren Wirksamkeit bei AD nicht belegt ist. Primäres Studienziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung von Effekten von Osteopathie auf subjektive und objektive Krankheitsparameter von Patienten mit AD im Vergleich zu einer Gruppe ohne spezifische Studienintervention (KG), sowie die Prüfung der Machbarkeit einer semistandardisierten Behandlung bei Patienten mit AD im Rahmen einer explorativen Studie.

Die konkreten Fragestellungen in dieser Studie waren:

- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf den Schweregrad der AD nach SCORAD nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf den Schweregrad der AD nach EASI nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf den subjektiv empfundenen Juckreiz gemessen mit einer VAS nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf die Anwendungen von topischen Glukokortikoiden nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nach DLQI nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-12 (PCS und MCS) nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf subjektiv empfundene Schlafstörungen gemessen mit einer VAS nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?

- Gibt es einen klinisch relevanten Unterschied zwischen der OG und der KG bezogen auf den subjektiv empfundenen Hautzustand gemessen mit einer VAS nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?
- Wie wirksam auf einer kategorischen Skala (sehr wirksam, wirksam, wenig wirksam, unwirksam) schätzen die Patienten der OG die Intervention Osteopathie im Anschluss an fünf Intervention ein?
- Wie schätzen die Studienärzte auf einer kategorischen Skala („keine Beschwerden mehr“, „deutliche Besserung der Beschwerden“, „leichte Besserung der Beschwerden“ und „keine Besserung der Beschwerden“) vorab die Intervention ein?
- Wie schätzen die Patienten auf einer kategorischen Skala („keine Beschwerden mehr“, „deutliche Besserung der Beschwerden“, „leichte Besserung der Beschwerden“ und „keine Besserung der Beschwerden“) vorab die Intervention ein?
- Zeigen sich unerwünschte und oder schwere unerwünschte Ereignisse nach fünfmaliger Intervention Osteopathie?

## 2. Methoden

Die Studie wurde nach den Vorgaben der Declaration von Helsinki (Version 1996, Somerset West) und den ICH/-GCP-Guidelines durchgeführt (118). Das Votum der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin erfolgte vor Studienbeginn und ist unter der Nummer *EAI/III/17* angegeben. Der Methodikteil basiert auf dem Studienprotokoll Version 1.0 vom 14.02.2018 der Complementary Medicine in Atopic Dermatitis (CAMATOP) Studie, dem Statistischen Analyseplan (SAP) Version 01 vom 23.10.2019 und auf dem Ethikantrag Version 01 vom 15.06.2017 selbiger Studie (119). Die CAMATOP Studie wurde am 13.10.2017 im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der DRKS-ID: DRKS00012915 registriert. Ein Teil der Methodik wurde aus Gründen der wissenschaftlichen Korrektheit inhaltlich übernommen. Weiterhin werden Teile der Methodik inhaltlich identisch mit der Dissertation von Anne Veronica Geue „Akupunktur bei Atopischer Dermatitis - eine zweiarmig randomisiert kontrollierte explorative Studie“ sein, da die beiden Dissertationen auf der gemeinsamen CAMATOP Studie mit selbigem Studienprotokoll und statistischem Analyseplan basieren (120). Auf diese gemeinsamen Stellen wird bei den entsprechenden Abschnitten nochmals hingewiesen.

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war eine zweiarmig randomisiert kontrollierte monozentrische explorative Teilstudie. Die hier dargestellte Studie war Teil der dreiarmig randomisiert kontrollierten monozentrischen explorativen Gesamtstudie. In der CAMATOP Gesamtstudie wurden Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einer bekannten AD in drei Gruppen randomisiert: Die Patienten der OG erhielten fünf Behandlungen Osteopathie, die Patienten der Akupunktur-Gruppe (AG) erhielten acht Behandlungen Akupunktur und die Patienten der KG erhielten keine studienspezifische Behandlung über den Interventionszeitraum von 12 Wochen. Die bisherige Routineversorgung mit Pflegecremes und topischen Glukokortikoiden der Klasse I-III konnte von den Patienten in allen Gruppen fortgeführt werden. Die Patienten der KG konnten im Anschluss an die Interventionsphase eine der beiden Interventionen (Osteopathie oder Akupunktur) ebenfalls kostenfrei erhalten. Die Erhebung der Zielparameter erfolgte zu Baseline, nach 6, 12 und nach 26 Wochen. (119, 120) Im weiteren Teil der Dissertation wird nur auf die beiden Studienarme OG und KG eingegangen. Der Vergleich der AG mit der KG ist Teil einer weiteren Dissertation.

## 2.2 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin und das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin (119, 120).

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Studienteilnehmer definiert (119, 120):

### **Einschlusskriterien:**

- Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren
- Vorliegen der gesicherten Diagnose „AD“
- Symptome der AD seit mindestens sechs Monaten
- Mindestens drei von vier Kriterien für AD nach Williams
- Three Item Severity Score (TIS) von zwei bis sieben
- Durchschnittlicher Juckreiz zwischen 40-80 mm auf einer VAS innerhalb der letzten sieben Tage vor Studieneinschluss
- Einwilligungsfähigkeit gegeben und Vorliegen der Einwilligungserklärung

### **Ausschlusskriterien:**

- Vorliegen einer anderen Dermatose
- Einnahme systemischer Glukokortikoide in den letzten drei Monaten
- Applikation topischer Glukokortikoide der Klasse IV innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
- Systemische oder topische Anwendung von Immunmodulatoren wie Calcineurininhibitoren innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
- Psychotherapie innerhalb der letzten drei Monate oder in den nächsten 12 Monaten
- KM Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen oder in den nächsten 12 Monaten
- Hyposensibilisierung innerhalb der letzten vier Wochen oder in den nächsten 12 Monaten
- Vorhandensein und/ oder Verdacht auf eine maligne Tumorerkrankung
- Erkrankung des rheumatischen Formkreises
- Adipositas mit Body Mass Index (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Vorliegen einer Schwangerschaft oder Stillen

- Vorliegen einer schwerwiegenden akuten und/ oder chronisch organischen oder psychischen Erkrankung, die die Teilnahme an der Therapie nicht zulassen
- Medikamenten-, Drogen- und/ oder Alkoholabusus
- Nicht ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache
- Teilnahme an einer Interventionsstudie im gleichen Zeitraum der Studie oder in den letzten sechs Monaten vor Beginn der Studie
- Bestehendes Rentenverfahren oder geplante Einleitung eines Rentenverfahrens

## **2.3 Intervention**

### **Osteopathie-Gruppe (OG)**

Die Teilnehmer der OG erhielten fünf Behandlungen Osteopathie in einem Abstand von etwa zwei Wochen, wobei jede Behandlung etwa 45 Minuten dauerte. Die Konstellation aus Behandlungszahl und Behandlungsabstand wurde in Anlehnung an die gängige Praxis osteopathischer Behandlungen gewählt. In der üblichen Behandlungspraxis werden drei, sechs oder mehr Behandlungen durchgeführt. Die Behandlungszeiten variieren zwischen den Praxen und liegen zwischen 45 und 60 Minuten. (121) Weiterhin sollte die Compliance der KG durch kurze Interventionsabstände und damit einen kürzeren Gesamtbehandlungszeitraum aufrechterhalten werden. Daher wählten wir einen Behandlungsabstand von zwei Wochen zwischen den Interventionen. Im Rahmen der Erstuntersuchung erfolgte eine Anamneseerhebung, sowie ein befundbezogener körperlicher Status nach konventionell medizinischen und osteopathischen Gesichtspunkten. Invasive Untersuchungsverfahren kamen nicht zum Einsatz. In der OG wurden innerhalb jeder der fünf Interventionen parietale, viszerale und kraniosakrale Techniken entsprechend eines vorab erstellten semistandardisierten Untersuchungs- und Behandlungsplans durchgeführt. Zusätzliche Techniken wurden befundadaptiert individuell ergänzt und dokumentiert. Alle durchzuführenden Techniken wurden vor Beginn der Intervention mit dem Patienten besprochen und abgestimmt. Wünsche der Patient eine bestimmte Technik und oder ein Behandlungsteil nicht, wurden diese nicht ausgeführt, sondern therapeutische Alternativen gesucht. Eine Manipulationsbehandlung der Halswirbelsäule war grundsätzlich nicht vorgesehen. Die Untersuchung und Behandlung wurde durch Therapeuten durchgeführt, welche folgende Mindestvoraussetzungen erfüllten:

- Berufsbegleitendes Studium (alternativ: Vollzeitstudium) der Osteopathie von mindestens vier Jahren regulärer Dauer und mindestens 1.350 Kontaktstunden, welches mit einem Diplom, alternativ mit einem B.Sc oder M.Sc jeweils in Osteopathie abgeschlossen wurde
- Arzt oder Physiotherapeut und Heilpraktiker mit > drei Jahren Berufspraxis
- > Ein Jahr Praxiserfahrung in Osteopathie nach Abschluss der Ausbildung
- Teilnahme an einer Studieneinführung und Schulung zu den folgenden Inhalten: Datenschutz, ICH-GCP, Inhalt und Ablauf der Studie, Anweisungen zu den Prüfinterventionen

Die Untersuchung und Behandlung erfolgte in der Studie überwiegend durch cand. med. Moritz Wolfgang Ahnert, B.Sc., Physiotherapeut und Heilpraktiker mit fünf Jahren Grundberuf Physiotherapeut, abgeschlossener Heilpraktikerprüfung, abgeschlossenem vier-jährigem Osteopathiestudium (B.Sc. in Osteopathie) und Medizinstudent bzw. Doktorand an der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Weitere Behandlungen wurden von Frau Dr. med. Gabriele Rotter, M.Sc. durchgeführt. Frau Dr. med. Rotter ist Fachärztin für Orthopädie mit Zusatzbezeichnung Chirotherapie, M.Sc. in Osteopathie (Österreich), wissenschaftliche Mitarbeiterin und tätig an der Hochschulambulanz für Naturheilkunde des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

### **Kontroll-Gruppe (KG)**

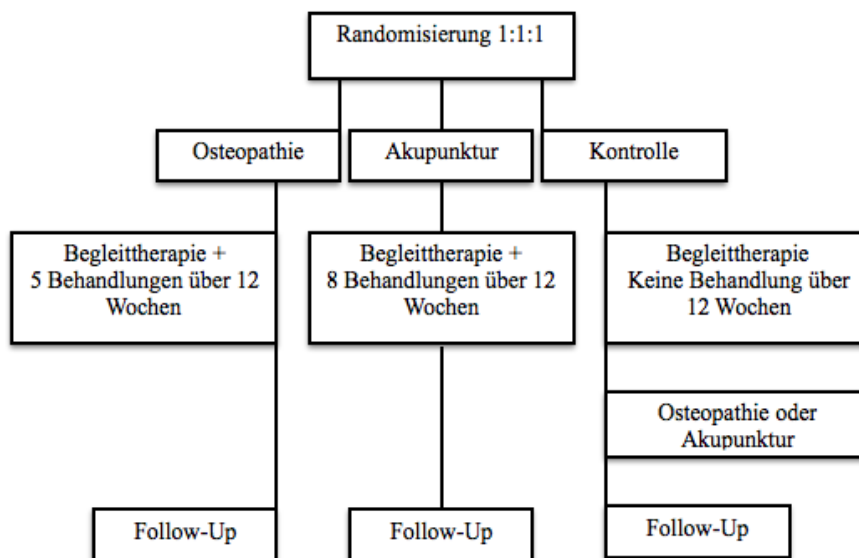
Die KG war in Form einer sogenannten Wartelisten-Gruppe konzipiert. Patienten der KG konnten während der ersten 12 Wochen nach Studieneinschluss die bereits bestehende Routinebehandlung mit der Bedarfsmedikation bestehend aus Pflegecremes und topischen Glukokortikoiden der Klasse I-III weiterführen. Zusätzlich erhielten die Patienten keine Studienintervention. Nach 12 Wochen erhielten alle Patienten dieser Gruppe außerhalb der Studie die Möglichkeit wahlweise fünf Behandlungen Osteopathie oder acht Behandlungen Akupunktur kostenfrei zu erhalten. (119, 120)

## Begleitbehandlung der Teilnehmer

Abgesehen von den beschriebenen Studieninterventionen in der OG erfolgten keine weiteren spezifischen oder allgemeinen Behandlungen. Die Patienten der OG und der KG konnten jedoch als Begleittherapie während der Studienphase die Anwendung topischer Glukokortikoide der Klasse I-III und Pflegecremes als Bedarfsmedikation fortführen. Eine Änderung bestehender Medikation war erlaubt. Während der Studienphase sollten keine zusätzlichen Medikamente, insbesondere keine Immunmodulatoren bzw. Calcineurininhibitoren oder topischen Glukokortikoide der Klasse IV verwendet werden. (119, 120)

## Follow-Up nach Beenden der Interventionsphase

Die Intervention Osteopathie endete 12 Wochen nach Beginn der Studie. Im Anschluss konnten auch die Teilnehmer der KG sich für eine der beiden Interventionen Osteopathie oder Akupunktur entscheiden. Nach 26 Wochen erfolgte das Follow-Up um den weiteren Verlauf in beiden Gruppen intraindividuell zu beschreiben (119, 120). Der Studienablauf ist in *Abb. 1* dargestellt.



*Abb. 1: Studienablauf*

## 2.4 Zielparameter und Erhebungszeitpunkt

Folgende Zielparameter und Erhebungszeitpunkte wurden für die Gesamtstudie definiert (119, 120):

### 2.4.1 Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

Der Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) ist ein valides Messverfahren mit guter Interraterreliabilität (66) und zählt neben dem EASI zu den empfohlenen Messinstrumenten in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der AD (67). Mit dem SCORAD werden sowohl objektive als auch subjektive Parameter erfasst. Im objektiven Bereich werden Intensität und prozentuale Fläche der betroffenen Hautareale abgebildet. Diese bilden den ersten Faktor des SCORAD Index (A). Der zweite Faktor setzt sich aus den Kriterien Erythem, Ödem/ Papelbildung, Krustenbildung/ Nässen und Lichenifikation an der maximal betroffenen Hautregion zusammen (B). Weiterhin erfolgt die Beurteilung der Hauttrockenheit an einer nicht betroffenen Hautregion (B). Zu den subjektiven Kriterien zählen Juckreiz und Schlafstörungen, welche durch den Patienten mit Hilfe einer VAS (0-100 mm) festgehalten werden (C). Der SCORAD berechnet sich dabei aus der Formel  $A/5 + 7B/2 + C$ . (122) Die Items A und B nehmen dabei die objektiven Parameter, das Item C den subjektiven Parameter ein. Der maximale SCORAD liegt bei 103 Punkten, wobei hiervon 83 Punkte durch rein objektive Parameter dargestellt werden. Der SCORAD bildet damit tendenziell mehr objektive Kriterien der AD ab. Mit Hilfe des SCORAD lässt sich die Ausprägung der AD in „leicht“, „mittel“ und „schwer“ kategorisieren. 0-25 Punkte stehen für eine leichte Ausprägung. 26-50 Punkte bedeuten eine mittelgradige Ausprägung. Ab einem Wert von 50 Punkten spricht man von einer schweren Ausprägung. (122) Die kleinste klinisch relevanten Änderung (minimal clinically important difference, MCID) des SCORAD wird mit 8,7 Punkten angegeben (123). Die MCID stellt den am kleinsten wahrnehmbaren Effekt dar und ist damit ein wichtiger Parameter bei der Einschätzung der klinischen Relevanz (124). Der SCORAD wurde in der Studie zu drei Zeitpunkten durch qualifizierte verblindete Rater erhoben (Baseline, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)



#### **2.4.2 Schweregrad der AD nach Eczema Area and Severity Index (EASI)**

Zusätzlich zum SCORAD ist der Eczema Area and Severity Index (EASI) ein weiteres validiertes Messverfahren zur Objektivierung der Hautsymptome der AD. Dieser erlaubt weiterhin eine Beurteilung des Schweregrades der AD. Der EASI weist im Vergleich zum SCORAD eine verminderte Interraterreliabilität auf. Im Vergleich zum SCORAD überwiegt jedoch die Intraraterreliabilität. (66) Beim EASI erfolgt im Vergleich zum SCORAD lediglich eine objektive Bestimmung des Hautzustandes anhand der Kriterien Erythem, Ödem/ Papelbildung, Krustenbildung/ Nässen und Lichenifikation an vier verschiedenen Hautarealen. Hauttrockenheit, Juckreiz und Schlafstörungen werden nicht berücksichtigt. Von 0 Punkten = nicht betroffen, bis zu 72 Punkten = schwer betroffen lässt sich der Schweregrad der AD klassifizieren. (125) Die MCID des EASI wird mit 6,6 Punkten angegeben (123). Der EASI wurde in der Studie zu drei Zeitpunkten durch qualifizierte verblindete Rater erhoben (Baseline, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.3 Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala**

Der subjektiv empfundene Juckreiz wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ermittelt. Der Juckreiz reicht von 0 mm (kein Juckreiz) bis 100 mm (maximaler Juckreiz). Die MCID für den Juckreiz nach VAS wird in einer Studie abhängig vom Wert zu Baseline angegeben. Bei einem Juckreiz nach VAS von  $> 9$  (90 mm) zu Baseline wird eine MCID mit 4,56 Punkten (45,6 mm) angegeben. Bei einem Juckreiz nach VAS von 7-8,9 (70-89 mm) zu Baseline wird eine MCID von 3,65 (36,5 mm) angegeben. Bei einem Juckreiz nach VAS von 3-6,9 (30-69 mm) zu Baseline wird eine MCID mit 1,34 (13,4 mm) angegeben. (126) Da die Einschlusskriterien der CAMATOP Studie einen Juckreiz nach VAS von 40-80 mm beinhalten, wurde hier annähernd eine MCID von 13,4 mm für die Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Der Juckreiz wurde in der vorliegenden Studie immer retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Tagebücher ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Erhebung des Juckreizes ebenfalls retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Fragebögen zu vier Zeitpunkten (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.4 Anwendung topischer Glukokortikoide**

Die Anwendung topischer Glukokortikoide der Klasse I-III wurde zu drei Zeitpunkten dokumentiert (Baseline, Woche 6 und Woche 12). Die Datenerhebung erfolgte dabei durch die Fragebögen und die Tagebücher. Die Anwendung topischer Glukokortikoide bezog sich dabei in Fragebogen 1 (FB1) zu Baseline auf die Anwendungen innerhalb der letzten sieben Tage. In Fragebogen 2 (FB2) nach 6 Wochen und Fragebogen 3 (FB3) nach 12 Wochen wurden die Anwendungen topischer Glukokortikoide bezogen auf die letzten sechs Wochen erfasst. Eine MCID für die Anwendung topischer Glukokortikoide konnte nicht ermittelt werden. Eine Aussage über eine klinisch relevante Reduktion der Anwendung topischer Glukokortikoide kann so nicht sicher getroffen werden. (119, 120)

#### **2.4.5 Krankheitsspezifische Lebensqualität nach Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein individuelles subjektives valides Messinstrument zur Darstellung der krankheitsspezifischen Lebensqualität dermatologischer Patienten. Weiterhin werden alltägliche Funktionseinschränkungen, sowie Einschränkungen der sozialen Partizipation durch eine Hauterkrankung dargestellt. Der DLQI basiert dabei auf einem Fragebogen, welcher vom Patienten selbstständig ausgefüllt werden muss. Der Fragebogen umfasst insgesamt 10 Fragen mit vorgegebenen Antwortkategorien von „0 = gar nicht“ bis „3 = stark“. Gegenstand der Fragen ist unter anderem Juckreiz, die Fähigkeit zur sozialen Partizipation, Gestaltung der Freizeit, Beziehungen, Arbeit und Schule. Die maximale Ausprägung einer alltäglichen Funktionseinschränkung erreicht beim DLQI 30 Punkte. Die minimale Ausprägung sind 0 Punkte. 0-1 Punkt stehen für keinen Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität. 2-5 Punkte steht für einen kleinen Einfluss auf die Lebensqualität. 6-10 Punkte beschreibt einen mäßigen Einfluss auf die Lebensqualität. 11-20 Punkte beschreibt einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und 21-30 Punkte beschreiben einen sehr starken Einfluss auf die Lebensqualität. (127) Die MCID des DLQI wird mit 3,3 Punkten angegeben (128). Der DLQI wurde in der Studie mit Hilfe der Fragebögen zu vier Zeitpunkten erhoben (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.6 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey**

Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität - Short Form 12-Health Survey SF-12 stellt eine Kurzform des SF-36 dar und erlaubt eine Aussage über das subjektive Gesundheitsgefühl und über die Lebensqualität, sowohl von gesunden als auch von kranken Patienten. Der SF-12 beinhaltet jeweils sechs Fragen zu körperlicher und emotionaler Gesundheit. Dabei kann der SF-12 bei Bedarf in die Kategorien „Physical Component Scale“ (SF-12 PCS) und „Mental Component Scale“ (SF-12 MCS) getrennt werden. (129) Der SF-12 PCS kann zwischen 9,9 und 70,1 Punkten erreichen, wobei 70,1 Punkte für die maximale subjektive körperliche Gesundheit stehen. Der SF-12 MCS kann zwischen 5,9 und 72,3 Punkten erreichen, wobei 72,3 Punkte für die maximale subjektive psychische Gesundheit stehen. Die im Rahmen der CAMATOP Studie errechnete Range der jeweiligen Kategorien weicht dabei von anderen Quellen ab. Die MCID für den SF-12 wird mit fünf Punkten angegeben (130). Der SF-12 wurde in der Studie mit Hilfe der Fragebögen zu vier Zeitpunkten erhoben (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.7 Schlafstörungen gemessen mit einer Visuellen Analogskala**

Die subjektiv empfundenen Schlafstörungen wurden anhand einer VAS ermittelt. Die Schlafstörungen reichten von 0 mm (keine Schlafstörungen) bis 100 mm (maximale Schlafstörungen). Die MCID wurde mit 10 mm angegeben (131). Schlafstörungen wurden im Rahmen der Studie immer retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Tagebücher ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Datenerhebung ebenfalls retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Fragebögen zu vier Zeitpunkten (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.8 Hautzustand gemessen mit einer Visuellen Analogskala**

Der subjektiv empfundene Hautzustand wurde anhand einer VAS ermittelt. Der Hautzustand reichte von 0 mm (optimaler Hautzustand) bis 100 mm (maximal schlechter Hautzustand). Der Hautzustand fasste mehrere subjektive Hautsymptome (Juckreiz, Rötung, Trockenheit, Schuppung, usw.) zusammen. Eine MCID für den Hautzustand nach VAS konnte nicht ermittelt werden. Der Hautzustand wurde im Rahmen der Studie immer retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Tagebücher ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Datenerhebung ebenfalls retrospektiv für die letzten sieben Tage anhand der Fragebögen zu vier Zeitpunkten (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). (119, 120)

#### **2.4.9 Erwartungshaltung**

Zur Erfassung der Erwartungshaltung der Patienten und der Studienärzte notierten beide Gruppen auf einer kategorischen Skala ihre Therapieerwartungen. Die Kategorien lauteten wie folgt: „keine Beschwerden mehr“, „deutliche Besserung der Beschwerden“, „leichte Besserung der Beschwerden“ und „keine Besserung der Beschwerden“. Weiterhin wurden sowohl die Studienärzte als auch die Patienten bezüglich der erwarteten Wirkung von Osteopathie im Allgemeinen auf einer kategorischen Skala befragt. Die Kategorien lauteten wie folgt: „sehr wirksam“, „wirksam“, „wenig wirksam“ und „unwirksam“. Die Erwartungshaltung wurde in der Studie zu Baseline mit Hilfe des Fragebogen 1 (FB1) erhoben. (119, 120)

#### **2.4.10 Subjektiv empfundene Wirksamkeit**

Zur Erfassung der subjektiv empfundenen Wirksamkeit der Intervention notierten die Patienten nach Abschluss der Interventionsphase auf einer kategorischen Skala ihre Einschätzung der Wirksamkeit. Die Kategorien lauteten wie folgt: „sehr wirksam“, „wirksam“, „wenig wirksam“ und „unwirksam“. Die Einschätzung der Wirksamkeit durch den Patienten erfolgte in Woche 12 und in Woche 26 jeweils mit Hilfe des Fragebogens (FB3, FB4). (119, 120)

#### **2.4.11 Responderanalysen**

Als Responderkriterien wurden festgelegt (119, 120):

- Verbesserung des Schweregrades der AD nach SCORAD zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 8,7 Punkte
- Verbesserung des Schweregrades der AD nach EASI zwischen Baseline und Woche 12 um min. 6,6 Punkte
- Verbesserung des subjektiv empfundenen Juckreizes gemessen mit einer VAS um min. 50% zwischen Baseline und Woche 12
- Verbesserung der subjektiv empfundenen Schlafstörungen gemessen mit einer VAS um min. 50% zwischen Baseline und Woche 12
- Verbesserung des subjektiv empfundenen Hautzustandes gemessen mit einer VAS um min. 50% zwischen Baseline und Woche 12

#### **2.4.12 KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich**

Die Follow-Up Untersuchung der KG erfolgte nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich zwischen Woche 26 und Woche 12. Erhobene Zielparameter waren SCORAD, EASI, Juckreiz, Anwendung topischer Glukokortikoide, DLQI, SF-12 PCS, SF-12 MCS, Schlafstörungen und Hautzustand. (119, 120)

#### **2.5 Dokumentation**

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten inklusive der Zielparameter erfolgte mittels Fragebögen, Patiententagebüchern, Source Data Bogen und Befundbögen des Ratings. Die Dokumentation der Behandlung erfolgte im vorab definierten Semistandard, welcher im *Appendix* dargestellt ist. Eine Teilnehmerliste zur Identifizierung der Teilnehmer wurde ebenfalls verwendet. (119, 120)

#### **Fragebögen**

Die Fragebögen wurden vom Patienten selbstständig ausgefüllt.

Fragebogen 1 (FB1) wurde direkt nach Einschluss in die Studie ausgefüllt und ermittelt zusätzlich zu den Parametern der anderen Fragebögen:

- Soziodemographische Daten
- Erwartungshaltung der Patienten und Ärzte bezüglich der Intervention Osteopathie

Fragebogen 2 (FB2), Fragebogen 3 (FB3) und Fragebogen 4 (FB4) wurden dem Patienten postalisch zugeschickt und ermittelten die Daten der Erhebungszeitpunkte nach 6 (FB2), 12 (FB3) und nach 26 (FB4) Wochen.

Die Fragebögen ermittelten folgende Parameter:

- Mittelwert des Juckreizes (VAS), jeweils bezogen auf die letzten sieben Tage
- Häufigkeit der Anwendung topischer Glukokortikoide der Klasse I-III pro Woche innerhalb der letzten sechs Wochen (FB2, FB3, FB4)
- DLQI bezogen auf die letzten sieben Tage
- SF-12 PCS und MCS bezogen auf die letzten sieben Tage
- Mittelwert der Schlafstörungen (VAS), jeweils bezogen auf die letzten sieben Tage
- Mittelwert des Hautzustandes (VAS), jeweils bezogen auf die letzten sieben Tage
- Subjektiv empfundene Wirksamkeit der Intervention (FB3, FB4)
- Unerwünschte (UE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) (FB2, FB3)

(119, 120)

### **Patiententagebücher**

Die Patiententagebücher wurden über den Interventionszeitraum von 12 Wochen vom Patienten selbstständig ausgefüllt. Es erfolgte täglich eine Auflistung der Bedarfsmedikation, sowie wöchentlich eine Durchschnittsangabe zu den Zielparametern Juckreiz, Hautzustand und Schlafstörungen auf einer VAS. Weiterhin wurden UE und SUE erfasst. (119, 120)

### **Source Data Bogen**

Im Source Date Bogen erfolgte die ärztliche Dokumentation der individuellen Krankengeschichte, sowie der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung (119, 120). Die orientierende körperliche Untersuchung erfolgte standardisiert und beinhaltete unter anderem folgende Untersuchungsabläufe:

- Kopf und Hals (Pupillenstatus, Inspektion Mundhöhle, Palpation Lymphknoten)
- Thorax (Inspektion, Auskultation Herz - Lunge, Perkussion)
- Abdomen (Inspektion, Palpation, Auskultation)
- Wirbelsäule und Extremitäten (Bewegungsausmaß ggf. spezifische Tests)
- Neurologie (Hirnnervenstatus, Muskeleigenreflexe, pathologische Reflexe, Sensibilität, Motorik, Romberg)
- Vitalparameter Blutdruck in Millimeter Quecksilbersäule (mmHG) und Herzfrequenz

### **Befundbogen Rating**

Der Schweregrad der AD nach SCORAD und EASI wurde verblindet nach erfolgreichem Einschluss in die Studie zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 12 und Woche 26 durch qualifizierte und hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindete Rater erhoben und im Befundbogen Rating dargestellt. Zusätzlich sollten die Rater eine Verblindungsfrage beantworten, bei der sie zur Erfolgskontrolle der Verblindung die Gruppenzugehörigkeit der Patienten angeben sollten („Osteopathie“, „Akupunktur“, „Intervention“, „weiß nicht“). Von einem Verblindungserfolg kann ausgegangen werden, wenn die Mehrheit der Rater die Gruppenzugehörigkeit mit „weiss nicht“ oder diese falsch angegeben haben (132). Das Rating erfolgte in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte oder in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum. (119, 120)

### **Teilnehmerliste**

Die Teilnehmerliste ermöglichte dem Studienarzt und dem Studienleiter die schnelle Identifizierung eines Teilnehmers durch die Zuordnung der Teilnehmernummer zu Namen, Geburtsdatum und Adresse des Teilnehmers. Auf der Teilnehmerliste wurden konsekutiv folgende Angaben zu allen Teilnehmern dokumentiert: Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Teilnehmercode, Teilnehmer randomisiert ja/nein, Grund für Ausschluss und Behandlungsgruppe. Die Teilnehmerliste verblieb im Prüfzentrum, in einem verschlossenen Datenschränk und ist nur dem Studienleiter und von ihm benannten Personen zugänglich. (119, 120)

### **Dokumentation „unerwünschte Ereignisse“**

In der Studie wurden leichte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst. Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen der Therapiesitzungen, sowie in den Patiententagebüchern und Fragebögen. SUE wurden definiert als lebensbedrohliche Ereignisse, welche einen dringenden medizinischen Eingriff erfordern. SUE mussten der Studienleitung innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden gemeldet werden. Mit den Studienunterlagen erhielten alle Patienten die notwendigen Kontaktdaten, um UE und SUE umgehend auch außerhalb der Therapiesitzungen an das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin zu melden. (119, 120)

### **Datenmanagement und Archivierung**

Vor Studieneinschluss erklärten die Patienten schriftlich Ihre Einwilligung zur Aufzeichnung, Verarbeitung und Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form. Die ausgefüllten und unterschriebenen Einwilligungserklärungen werden für einen Zeitraum von zehn Jahren ab Studieneinschluss in einem Stahlschränk im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin sicher verwahrt. Die zweckmäßige Verwendung der Daten wurde durch die Datenschutzgesetze und die ärztliche Schweigepflicht sichergestellt. Der Umgang der Daten basierte auf dem Bundesdatenschutzgesetz und dem aktuell gültigen Datenschutzkonzept (DIN EN ISO 90001:2008) des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, welches einem regelmäßigen Qualitätsmanagement unterliegt, sowie der Datenschutz-Grundverordnung von 2016 (133). Weiterhin erfolgte die Verwendung von Standard Operating Procedures (SOP) beim Datenmanagement. Die erhobenen Daten wurden in einer SoSci-Survey Online Datenbank auf dem Server des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin abgespeichert.

Die Datenbank verfügt über eine HTTPS-Verbindung und eine SSL Verschlüsselung. Die Datenbank ist passwortgeschützt und war nur durch den Datenmanager einsehbar. Dieser konnte bei Bedarf und zur Weiterverarbeitung der Daten selektiv Daten exportieren. Nach Beendigung der Dateneingabe wurden die schriftlich erhobenen Daten gelöscht. Die Eingabe der Daten aus den Fragebögen erfolgte durch Studienmitarbeiter und war ebenfalls Passwort geschützt und pseudonymisiert. Nach erfolgreicher Dateneingabe erfolgte eine Plausibilitätsprüfung, bei der die Daten auf ihre Korrektheit und Vollständigkeit geprüft wurden. Anschließend erfolgte eine Datenübertragung in SPSS. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SAS für Windows, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) bzw. mit R Version 3.6.1 (R Core Team, Vienna, Austria, 2019) oder wahlweise mit SPSS, Version 23 (IBM). Die Speicherung von personenbezogenen Daten erfolgte pseudonymisiert in einer gesonderten MS-ACCESS-Datenbank. Diese Datenbank ist ebenfalls Passwort geschützt und befindet sich auf einem anderen Laufwerk. Der Zugang zu dieser Datenbank war nur vom Studienleiter autorisierten Personen gestattet. Die pseudonymisierten Teilnehmer Codes bestanden aus fortlaufenden Nummern. Die pseudonymisierten Daten und der Schlüssel zur Pseudonymisierung wurden voneinander getrennt gesichert. Daten, welche der Studienarzt zusätzlich dokumentiert hat verblieben in personalisierten Patientenakten in der Studienzentrale und werden im Anschluss an die Studie wieder gelöscht. Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt der Studie in der Lage der Datenaufzeichnung und Verarbeitung zu widersprechen und waren ebenfalls in der Lage die Löschung sämtlicher Daten zu verlangen. Weiterhin hatten die Patienten stetig ein Recht auf Auskunft über ihre persönlichen Daten, sowie auf Korrektur von gegebenenfalls falsch erhobenen Daten. (119, 120)



## **2.6 Studienabbruch**

Der Studienabbruch war von jedem Patienten zu jedem Zeitpunkt und ohne die Angabe von Gründen möglich. Abbruchkriterien für einzelne Patienten konnten unter Anderem sein: „Die Fortsetzung der Studie stellt für den Teilnehmer aufgrund seines Zustandes eine unzumutbare Belastung dar“, „Auftreten eines SUE bei Einschätzung eines kausalen Zusammenhangs durch die Studienleitung“, „Rückzug der Einwilligung zur Teilnahme“, „Fehlende Bereitschaft zur Kooperation bzw. fehlende Compliance“, „Umstände, die eine weitere Teilnahme nicht als sinnvoll erscheinen lassen z.B. massive Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch eine schwere Erkrankung“. Abbruchkriterien für die gesamte Studie waren: „Auftreten von SUE bei Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang zu den Interventionen“. (119, 120)

## **2.7 Vorbereitende Arbeiten**

### **Semistandard**

Die Patienten der OG wurden nach einem zuvor erarbeiteten Semistandard untersucht und behandelt. Grundlage des Semistandards war eine Literaturrecherche, eine Expertenbefragung und ein anschließendes Konsensusgespräch, welches in Anlehnung an einen Delphi Prozess erfolgte. Die Erarbeitung des Semistandards wurde bereits im Rahmen einer wissenschaftlichen Hausarbeit im Modellstudiengang Humanmedizin an der Charité - Universitätsmedizin Berlin in Modul 23 durch den Autor verfasst und wird hier nur in Auszügen dargestellt (134).

### **Literaturrecherche zur Erstellung des Semistandards**

Die Datenbankrecherche erfolgte in der MEDLINE über PubMed, Google Scholar, sowie den Datenbanken der Osteopathie Schule Deutschland (135), der Health University of applied science Tirol (136), und der Deutschen Ärztesgesellschaft für Osteopathie (DÄGOA) (137) vom 10.03.2017 bis zum 26.03.2017 ohne Einschränkungen der Publikationssprache, des Publikationszeitraumes und unter Einschluss von nicht peer reviewed veröffentlichten Arbeiten.

Eingeschlossen wurden klinische Studien (Clinical Trial und Controlled Clinical Trial, Randomized controlled trial) sowie Review und Systematic Review zur semistandardisierten oder standardisierten Osteopathie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren beiderlei Geschlechts mit AD. Weiterhin erfolgte eine Handrecherche in Abschlussarbeiten sowie in Literaturhinweisen von Studien und Reviews. Ausschlusskriterien waren das Fehlen von standardisierten bzw. semistandardisierten Befundungs- und oder Behandlungsprotokollen.

## **Expertenbefragung**

Ziel der Expertenbefragung war die Erfassung und anschließende Erstellung von standardisierten oder semistandardisierten Untersuchungs- und Behandlungsabläufen in der Osteopathie bei Patienten mit AD. In einem ersten Schritt wurden nationale und europäische ärztliche und nichtärztliche osteopathische Verbände, namentlich die Osteopathie Schule Deutschland (OSD), sowie die European Register for Osteopathic Physicans (EROP), Deutsche Gesellschaft für Osteopathische Medizin (DGOM) und die Schweizer Ärztesgesellschaft für Osteopathische Medizin (SAGOM) per Email kontaktiert. Hierbei wurde nach Therapeuten gesucht, welche Erfahrungen auf dem Gebiet der Behandlung mittels Osteopathie bei Patienten mit AD haben. Weiterhin erfolgte eine Internetrecherche nach Osteopathiepraxen, welche sich auf Hauterkrankungen und AD spezialisiert haben. Zudem wurden die Therapeuten der in Kapitel 1.3 *Osteopathie und AD* dargestellten Bachelor- und Diplomarbeit kontaktiert.

Vorab wurde ein standardisierter Fragenkatalog zum Interview erstellt und anschließend ein Interviewprotokoll niedergeschrieben. Die Befragung der Experten erfolgte telefonisch. Die Antworten der Experten wurden wörtlich notiert. Im Anschluss erfolgte eine Zusammenfassung der Antworten sämtlicher befragter Experten. Die Antworten wurden dabei in drei Kategorien eingeteilt: Erstens wurden alle Untersuchungs- und Diagnosekonzepte zusammengetragen. Zweitens wurden gehäufte Dysfunktionsmuster bei Patienten mit AD zusammengetragen. Drittens wurden die häufig verwendeten Techniken und Therapieansätze zusammengefasst. Abschließend wurde zusammengetragen, ob und in welcher Form eine semistandardisierte oder standardisierte Untersuchung und Behandlung von Patienten mit AD grundsätzlich durchgeführt werden kann.

## **Konsensusgespräch und Erarbeitung des Semistandards**

Im Anschluss an die Literaturrecherche und die Expertenbefragung erfolgte die Erarbeitung eines semistandardisierten Untersuchungs- und Behandlungsplans. Die Priorisierung der Diagnostik- und Therapieverfahren verhielt sich dabei proportional zur Häufigkeit der genannten Techniken in der Expertenbefragung. Weiterhin wurden evidenzbasierte Daten der Literaturrecherche dem Semistandard im Konsensusgespräch zwischen Frau Dr. med. Gabriele Rotter, M.Sc. in Osteopathie und Herrn cand. med. Moritz Wolfgang Ahnert, B.Sc. in Osteopathie hinzugefügt. Die Ergebnisse der Erarbeitung des Semistandards werden im Kapitel 3.3 *Intervention* dargestellt.

## **Finanzierung und Versicherung**

Finanziert wurde die CAMATOP Studie anteilig durch die *Deutsche Neurodermitis Stiftung* und das durchführende Institut. Die Versicherung der Studienärzte war durch die Berufshaftpflichtversicherung oder die Haftpflichtversicherung des Arbeitgebers gewährleistet. Die Patienten wurden über berufliche Haftpflichtversicherung bzw. Betriebshaftpflichtversicherung innerhalb des Studienzentrums durch die Charité versichert. (119, 120)

## **2.8 Zeitlicher Ablauf**

### **Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin, über die Homepage des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, sowie in dermatologischen Praxen und dermatologischen Zentren. Weiterhin wurden Flyer und Aushänge auf dem Campus der Charité Mitte, der Mensa Nord, dem anatomischen Institut und der Bibliothek der Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum verteilt. Zusätzlich wurden Flyer und Poster an der Humboldt Universität, sowie im Jacob-und-Wilhelm-Grimm-Zentrum verteilt. Außerdem erfolgte die Rekrutierung über Reklametafeln in der Berliner U-Bahn (U8, U9) über einen Zeitraum von ca. sechs Monaten beginnend ab dem 03.11.2017. Weiterhin wurde über Zeitungsartikel lokaler Nachrichtensender geworben. Hierzu zählen „Der Tagesspiegel“ (Artikel vom 08.09.2018), „Berliner Zeitung“ (Artikel vom 12.07.2018), „Die Welt“ (Artikel vom 10.03.2018), „Berliner Morgenpost“ (Artikel vom 11.12.2017) und „die MOZ“ (Artikel vom 12.04.2018). Ergänzend wurde über das schwarze Brett der Charité rekrutiert. Um selektiv Betroffene zu erreichen erfolgte zudem eine Werbung über die soziale Plattform facebook.com in den Gruppen „*Neurodermitis und Hautprobleme - Ursachen natürlich behandeln*“ und „*Neurodermitis - alternative und kortisonfreie Behandlung*“. Weiterhin erfolgte eine Werbung über die soziale Plattform facebook.com in den Gruppen „*Charité Modellstudiengang Medizin*“, „*CUB WS 15*“, „*Weddingweiser Pinnwand*“, „*Free your stuff Berlin*“ und „*Osteopathie Deutschland*“. (119, 120)

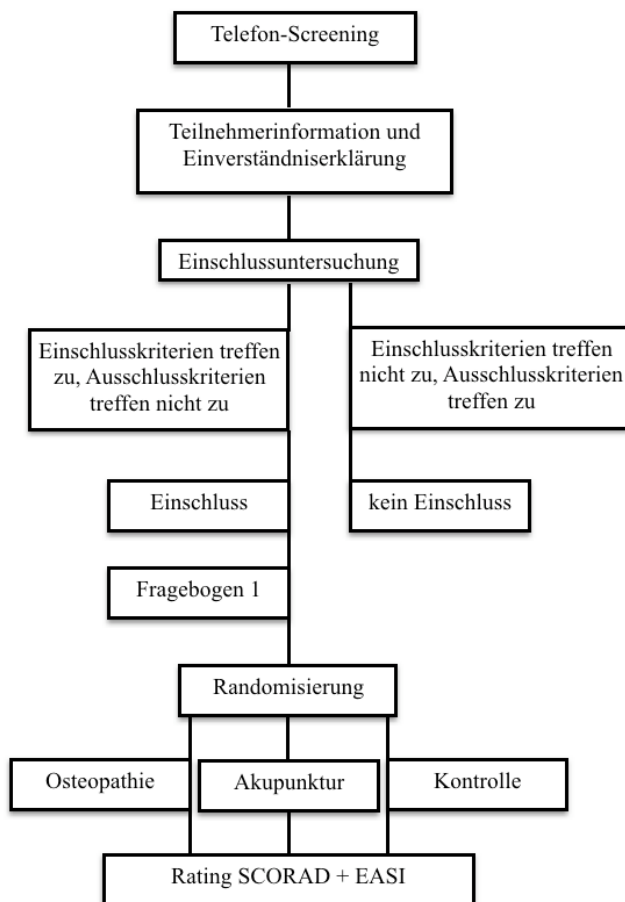
## **Screening und Einschlussuntersuchung**

Patienten mit Interesse an der Studie wurden zunächst per Telefon einem Screening unterzogen. Hierbei wurden Informationen über die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, sowie über den zeitlichen Verlauf der Studie besprochen. Konnten beim Screening die Einschlusskriterien bestätigt und die Ausschlusskriterien verworfen werden, wurden die Patienten zur Einschlussuntersuchung in die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingeladen. Vor der Einschlussuntersuchung erfolgte die Aufklärung über die Studienteilnahme und das Unterzeichnen der Einverständniserklärung. Die Aufklärung beinhaltete Informationen zum Ablauf, zur Durchführung, sowie zu Nutzen und Risiken der Studie. Weiterhin erfolgte eine Aufklärung über die Datenverarbeitung und die Möglichkeit des unbegründeten Studienabbruchs zu jeder Zeit. Die Teilnehmerinformation und die Einverständniserklärung waren vom Patienten komplett zu lesen und durch dessen Unterschrift zu bestätigen. Beide sind im *Appendix* dargestellt. Im Anschluss erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Wenn ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht zutraten und/ oder ein Ausschlusskriterium zutraf war die Teilnahme an der Studie nicht möglich. Nach Studieneinschluss und Ausfüllen des FB1 erfolgte die Randomisierung. (119, 120)

## **Randomisierung und Erheben der Ausgangsparameter**

Die Randomisierung erfolgte in Form einer Blockrandomisierung mit variabler Blocklänge, stratifiziert nach Anwendungen von Glukokortikoiden bei Baseline durch Mitarbeiter des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin oder durch Mitarbeiter der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Für die Randomisierung wurde das Programm SAS Version 9.4 verwendet. Hierzu wurde ein Screeningbogen verwendet, welcher die Informationen: Name, Geburtsdatum, Screeningnummer (fortlaufend) und Anwendung topischer Glukokortikoide im letzten Monat beinhaltete. Freie Felder auf dem Screeningbogen waren für den Patientencode, die Gruppenzuteilung und die Unterschrift des Randomisierungszentrums vorgesehen. Die Randomisierung erfolgte durch einen Anruf beim jeweiligen Mitarbeiter unter Nennung von Patientennamen, Geburtsdatum und der Nennung ob in dem letzten Monate topische Glukokortikoide verwendet wurden oder nicht. Im Randomisierungszentrum wurden die Daten in ein zuvor konzipiertes elektronisches Randomisierungsprogramm gegeben. Dieses Programm teilte per Zufall einen Patientencode und die Gruppenzugehörigkeit mit. Diese wurden dann per Telefon dem Studienarzt übermittelt. Der Studienarzt übertrug zur Identifizierung den Patientencode auf alle Studiendokumente des Patienten.

Im Anschluss an die Randomisierung erfolgte das erste Rating des Schweregrades der AD nach SCORAD und EASI. Die Patienten wurden vorab durch den Studienarzt zur Gewährleistung der Verblindung des Ratings nachdrücklich instruiert. Das Rating erfolgte in den Räumen der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin oder in den Räumen der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin. Es erfolgte zusätzlich eine schriftliche Notierung der Rater über den Erfolg der Verblindung auf dem jeweiligen Befundbogen. Screening und Randomisierung sind in *Abb. 2* dargestellt. (119, 120)



*Abb. 2: Screening und Randomisierung der Gesamtstudie*

Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI)

### **Terminierung Intervention**

Im Anschluss an die Randomisierung und das Rating erfolgte die Terminvergabe für die Intervention. Der erste Termin sollte dabei möglichst innerhalb der ersten zwei Wochen nach Studieneinschluss stattfinden. Die Terminvergabe erfolgte durch den Behandler der jeweiligen Interventionsgruppe oder durch Mitarbeiter der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité.

## **2.9 Statistische Analyse**

### **Fallzahlschätzung**

Die CAMATOP Studie wurde als explorative Studie geplant. Weitere umfangreiche peer reviewed Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie bei erwachsenen Patienten mit AD existierten zum Zeitpunkt der Studie nicht, sodass eine Fallzahlschätzung und ein konfirmatorisches Studiendesign nicht möglich waren. Für die OG und die KG wurden jeweils  $n = 40$  Patienten geplant.  $N = 120$  Patienten in der gesamten CAMATOP Studie erschienen sowohl logistisch als auch zeitlich im Studienzentrum umsetzbar. (119, 120)

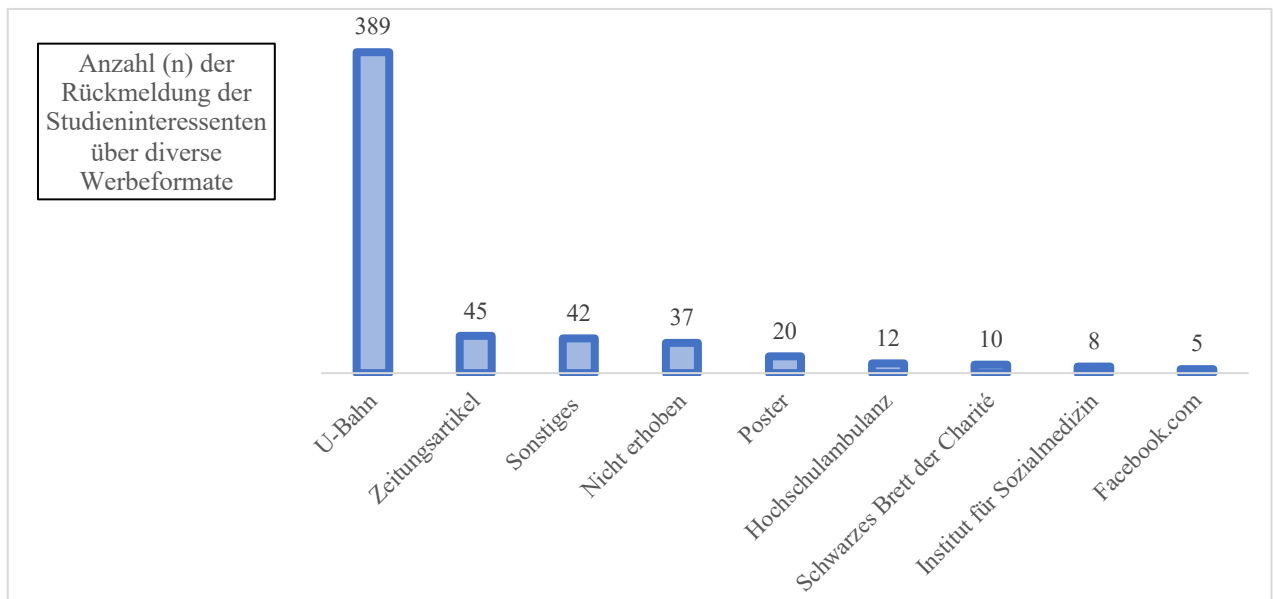
### **Auswertungspopulation und Statistik**

Full analysis set (FAS): Die Population wurde gemäß des Intention-to-Treat (ITT) Prinzips definiert und ausgewertet, d.h. Einteilung je nach Randomisierungsgruppe, für Patienten mit vorhandenen Daten je nach Auswertung. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt. Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Hierzu gehören MW, SD, Häufigkeiten (n) und Prozentwerte (%). Zeigten sich im Histogramm Hinweise auf keine Normalverteilung wurden zusätzlich Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum ausgewertet. Die Analyse der Zielparameter erfolgte explorativ im Intergruppenvergleich zu den Zeitpunkten Baseline, nach 6 und nach 12 Wochen anhand nichtadjustierter MW und SD. Weiterhin wurde nach 12 Wochen die Einschätzung der Wirksamkeit der Intervention deskriptiv anhand einer kategorischen Skala dargestellt. Ergänzend erfolgte eine orientierende Darstellung der Ergebnisse im Prä-Post Vergleich zwischen Baseline und Woche 12. Eine Responderanalyse zur Beurteilung der Verbesserung definierter Zielparameter anhand eines zuvor festgelegten Wertes erfolgte ebenfalls. Beim Follow-Up erfolgte ein Prä-Post Vergleich der KG zwischen Woche 12 und Woche 26. Eine Darstellung von Signifikanzen erfolgte aufgrund des explorativen Studiendesigns nicht. Vielmehr erfolgte eine Darstellung einer klinischen Relevanz anhand der jeweiligen MCID, falls diese ermittelt werden konnte, sowohl im Intergruppenvergleich nach 12 Wochen als auch orientierend im Prä-Post Vergleich. Auf die Darstellung einer Hypothese und einer Alternativhypothese wurde im Rahmen der explorativen Studienarbeit ebenfalls verzichtet. (119)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Rekrutierung und Screening Gesamtstudie

Die Rekrutierung der Gesamtstudienpopulation der CAMATOP Studie erfolgte vom 20.09.2017 bis zum 23.10.2018 und endete mit dem Einschluss des letzten Patienten in die Studie. Der erste Patient konnte am 04.10.2017, der letzte am 23.10.2018 eingeschlossen werden. Die Studieninterventionen und sämtliche Folgeuntersuchungen wurden am 08.05.2019 abgeschlossen. Der größte Teil der Studieninteressenten (n = 389) wurde über die Werbung in der U-Bahn auf die Studie aufmerksam. Die Rückmeldung der Studieninteressenten bezogen auf die verschiedenen Werbestrategien sind in *Abb. 3* dargestellt. Insgesamt wurden n = 574 Patienten auf Studieneignung gescreent. N = 453 Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Gründe für den Nichteinschluss sind im *Appendix* dargestellt. Insgesamt wurden n = 121 Patienten randomisiert und der OG (n = 40), AG (n = 39) oder der KG (n = 42) zugeteilt. (119, 120)

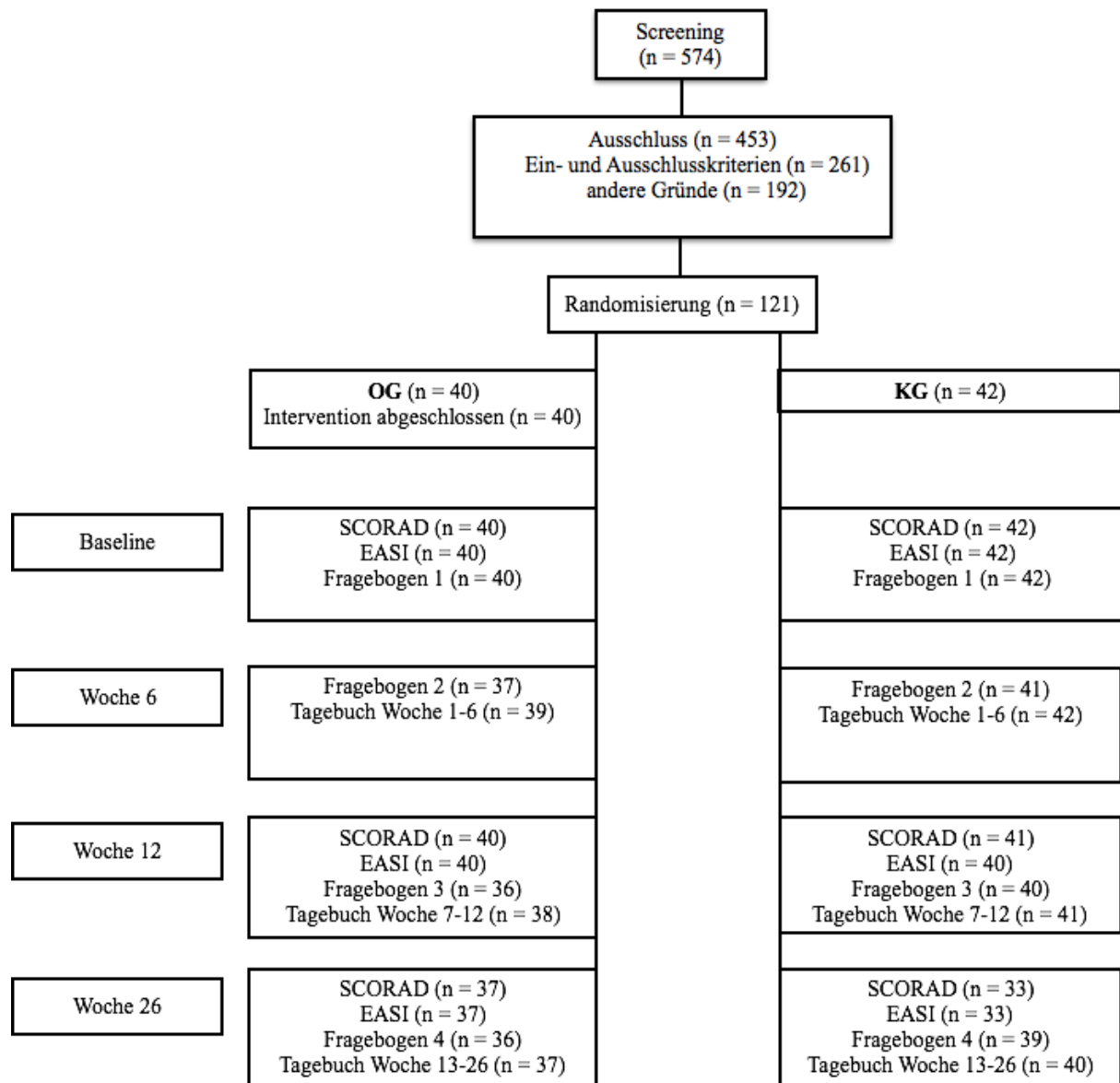


*Abb. 3: Rückmeldung der Studieninteressenten der Gesamtstudie*

*Anzahl (n), Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hochschulambulanz), Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Institut für Sozialmedizin)*

### 3.2 Drop-Outs

Bei  $n = 82$  randomisierten Patienten der Teilstudie kam es insgesamt zu  $n =$  drei Drop-Outs (Syn: Studienabbrüchen). In der OG kam es zu einem Drop-Out nach der Interventionsphase von 12 Wochen aus persönlichen Gründen. Alle Patienten der OG erhielten alle Interventionen vollständig. In der KG kam es insgesamt zu  $n =$  zwei Drop-Outs, nach der Interventionsphase von 12 Wochen und vor dem Follow-Up nach 26 Wochen, aus persönlichen Gründen. Der Patientenfluss der Studie ist anhand eines Flow-Charts in *Abb. 4* dargestellt. Das Flow-Chart beinhaltet bis zur Randomisierung ( $n = 121$ ) Daten aus der CAMATOP Gesamtstudie. (119) Im weiteren Verlauf wird nur die Teilstudie berichtet.



*Abb. 4: Flow-Chart Patienten und Auswertung mittels der Erhebungsinstrumente Anzahl (n), Osteopathie-Gruppe (OG), Kontroll-Gruppe (KG), Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI)*



### **3.3 Intervention**

In der OG erhielten im Zeitraum vom 04.10.2017 bis zum 08.05.2019 insgesamt n = 40 Patienten fünf Behandlungen Osteopathie, über den Interventionszeitraum von 12 Wochen. Die Intervention basierte auf dem vorab erstellten Semistandard und konnte planmäßig durchgeführt werden.

#### **Semistandard Osteopathie**

##### **Literaturrecherche**

Es konnten keine semistandardisierten oder standardisierten RCT zur osteopathischen Behandlung bei erwachsenen Patienten mit AD ermittelt werden. Weiterhin konnten ebenfalls keine peer reviewed RCT zur osteopathischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit AD ermittelt werden. Lediglich im Rahmen einer osteopathischen Bachelorarbeit und einer Diplomarbeit konnten zwei Publikationen zur individuellen osteopathischen Behandlung sowohl von erwachsenen Patienten als auch von Kindern mit AD ermittelt werden (103, 104).

##### **Expertenbefragung**

Aus Zwecken der Anonymisierung wurden die dargestellten Experten unabhängig ihres Geschlechtes als männlich dargestellt.

Als Experten auf dem Gebiet der Behandlung von Patienten mit AD wurden vier Osteopathen befragt. Zwei Experten sind Osteopathen (Heilpraktiker) mit eigener Praxis in Deutschland. Ein weiterer Experte ist Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, Physiotherapeut und Osteopath mit eigener Praxis in Deutschland. Der vierte Experte ist Osteopath mit eigener Praxis in London. Einer der Experten untersuchte im Rahmen einer RCT den Einfluss von Osteopathie auf das Hautbild von n = 37 Kindern mit AD (104). Ein weiterer Experte untersuchte den Einfluss von Osteopathie auf das Hautbild von n = 6 Erwachsenen mit AD (103). Die Diagnostik und Untersuchung war bei "Experte eins" (E1) an die Anamnese adaptiert und unterlag einem gewissen Algorithmus. E1 berichtete von gehäuften Dysfunktionen im Bereich der Liquor- und Lymphzirkulation, sowie Dysfunktionen im Bereich von Leber und Dünndarm. Im parietalen System stellte er keinerlei gehäufte Befunde fest. E1 fokussierte die Optimierung der Zirkulation von Liquor und Lymphflüssigkeit, sowie die Behebung individueller Dysfunktionen. E1 war nicht der Meinung einen Patienten mit AD im Rahmen eines Semistandards untersuchen oder behandeln zu können. Die Diagnostik und Therapie basierte bei "Experten zwei" (E2) im Anschluss an die Anamnese auf standardisierten Übersichtstests. Zusätzlich untersuchte er bei Patienten mit AD die Rippenwirbelgelenke einzeln.

E2 hat Dysfunktionen im Bereich Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule und der Rippen als gehäufte Dysfunktionen bei Patienten mit AD wahrgenommen. Ebenso berichtete er wie E1 von Dysfunktionen im Bereich Leber und Dünndarm. Die Behandlung der Wirbelsäulensegmente, der Duralmembranen, sowie der Rippen und der Brustwirbelsäule hat E2 als sehr relevant empfunden. E2 war der Meinung, dass Patienten mit AD im Rahmen eines Semistandards untersucht und behandelt werden können. Diagnostik und Untersuchung fanden bei "Experten drei" (E3) sowohl individuell als auch standardisiert statt. Er konnte keine gehäuften Dysfunktionen bei Patienten mit AD beobachten. E3 empfahl für die Untersuchung insbesondere den Dünndarm, die Lunge, die obere Brustwirbelsäule und die Ventrikelsysteme des Liquors anzuschauen. Für die Behandlung empfahl er insbesondere eine Regulation und Optimierung des lymphatischen Systems. E3 erachtete die semistandardisierte Untersuchung und Behandlung von Patienten mit AD grundsätzlich für sinnvoll, wenn ein individueller Spielraum möglich sei. Diagnostik und Untersuchung fanden bei "Experten vier" (E4) stets individuell statt. Ihm sind keine gehäuften Dysfunktionen bei Patienten mit AD aufgefallen. Die Untersuchung und Behandlung mittels Semistandard lehnte er ab, da die Patienten individuell zu betrachten und behandeln wären.

### **Semistandard**

Der Semistandard beinhaltet folgende obligatorische Aspekte:

**Parietales System:** Untersuchung und Behandlung der Hals- und Brustwirbelsäule, obere Thoraxapertur, Rippen, Diaphragma abdominale, Os ilium, Os sacrum. Zur Anwendung kamen in der Behandlung HVLA Techniken, Mobilisationstechniken, Rib Raising Techniken, Muskel-Energie-Techniken (MET), General Osteopathic Treatment (GOT) und Balanced Ligamentous Tension Techniken (BLT).

**Viszerales System:** Untersuchung und Behandlung von Lunge, Milz, Leber, Darm, Omentum majus und Omentum minus. In der Behandlung kamen zur Anwendung Mobilisationstechniken, Lymphatischen Pumpstechniken, Liftstechniken und Synchronisationstechniken.

**Kraniosakrales System:** Untersuchung und Behandlung von Sinus frontalis et maxillaris, Falx cerebri, Tentorium cerebelli und Dura mater. In der Behandlung kamen zur Anwendung Harmonisierungstechniken, Lift- und Spreadstechniken unter sanfter Kompressionen, CV4 Technik

Innerhalb des Semistandards wurden obligatorische (im *Appendix* rot hinterlegt) und fakultative Lokalisationen behandelt. Der Semistandard ist im *Appendix* dargestellt.

### 3.4 Baseline Daten der Studienteilnehmer

Die Daten zu Baseline sind in *Tabelle 1* dargestellt (119).

	<b>OG</b> (n = 40) MW ± SD n (%)	<b>KG</b> (n = 42) MW ± SD n (%)
<b>Demographische Daten</b>		
Alter in Jahren	31,6 ± 10,0	31,1 ± 10,8
Geschlecht		
Männlich	7 (17,5)	11 (26,2)
Weiblich	33 (82,5)	31 (73,8)
Abitur	34 (85)	38 (90,5)
<b>Klinische Daten</b>		
Dauer der AD (Jahre)	27,4 ± 10,8	27,2 ± 13,2
Allergisches Asthma	11 (27,5)	16 (38,1)
Allergien	33 (82,5)	35 (83,3)
Pollen	24 (60)	27 (64,3)
Hausstaub	15 (37,5)	24 (57,1)
Tiere	18 (45)	22 (52,4)
Lebensmittel	23 (57,5)	16 (38,1)
Textilien	1 (2,5)	3 (7,1)
andere	9 (22,5)	7 (16,7)
Reaktion auf klimatische Veränderungen	35 (87,5)	39 (92,9)
<b>Medikation innerhalb der letzten drei Monate</b>		
Medikation aufgrund der AD innerhalb der letzten drei Monate pro Woche	28 (70)	27 (64,3)
Glukokortikoide aufgrund der AD	25 (62,5)	25 (59,5)
Topische Glukokortikoide aufgrund der AD pro Woche	4,0 ± 4,7	5,0 ± 7,1
<b>Vorerfahrungen Osteopathie</b>		
Aufgrund der AD	1 (2,5)	2 (4,8)
Aufgrund einer anderen Diagnose	7 (17,5)	13 (31,0)
<b>Einschätzung Wirksamkeit durch den Studienarzt</b>		
Sehr wirksam	1 (2,5)	1 (2,4)
Wirksam	4 (10)	6 (14,3)
Wenig wirksam	35 (87,5)	35 (83,3)
unwirksam	0 (0)	0 (0)
<b>Einschätzung Wirksamkeit durch den Patienten</b>		
Sehr wirksam	3 (7,5)	4 (9,5)
wirksam	26 (65)	28 (66,7)
wenig wirksam	11 (27,5)	10 (23,8)
unwirksam	0 (0)	0 (0)
<b>Erwartung durch den Studienarzt</b>		
Deutliche Verbesserung der Beschwerden	2 (5)	6 (14,3)
Leichte Verbesserung der Beschwerden	37 (92,5)	35 (83,3)
Keine Verbesserung der Beschwerden	1 (2,5)	1 (2,4)
<b>Erwartung durch den Patienten</b>		
Heilung	1 (2,5)	0 (0)
Deutliche Verbesserung der Beschwerden	15 (35,7)	19 (45,2)
Leichte Verbesserung der Beschwerden	24 (60)	23 (54,8)

<b>Zielparameter</b>		
SCORAD (0-103) MCID 8,7	29,6 ± 12,1	36,3 ± 15,4
EASI (0-72) MCID 6,6	3,7 ± 4,0	6,6 ± 8,0
Juckreiz (VAS, 0-100 mm) MCID 13,4	58,3 ± 16,3	57,4 ± 15,1
Anwendung topischer Glukokortikoide pro Woche	4,7 ± 6,3	5,6 ± 8,8
DLQI (0-30) MCID 3,3	9,3 ± 5,5	9,0 ± 5,3
SF-12 PCS (9,9-70,1) MCID 5	49,1 ± 7,7	49,9 ± 6,7
SF-12 MCS (5,9-72,3) MCID 5	44,3 ± 8,7	48,2 ± 8,2
Schlafstörungen (VAS, 0-100 mm) MCID 10	33,5 ± 21,9	43,4 ± 24,2
Hautzustand (VAS, 0-100 mm)	52,9 ± 20,8	53,1 ± 17,9

*Tabelle 1: Baseline Daten*

*Osteopathie-Gruppe (OG), Kontroll-Gruppe (KG), Anzahl (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Atopische Dermatitis (AD), Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Visuelle Analogskala (VAS), Millimeter (mm), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS), minimal clinical important difference (MCID)*

### **Demographische Daten**

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $31,6 \pm 10,0$  Jahren in der OG und  $31,1 \pm 10,8$  Jahren in der KG. Es zeigte sich ein Geschlechterungleichgewicht zugunsten der Frauen in beiden Gruppen. Insgesamt nahmen  $n = 64$  Frauen an der Studie teil (78%). Es zeigte sich ein hohes Bildungsniveau in beiden Gruppen mit insgesamt  $n = 72$  Abiturienten (88%). Beide Gruppen waren aufgrund der demographischen Daten miteinander vergleichbar.

### **Klinische Daten**

Die Diagnose AD bestand in der OG seit  $27,4 \pm 10,8$  und in der KG seit  $27,2 \pm 13,2$  Jahren. In beiden Gruppen zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von Asthma bronchiale mit 27,5% in der OG und 38,1% in der KG. Gleichermassen zeigte sich in beiden Gruppen eine große Anzahl an Patienten mit Allergien insbesondere auf Pollen (60% OG, 64,3% KG) und Lebensmittel (57,5% OG, 38,1% KG). In beiden Gruppen gaben ein Großteil der Patienten an, auf klimatische Veränderungen zu reagieren. Bezüglich der klinischen Daten waren beide Gruppen miteinander vergleichbar.

## **Medikation**

Sowohl in der OG als auch in der KG wendeten innerhalb der letzten drei Monate ein Großteil der Patienten regelmäßig Medikamente aufgrund der AD an. Der Hauptanteil der Medikamente bezog sich dabei auf topische Glukokortikoide. N = 28 Patienten der OG und n = 27 Patienten der KG nahmen regelmäßig Medikamente aufgrund der AD in Anspruch. Davon nahmen n = 25 Patienten (89,28%) der OG und n = 25 Patienten (92,59%) der KG topische Glukokortikoide in Anspruch. Im Durchschnitt wendeten die Patienten der OG  $4,0 \pm 4,7$  und in der KG  $5,0 \pm 7,1$  mal pro Woche topische Glukokortikoide wegen der AD an. Bezüglich der Medikation waren beide Gruppen miteinander vergleichbar.

## **Vorerfahrungen mit Osteopathie**

Nur insgesamt n = 3 Patienten hatten bereits Vorerfahrungen mit Osteopathie aufgrund der AD (OG n = 1, KG n = 2). Insgesamt n = 20 Patienten hatten Vorerfahrungen mit Osteopathie aufgrund einer anderen Diagnose (OG n = 7, KG n = 13).

## **Einschätzung der Wirksamkeit**

Die Studienärzte schätzten vorab die Wirkung der Osteopathie mit insgesamt 85,4% als „wenig wirksam“ und mit 12,2% als „wirksam“ ein, während die Patienten die Osteopathie vorab mit 65,9% als „wirksam“ und mit 25,6% als „wenig wirksam“ einschätzten. Es zeigte sich kein nennenswerter Gruppenunterschied zwischen der OG und der KG.

## **Erwartungen**

Die Erwartungshaltung der Studienärzte war mit insgesamt 87,8% eine „leichte Verbesserung“ der Beschwerden. Die Erwartungshaltung der Patienten war mit insgesamt 57,3% eine „leichte Verbesserung der Beschwerden“ und mit 41,5% eine „deutliche Verbesserung der Beschwerden“. Es zeigte sich kein nennenswerter Gruppenunterschied.

## **Zielparameter**

Der SCORAD betrug zu Baseline  $29,6 \pm 12,1$  (MW  $\pm$  SD) in der OG und  $36,3 \pm 15,4$  in der KG. Hier zeigte sich eine stärkere Krankheitsausprägung der Patienten in der KG, welche jedoch unter der MCID lag und demnach nicht klinisch relevant war. Bei den Parametern EASI und der Anwendungen topischer Glukokortikoide konnte dies ebenfalls beobachtet werden. Bei der Mittelwertdifferenz der Schlafstörungen zwischen OG und KG zeigte sich eine klinisch relevante schlechtere Ausprägung des Zielparameters der KG im Vergleich zur OG.

### 3.5 Auswertung Zielparameter

Die Zielparameter sind in *Tabelle 2* dargestellt.

	Zeitpunkt (Woche)	Anzahl OG (n)	OG MW ± SD	Anzahl KG (n)	KG MW ± SD
SCORAD (0-103) MCID 8,7	12	40	25,2 ± 14,5	41	25,8 ± 14,7
	26	37	19,6 ± 15,3	33	26,5 ± 18,5
EASI (0-72) MCID 6,6	12	40	4,7 ± 6,5	40	4,8 ± 6,1
	26	37	3,0 ± 5,9	33	5,7 ± 7,1
Juckreiz (VAS, 0-100 mm) MCID 13,4	6	37	46,0 ± 23,4	41	48,7 ± 21,8
	12	36	35,0 ± 26,1	40	42,2 ± 22,6
	26	36	28,4 ± 24,9	38	33,5 ± 24,2
Anwendung topischer Glukokortikoide innerhalb der letzten 6 Wochen pro Woche	6	28	5,3 ± 8,1	29	7,0 ± 8,1
	12	30	2,1 ± 3,1	27	6,5 ± 9,4
	26	29	2,8 ± 5,4	28	4,8 ± 6,5
DLQI (0-30) MCID 3,3	6	34	7,6 ± 5,0	41	8,2 ± 5,5
	12	33	5,9 ± 5,6	40	6,7 ± 4,8
	26	32	5,7 ± 4,8	38	5,9 ± 5,7
SF-12 PCS (9,9-70,1) MCID 5	6	36	50,7 ± 7,5	39	50,2 ± 7,0
	12	35	51,8 ± 7,8	40	49,7 ± 7,2
	26	36	53,0 ± 5,7	38	49,9 ± 8,0
SF-12 MCS (5,9-72,3) MCID 5	6	36	45,5 ± 9,2	39	46,0 ± 7,5
	12	35	45,7 ± 9,7	40	49,2 ± 8,1
	26	36	46,2 ± 10,1	38	48,0 ± 8,6
Schlafstörungen (VAS, 0-100 mm) MCID 10	6	18	30,6 ± 21,9	22	38,5 ± 26,0
	12	16	33,0 ± 29,0	18	29,8 ± 27,6
	26	11	34,5 ± 26,5	17	37,2 ± 26,0
Hautzustand (VAS, 0-100 mm)	6	37	45,3 ± 24	40	48,8 ± 22,1
	12	36	30,4 ± 24,8	40	40,4 ± 22,6
	26	36	29,0 ± 24,3	37	34,7 ± 22,0

*Tabelle 2: Zielparameter*

*Anzahl (n), Osteopathie-Gruppe (OG), Kontroll-Gruppe (KG), Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Visuelle Analogskala (VAS), Millimeter (mm), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), Mental Component Scale (SF-12 MCS), Anzahl (n), minimal clinical important difference (MCID)*

### 3.5.1 Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

Nach 12 Wochen betrug der SCORAD in der OG  $25,2 \pm 14,5$  (MW  $\pm$  SD) und in der KG  $25,8 \pm 14,7$ . Im Intergruppenvergleich zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung des SCORAD, jedoch deutlicher in der KG, welche anhand der MCID von 8,7 als klinisch relevant gewertet werden konnte (123). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 2*, *Abb. 5* und *Abb. 6* dargestellt.

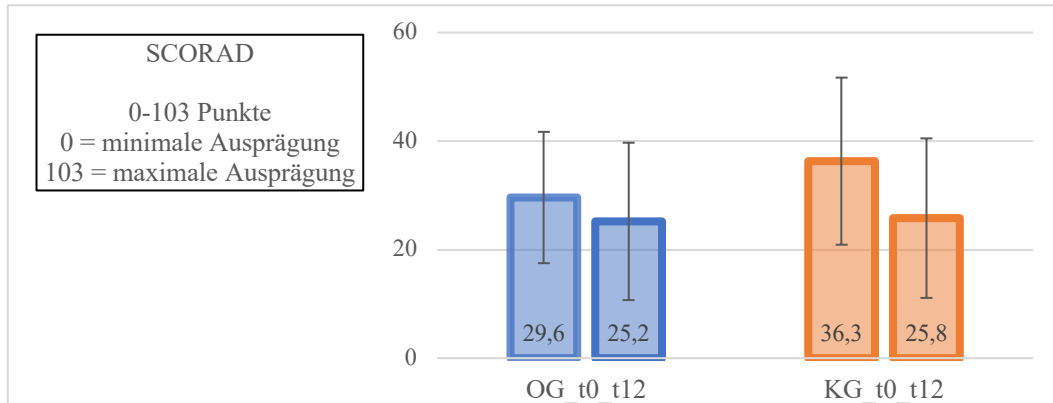


Abb. 5: Intergruppenvergleich A: SCORAD

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD SCORAD

Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

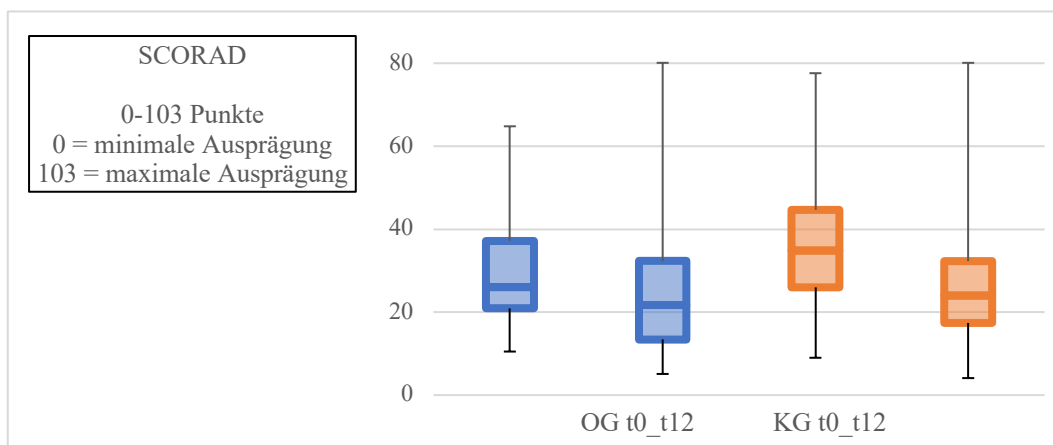


Abb. 6: Intergruppenvergleich B: SCORAD

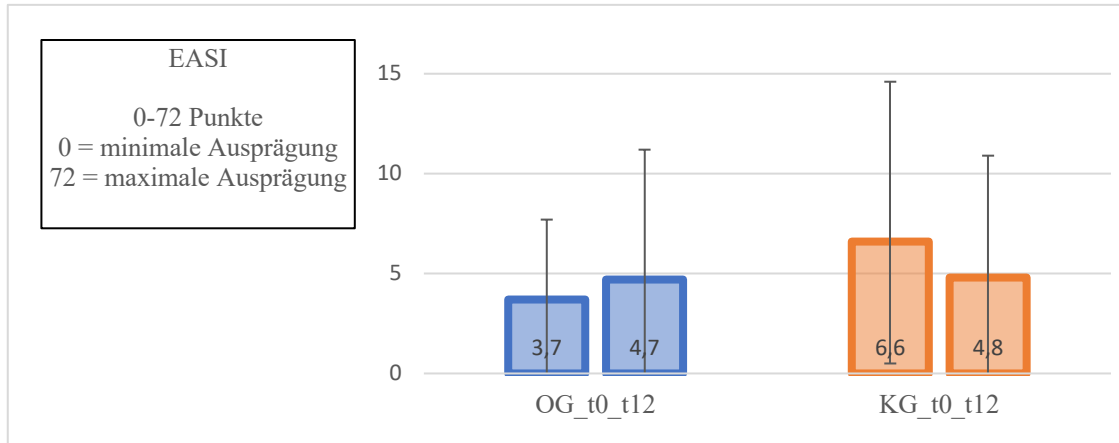
Intergruppenvergleich SCORAD

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum.

Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12),

### 3.5.2 Schweregrad der AD nach Eczema Area and Severity Index (EASI)

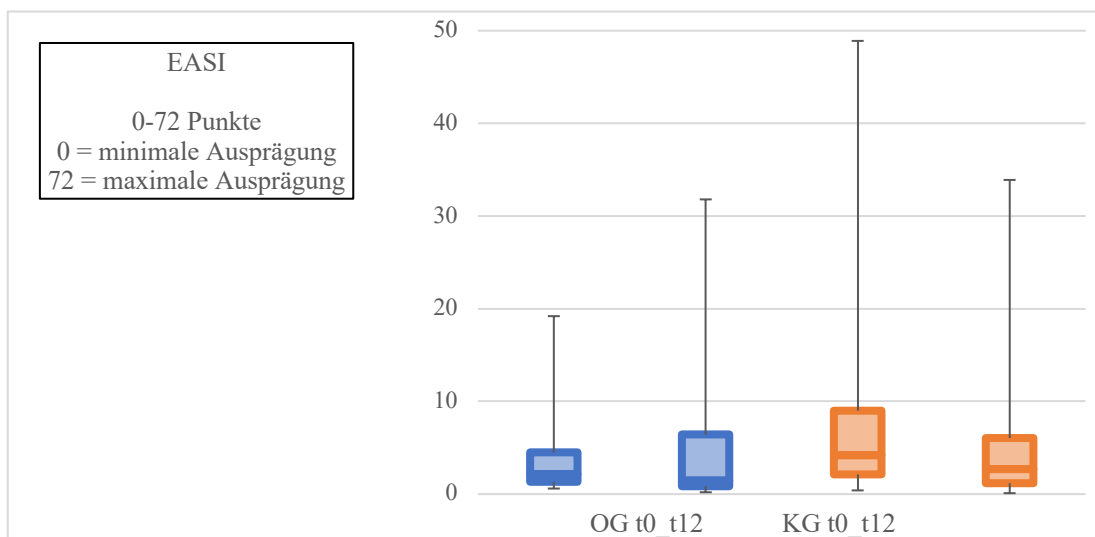
Nach 12 Wochen betrug der EASI in der OG  $4,7 \pm 6,5$  (MW  $\pm$  SD) und in der KG  $4,8 \pm 6,1$ . Sowohl im Intergruppenvergleich als auch im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in *Abb. 7* und *Abb. 8* dargestellt.



*Abb. 7: Intergruppenvergleich A: EASI*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD EASI

Eczema Area and Severity Index (EASI), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



*Abb. 8: Intergruppenvergleich B: EASI*

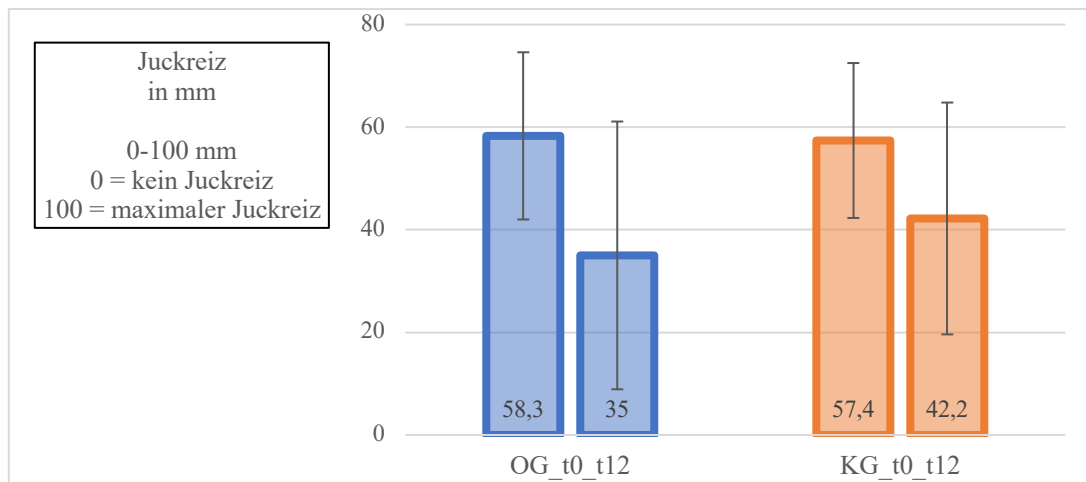
Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum.

Eczema Area and Severity Index (EASI), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)



### 3.5.3 Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala

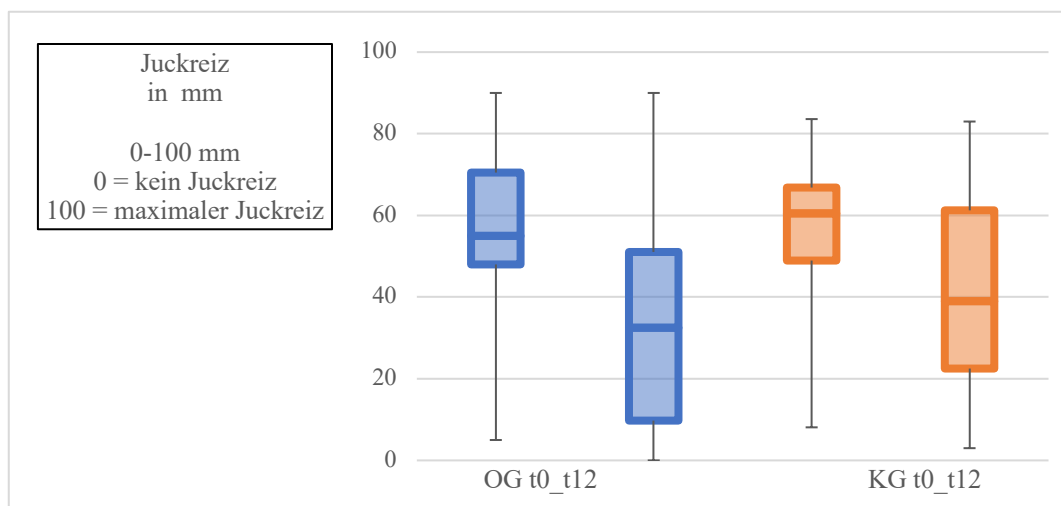
Nach 12 Wochen betrug der Juckreiz  $35 \pm 26,1$  (MW  $\pm$  SD) in der OG und  $42,2 \pm 22,6$  in der KG. Im Intergruppenvergleich zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigte sich in beiden Gruppen eine anhand der MCID von 13,4 klinisch relevante Reduktion des Juckreizes, welche tendenziell deutlicher in der OG war. (126). Die Ergebnisse sind in *Abb. 9* und *Abb. 10* dargestellt.



*Abb. 9: Intergruppenvergleich A: Juckreiz (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD Juckreiz

Millimeter (mm), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



*Abb. 10: Intergruppenvergleich B: Juckreiz (Fragebogen)*

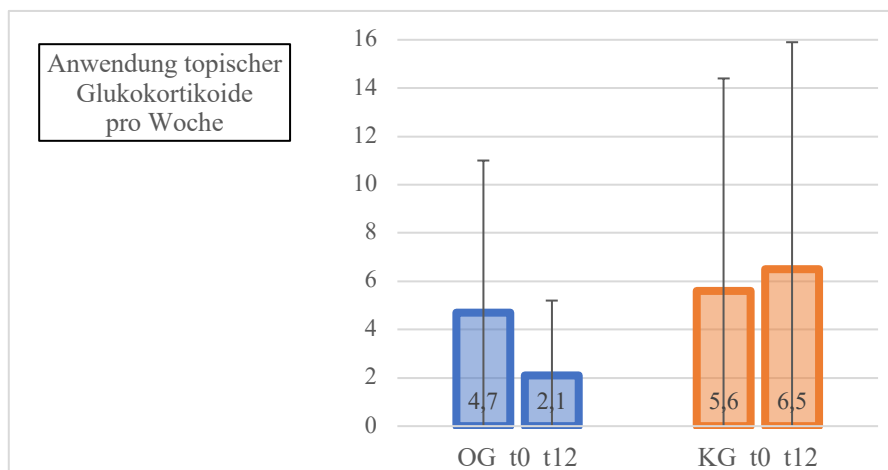
Intergruppenvergleich Juckreiz

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum.

Millimeter (mm), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.4 Anwendung topischer Glukokortikoide

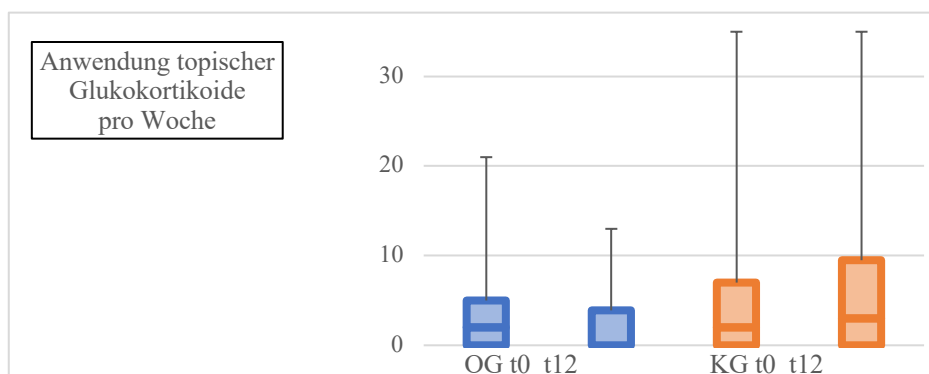
Nach 12 Wochen betrug die Anwendung topischer Glukokortikoide pro Woche in der OG  $2,1 \pm 3,1$  und in der KG  $6,5 \pm 9,4$ . Im Intergruppenvergleich war damit die Anwendung topischer Glukokortikoide in der KG dreimal so hoch wie in der OG. Dieser Unterschied im Intergruppenvergleich wurde trotz fehlender MCID als klinisch relevant gewertet. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 halbierte sich im Mittel die Anwendung topischer Glukokortikoide in der OG, während in der KG eine diskrete Zunahme der Anwendung topischer Glukokortikoide beobachtet werden konnte. Eine Halbierung der Anwendung topischer Glukokortikoide wurde ebenfalls als klinisch relevant gewertet. Die Ergebnisse sind in *Abb. 11* und *Abb. 12* dargestellt.



*Abb. 11: Intergruppenvergleich A: Anwendung topischer Glukokortikoide (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD Anwendung topischer Glukokortikoide

Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), SD (Standardabweichung)



*Abb. 12: Intergruppenvergleich B: Anwendung topischer Glukokortikoide (Fragebogen)*

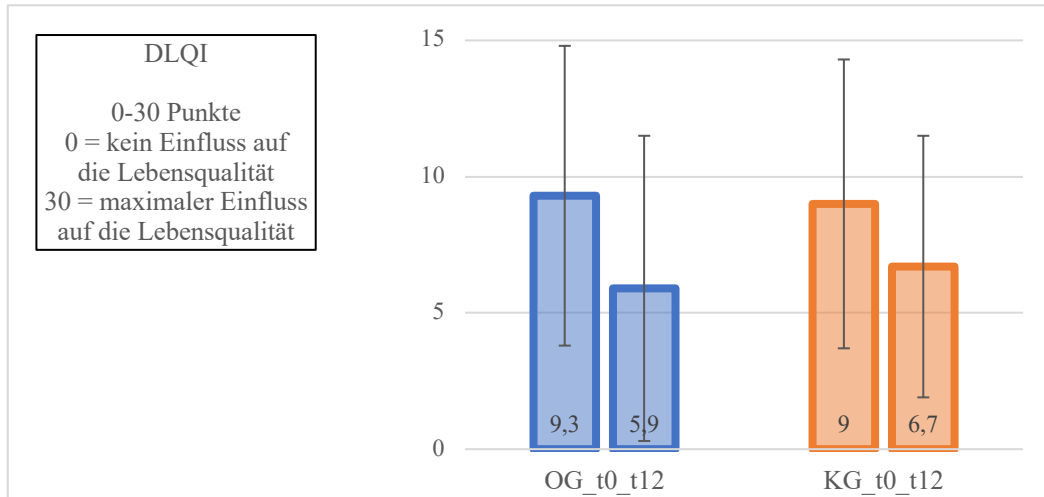
Intergruppenvergleich Anwendung topischer Glukokortikoide

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.5 Krankheitsspezifische Lebensqualität nach Dermatology Life Quality Index (DLQI)

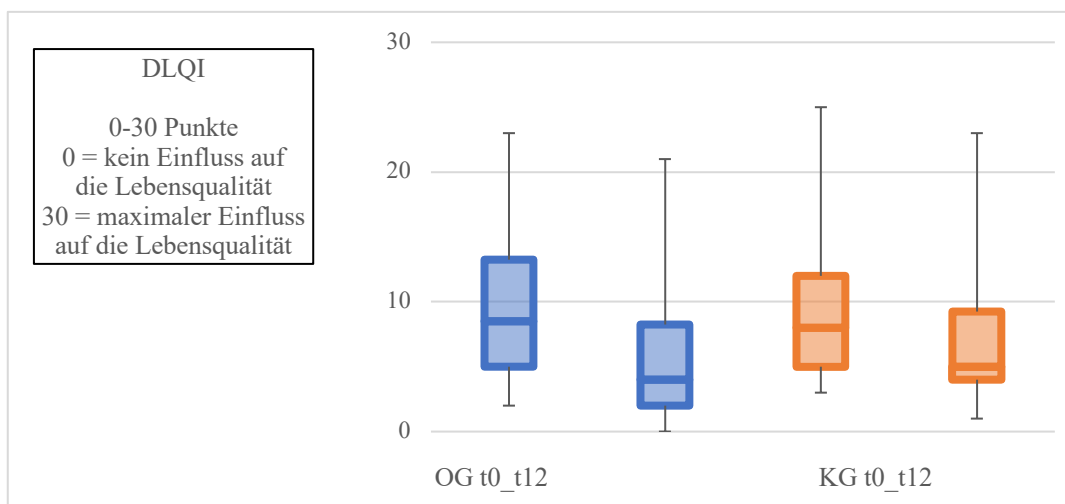
Nach 12 Wochen betrug der DLQI  $5,9 \pm 5,6$  in der OG und  $6,7 \pm 4,8$  in der KG. Im Intergruppenvergleich zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung des DLQI, welche in der OG anhand der MCID von 3,3 als klinisch relevant gewertet wurde (128). Die Ergebnisse sind in *Abb. 13* und *Abb. 14* dargestellt.



*Abb. 13: Intergruppenvergleich A: DLQI (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD des DLQI

Dermatology Life Quality Index (DLQI), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



*Abb. 14: Intergruppenvergleich B: DLQI (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich DLQI

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

Dermatology Life Quality Index (DLQI), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.6 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey (SF-12) Physical Component Scale

Nach 12 Wochen betrug der SF-12 PCS  $51,8 \pm 7,8$  in der OG und  $49,7 \pm 7,2$  in der KG. Sowohl im Intergruppenvergleich als auch im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in *Abb. 15* und *Abb. 16* dargestellt.

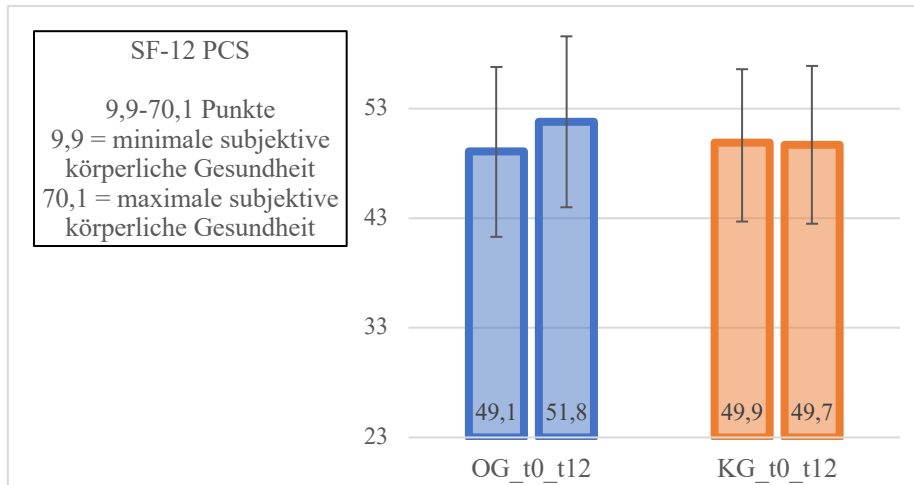


Abb. 15: Intergruppenvergleich A: SF-12 PCS (Fragebogen)

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD SF-12 PCS

Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

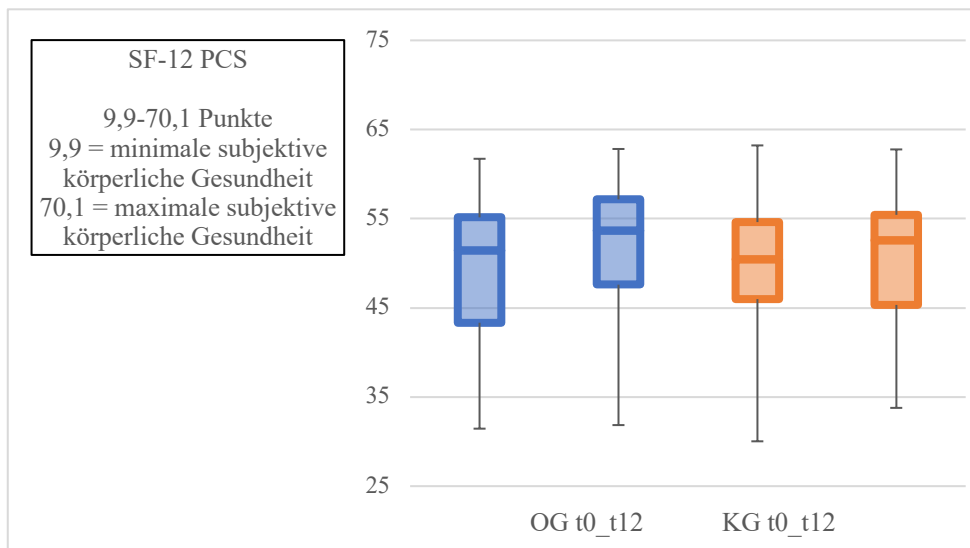


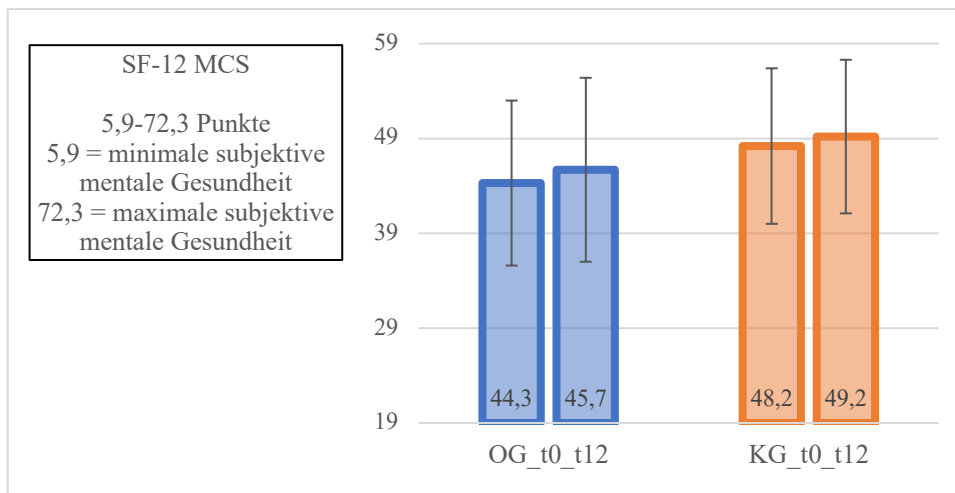
Abb. 16: Intergruppenvergleich B: SF-12 PCS (Fragebogen)

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12),

### 3.5.7 Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey (SF-12) Mental Component Scale

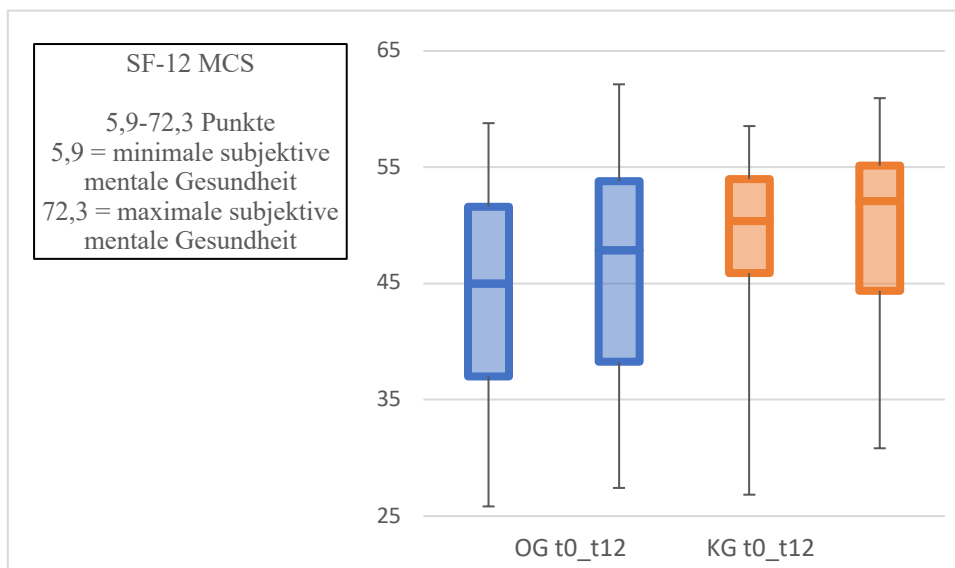
Nach 12 Wochen betrug der SF-12 MCS  $45,7 \pm 9,7$  in der OG und  $49,2 \pm 8,1$  in der KG. Sowohl im Intergruppenvergleich als auch im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in *Abb. 17* und *Abb. 18* dargestellt.



*Abb. 17: Intergruppenvergleich A: SF-12 MCS (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD SF-12 MCS

*Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS)*, Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



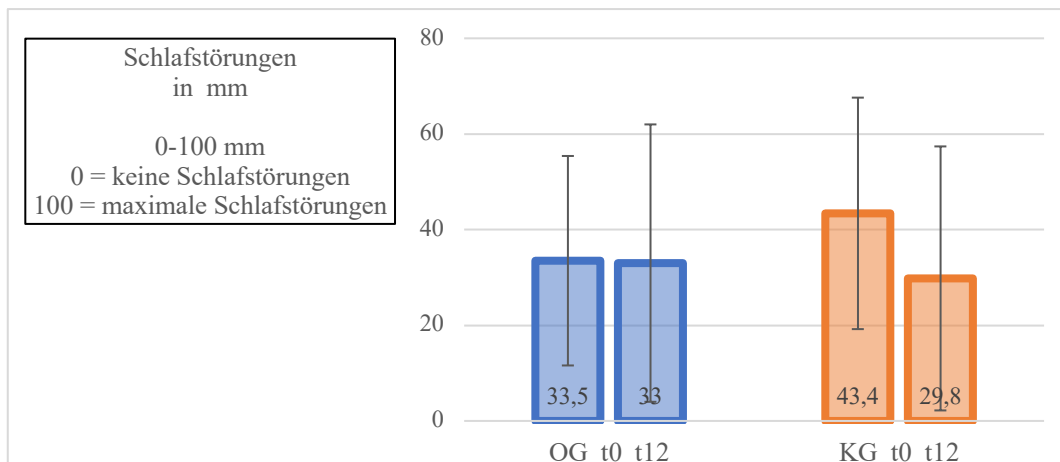
*Abb. 18: Intergruppenvergleich B: SF-12 MCS (Fragebogen)*

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

*Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS)*, Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.8 Schlafstörungen gemessen mit einer Visuellen Analogskala

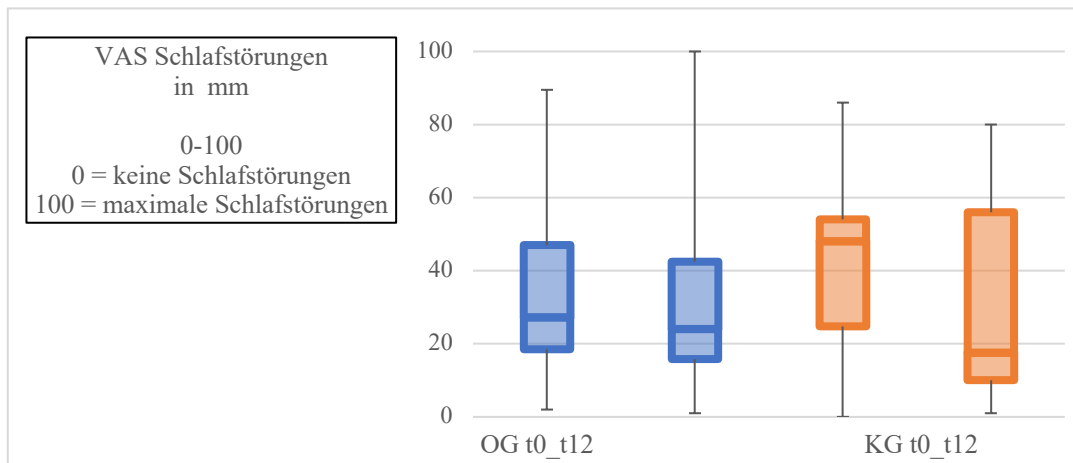
Nach 12 Wochen betrug die Schlafstörung  $33 \pm 29$  in der OG und  $29,8 \pm 27,6$  in der KG. Im Intergruppenvergleich zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 konnte in der KG anhand der MCID von 10 eine klinisch relevante Verbesserung der Schlafstörungen beobachtet werden (131). Die Ergebnisse sind in *Abb. 19* und *Abb. 20* dargestellt.



*Abb. 19: Intergruppenvergleich A: Schlafstörungen (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD Schlafstörungen

Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



*Abb. 20: Intergruppenvergleich B: Schlafstörungen (Fragebogen)*

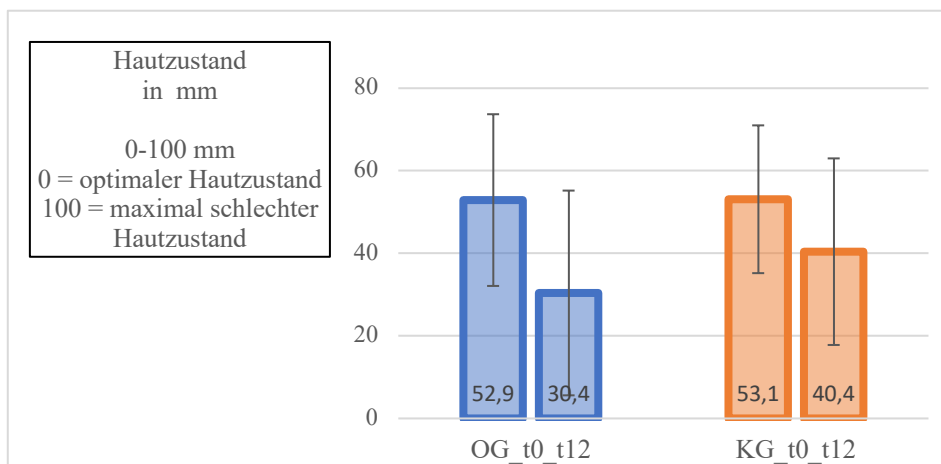
Intergruppenvergleich Schlafstörungen

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.9 Hautzustand gemessen mit einer Visuellen Analogskala

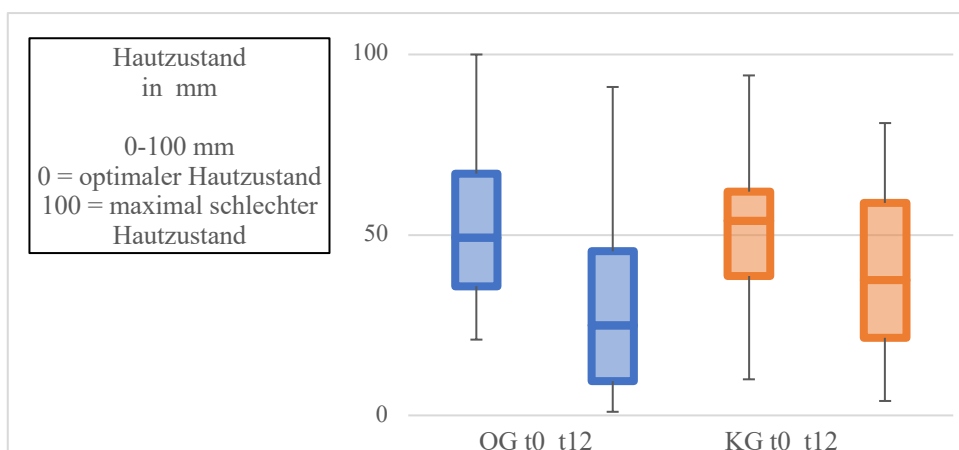
Nach 12 Wochen betrug der Hautzustand  $30,4 \pm 24,8$  in der OG und  $40,4 \pm 22,6$  in der KG. Im Intergruppenvergleich zeigte sich eine Verbesserung des Hautzustandes in der OG. Im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung des Hautzustandes, tendenziell deutlicher in der OG beobachtet werden. Aufgrund einer fehlenden MCID konnte die klinische Relevanz nicht sicher beurteilt werden. Die Verbesserung der OG im Intergruppenvergleich und die Verbesserungen der OG und der KG im Prä-Post Vergleich Baseline zu Woche 12 deuteten jedoch aufgrund der Höhe der Ausprägung auf eine klinische Relevanz hin. Die Ergebnisse sind in *Abb. 21* und *Abb. 22* dargestellt.



*Abb. 21: Intergruppenvergleich A: Hautzustand (Fragebogen)*

Intergruppenvergleich MW  $\pm$  SD Hautzustand

Millimeter (mm), Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)



*Abb. 22: Intergruppenvergleich B: Hautzustand (Fragebogen)*

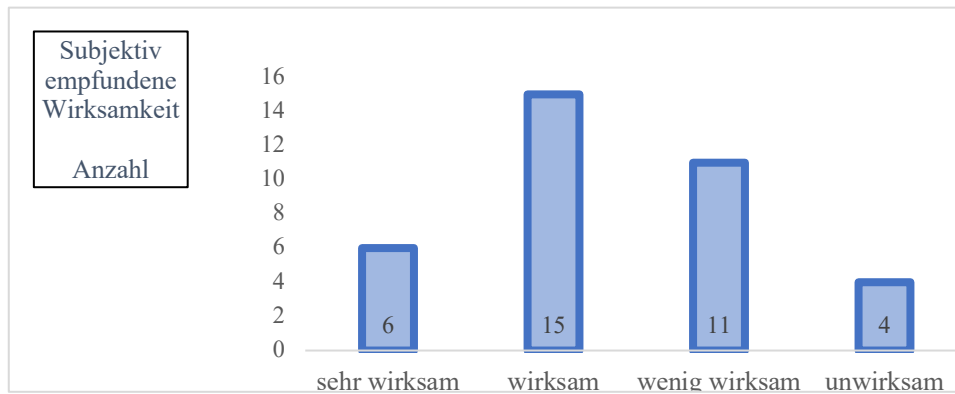
Intergruppenvergleich Hautzustand

Boxplot: Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum

Osteopathie-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (OG\_t0\_t12), Kontroll-Gruppe zu Baseline und nach 12 Wochen (KG\_t0\_t12)

### 3.5.10 Subjektiv empfundene Wirksamkeit

Nach dem Interventionszeitraum schätzten 16,7 % der Patienten der OG die Intervention als „sehr wirksam“, 41,7% als „wirksam“, 30,6% als „wenig wirksam“ und 11,1% als „unwirksam“ ein. Die Ergebnisse sind in *Abb. 23* dargestellt.



*Abb. 23: subjektiv empfundene Wirksamkeit (Fragebogen)*

### 3.5.11 Responderanalyse

#### **Verbesserung des Schweregrades der AD nach SCORAD zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 8,7 Punkte**

In der OG zeigten n = 13 Patienten (32,5%) und in der KG n = 23 Patienten (56,1%) eine Verbesserung des SCORAD nach den Kriterien der Responderanalyse.

#### **Verbesserung des Schweregrades der AD nach EASI zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 6,6 Punkte**

In der OG zeigte keiner der Patienten und in der KG n = 3 Patienten (7,5%) eine Verbesserung des EASI nach den Kriterien der Responderanalyse.

#### **Verbesserung des subjektiv empfundenen Juckreizes gemessen mit einer VAS zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 50%**

In der OG zeigten n = 17 Patienten (47,2%) und in der KG n = 14 Patienten (35%) eine Verbesserung des Juckreizes nach den Kriterien der Responderanalyse.

#### **Verbesserung des subjektiv empfundenen Hautzustandes gemessen mit einer VAS zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 50%**

In der OG zeigten n = 17 Patienten (47,2%) und in der KG n = 13 Patienten (32,5%) eine Verbesserung des Hautzustandes nach den Kriterien der Responderanalyse.

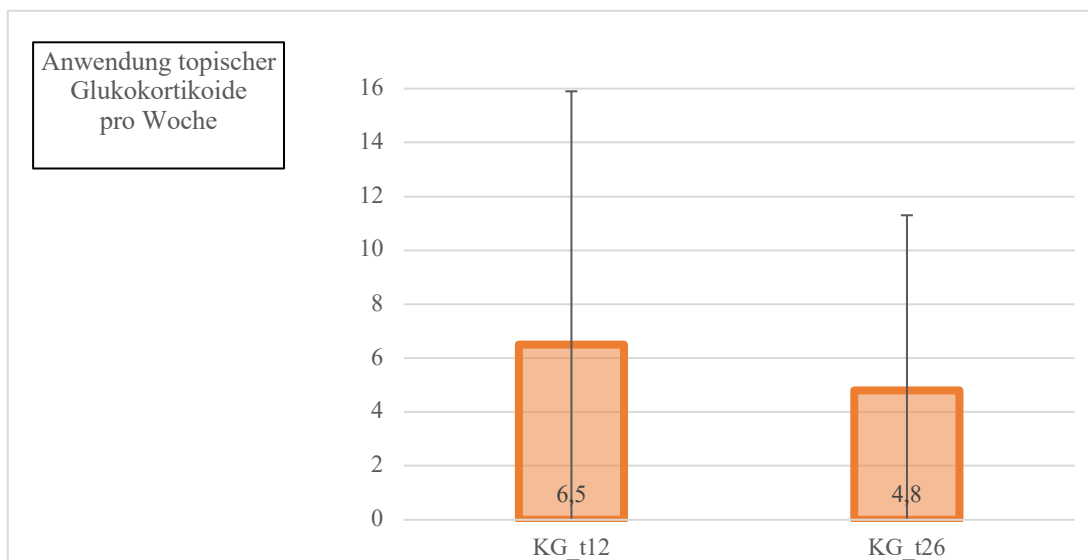


### Verbesserung der subjektiv empfundenen Schlafstörungen gemessen mit einer VAS zwischen Baseline und Woche 12 um mindestens 50%

In der OG zeigten n = 5 Patienten (41,7%) und in der KG n = 6 Patienten (46,2%) eine Verbesserung der Schlafstörungen nach den Kriterien der Responderanalyse.

#### 3.5.12 KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich

In der KG (n = 42) haben sich nach der Interventionsphase n = 16 Patienten für die Intervention Osteopathie und n = 9 Patienten für die Intervention Akupunktur entschieden. Im Prä-Post Vergleich reduzierte sich die Anwendung topischer Glukokortikoide von  $6,5 \pm 9,4$  auf  $4,8 \pm 6,5$  Anwendungen pro Woche. Trotz einer fehlenden MCID war hier eine klinische Relevanz vorstellbar. Der Juckreiz verbesserte sich von  $42,2 \pm 22,6$  (MW  $\pm$  SD) auf  $33,5 \pm 24,2$ . Anhand der MCID von 13,4 konnte dies nicht als klinisch relevant gewertet werden (126). Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung des Hautzustandes von  $40,4 \pm 22,6$  auf  $34,7 \pm 22$ , welche ebenfalls nicht als klinisch relevant gewertet werden konnte (138). Bei den Parametern SCORAD, EASI, DLQI, SF-12 MCS, SF-12 PCS und Schlafstörungen konnten keine deutlichen Veränderungen beobachtet werden. Die Ergebnisse sind im Appendix und in der *Abb. 24* dargestellt. (119)



*Abb. 24* Prä-Post Anwendung topischer Glukokortikoide

Prä-Post Vergleich der Anwendung topischer Glukokortikoide anhand der MW  $\pm$  SD

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Kontroll-Gruppe nach 12 Wochen (KG\_t12), Kontroll-Gruppe nach 26 Wochen (KG\_t26)

### 3.6 Therapiesicherheit und unerwünschte Ereignisse

#### Auswertung der Therapiedokumentation

Die Auswertung der Therapiedokumentationen ergab bei n = 4 Patienten UE nach der ersten („verstärkte Hautempfindlichkeit“, „Bauchschmerzen“, „Juckreiz und Hautrötung“ und „Hautbild zunächst verschlechtert“), n = 2 UE nach der zweiten („Müdigkeit und Kopfschmerzen“ und „leichte Müdigkeit“), n = 1 UE nach der dritten („Kopfschmerzen“), n = 2 UE nach der vierten („leichte Kopfschmerzen“ und „Kopfschmerzen“) und n = 1 UE nach der fünften Intervention („Müdigkeit“). Schwerwiegende UE wurden nicht berichtet.

#### Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen ergab bei n = 24 (64,9%) Patienten der OG UE bezogen auf die letzten sechs Wochen zum Zeitpunkt der Woche 6. Zum Zeitpunkt der Woche 12 reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit UE innerhalb der letzten sechs Wochen auf n = 13 (36,1%). Die häufigsten UE nach sechs Wochen waren „verstärkte Müdigkeit“ mit n = 11 (27,5%), „Beschwerdeprogredienz“ mit n = 10 (25%) und „Kopfschmerzen“ mit n = 9 (22,5%). Die Ergebnisse sind in *Abb. 25* dargestellt.

#### Auswertung der Tagebücher

Die Auswertung der Tagebücher ergab insgesamt 97 UE bei insgesamt 200 Interventionen innerhalb der 12-wöchigen Interventionsphase. Es zeigte sich auch hier eine Abnahme der UE über den Interventionszeitraum.

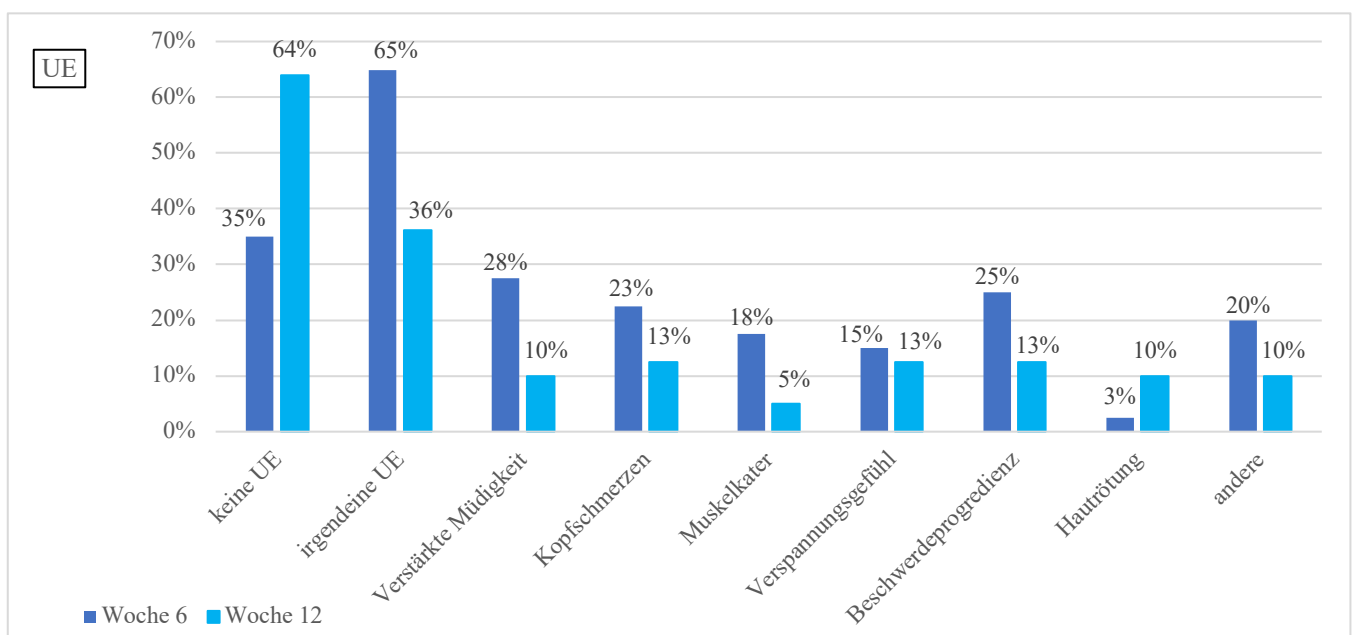


Abb. 25: UE Woche 6+12 (Fragebögen)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

### 3.7 Verblindungsfrage

Beim ersten Rating des Schweregrades der AD nach SCORAD und EASI zur Erhebung der Parameter zu Baseline bei insgesamt n = 121 Patienten der Gesamtstudie antworteten die Rater mit n = 114mal „weiß nicht“, n = 2mal „Osteopathie“, n = 0mal „Akupunktur“ und n = 5mal „Intervention“. Die Antwort „Osteopathie“ war dabei bei n = 1 Patienten korrekt. Die Antwort „Intervention“ war jedes Mal korrekt. Dies entsprach einer Verblindung von 94,2%. Beim zweiten Rating nach 12 Wochen gaben bei insgesamt n = 117 Patienten die Rater n = 107mal die Antwort „weiß nicht“, n = 1mal „Osteopathie“, n = 1mal „Akupunktur“ und n = 8mal „Intervention“. Die Antwort „Osteopathie“ war dabei korrekt. Die Antwort „Akupunktur“ war ebenfalls korrekt. Die Antwort „Intervention“ war bei allen Patienten korrekt. Dies entsprach einer Verblindung von 91,5%.

Beim dritten Rating nach 26 Wochen gaben bei insgesamt n = 102 Patienten die Rater n = 102mal die Antwort „weiß nicht“. Dies entsprach einer Verblindung von 100%.

Eine Verblindung (Antwort „weiss nicht“) von 94,2% (Baseline), 91,5% (Woche 12) und 100% (Woche 26) wurde hier zu jedem Erhebungszeitpunkt als Verblindungserfolg gewertet. (119, 120)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die vorliegende randomisiert kontrollierte Studie konnte im geplanten Zeitrahmen durchgeführt werden. In der OG erhielten alle Patienten alle vorgesehenen Interventionen. Es zeigte sich eine hohe Compliance bei den Patienten. Im Intergruppenvergleich nach 12 Wochen zeigten sich sowohl beim Schweregrad der AD nach SCORAD, als auch beim Juckreiz gemessen mit einer VAS keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der OG und der KG. Bei der Anwendung topischer Glukokortikoide zeigte sich hingegen ein deutlicher Unterschied im Intergruppenvergleich. In der OG wurden nur ein Drittel so viele topische Glukokortikoide angewendet, wie in der KG. 16,7% der Patienten schätzten die Intervention als „sehr wirksam“ und 41,7% als „wirksam“ ein. Es zeigten sich keine schweren UE. Zu den häufigen leichten UE zählten eine verstärkte Müdigkeit, Kopfschmerzen und eine vorübergehende Beschwerdeprogredienz, welche sich jedoch über den Interventionszeitraum reduzierten.

### **4.2 Stärken und Limitationen der Studie**

#### **Stärken**

Der eigens für die Studie konzipierte semistandardisierte Untersuchungs- und Behandlungsplan für Osteopathie bei Patienten mit AD konnte als Stärke der Studie gewertet werden. Ein standardisierter oder semistandardisierter Untersuchungs- und Behandlungsplan für Patienten mit AD existierte vor dieser Studie nicht. Die Interventionen finden in der Osteopathie meist individuell befundadaptiert und selten semistandardisiert oder standardisiert statt (97, 98, 103, 104, 139). Standardisierte oder semistandardisierte Untersuchungs- und Behandlungspläne wurden von einigen Autoren sogar als Ausschlusskriterium definiert. In einer Metaanalyse von 2014 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie auf unspezifischen Kreuzschmerz wurden standardisierte oder semistandardisierte Interventionen als Ausschlusskriterium definiert (140). Zwei der von uns befragten Experten lehnten ebenfalls einen Semistandard ab. Auch wenn semistandardisierte Behandlungen in der Osteopathie nicht üblich sind, ließen sich im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten z.B. zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie bei chronischen LWS Schmerzen semistandardisierte Behandlungen nachweisen (141, 142). Der Semistandard der vorliegenden Studie erwies sich als praktikabel und konnte durch weitestgehend homogene Interventionen die interne Validität erhöhen.

Die osteopathischen Interventionen erfolgten durch ausgebildete Behandler im kontrollierten universitären Setting. Dies konnte als weitere Stärke der Studie angesehen werden. Als eine weitere Stärke wurde die hohe Compliance der Patienten gesehen. Hierzu zählte eine geringe Rate an Drop-Outs von insgesamt  $n = 3$  (KG  $n = 2$ , OG  $n = 1$ ), die alle nach der Interventionsphase auftraten. In einer RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie bei Patienten mit chronischen LWS Schmerzen mit insgesamt  $n = 91$  eingeschlossenen Patienten kam es zu  $n = 25$  Drop-Outs (143). In einer weiteren RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie bei chronischen LWS Schmerzen mit insgesamt  $n = 94$  Patienten kam es zu  $n = 6$  Drop-Outs (144). Im Vergleich mit anderen osteopathischen Studien mit ähnlicher Anzahl der eingeschlossenen Patienten schätzte der Autor der vorliegenden Studie die Drop-Out Rate als niedrig ein. Eine weitere Stärke der Studie war die Erhebung des SCORAD und des EASI durch geschulte Rater, welche gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren, sowie die Erhebung des Erfolges der Verblindung. Angaben zum Erfolg einer Verblindung waren nicht oft zu finden: In einer Metaanalyse zur medikamentösen Behandlung von chronischen Schmerzen mit insgesamt  $n = 408$  eingeschlossenen RCT und  $n = 103.983$  Patienten wurde die Verblindung analysiert. Lediglich bei  $n = 23$  RCT (5,6%) wurde der Erfolg der Verblindung ausgewertet. (145) In einer weiteren Übersichtsarbeit wurden die Verblindungen von  $n = 1.599$  RCT unterschiedlicher Fragestellungen untersucht. Bei  $n = 31$  RCT (2%) wurde der Erfolg der Verblindung untersucht. (146)

### **Limitationen**

Die vorliegende Studie enthielt mehrere Formen von Limitationen: Das monozentrische Studiendesign stellte eine Limitation dar. Die Möglichkeit der Berücksichtigung demographischer Faktoren wie z.B. Umwelteinflüsse ließe sich in einer multizentrischen Studie meist besser realisieren (147). Die AD unterliegt diversen externen Einflussfaktoren wie z.B. Klima, Luftfeuchtigkeit und Luftverschmutzung (148-151) und  $n = 35$  Patienten (87,5%) der OG und  $n = 39$  Patienten (92,9%) der KG haben angegeben auf klimatische Veränderungen zu reagieren. Da sich in einer RCT Confounder auf beide Gruppen gleich verteilen, konnte bei der Betrachtung dieser externen Einflussfaktoren ein abweichendes Ergebnis in beiden Gruppen bei Durchführung der Studie in einer Kleinstadt, auf dem Land oder in mehreren Studienzentren postuliert werden. Die vorliegende Studie wurde in der Großstadt Berlin durchgeführt, sodass die Studienergebnisse sich wahrscheinlich nicht auf ländliche Regionen übertragen ließen. Die Monozentrität reduzierte demnach die externe Validität (147).

Weiterhin konnte die Monozentrität zu einem sogenannten Zentrums Bias geführt haben, bei welchem die Ergebnisse besser ausfallen können als bei multizentrischen Studien (152). Dies kann unter anderem an einer homogeneren Patientenbetreuung im Rahmen monozentrischer Studien liegen (153). Monozentrische Studien finden bevorzugt Anwendung in frühen klinischen Phasen mit einer Patientenanzahl von meist unter  $n = 100$  Patienten (147). Die CAMATOP Studie als monozentrisch zu planen war dahingehend trotz reduzierter externer Validität ausreichend hinsichtlich der Fragestellung. Der bereits unter den Stärken der Studie dargestellte Semistandard konnte ebenfalls aufgrund einer fehlenden Evaluierung vor der Durchführung als Limitation gewertet werden. Beim Versagen des Semistandards könnten die Ergebnisse ggf. negativer ausgefallen sein, als bei einer individuellen Intervention mit Osteopathie. Zur Evaluierung des Semistandards wäre ein Vergleich zwischen individueller Osteopathie bei Patienten mit AD und dem Semistandard notwendig gewesen. Zusätzlich musste die fehlende Verblindung der Patienten als weitere Limitation gewertet werden. Die Verblindung der Studienärzte war a priori nicht umsetzbar, da diese die Behandlung ausführten. Eine Verblindung der Patienten wäre theoretisch in einem anderen Studiendesign unter Einbeziehung einer Scheinbehandlung (so genannte Sham Kontrolle) umsetzbar gewesen. In mehreren Efficacy Studien zur Untersuchung des Einflusses von Osteopathie auf die HRV durch HVLA Techniken an der Brustwirbelsäule (111, 112) oder die alpha Wellen Aktivität durch die CV4 Technik (105) wurde eine Scheinbehandlung als Verblindung durchgeführt. Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit der Behandlungen und verglich keine spezifischen Effekte mittels Scheinuntersuchungen und Verblindung von Patienten. Die Studie wurde als Wirksamkeitsstudie unter Routinebedingungen (so genannte Effectiveness Studie) geplant. Bei den Effectiveness Studien in der KM Forschung steht die Evaluation des Therapiesystems und der Wirksamkeitsnachweis basierend auf der klinischen Praxis im Vordergrund. Erst nach Generierung erster Ergebnisse können Efficacy Studien zur Prüfung der Wirksamkeit unter idealen Bedingungen und im Vergleich zu einer Scheinbehandlung folgen (154). Eine Verblindung der Patienten und eine Scheinbehandlung waren demnach für das Studiendesign dieser Effectiveness Studie nicht notwendig und stellten streng genommen keine tatsächliche Limitation dar. Aufgrund fehlender umfangreicher Vorstudien war eine Aussicht auf einen möglichen Effekt der Intervention nicht sicher abschätzbar. Das Studienteam schätze die Wirksamkeit der Intervention vorab als gering ein. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden dahingehend so gewählt, möglichst leicht bis mittelschwer betroffene Patienten einzuschließen. Dies sollte die Compliance verbessern, und das Risiko der Eskalation der medikamentösen Therapie reduzieren und somit die Drop-Out Rate niedrig halten.

Die Einschlusskriterien trugen zu einer erhöhten internen Validität bei, reduzierten jedoch die externe Validität. Die Studienergebnisse ließen sich nicht auf Patienten mit einer schweren Ausprägung der AD übertragen. Weiterhin konnte aufgrund der Einschlusskriterien (Alter zwischen 18 und 65 Jahren) keine Aussage zur Wirksamkeit von Osteopathie bei Kindern mit AD gemacht werden, da die AD sich im Kindesalter teilweise von der AD im Erwachsenenalter unterscheidet (55, 56). Ebenfalls war bei einem Frauenanteil von 82,5% in der OG und 73,8% in der KG die Aussage über die Wirksamkeit von Osteopathie bei AD bei Männern reduziert. Mögliche Ursachen für den hohen Frauenanteil wurden unter *4.3 Vergleich mit anderen Studien* diskutiert. Eine weitere Limitation ergab sich aus der subjektiven und nicht verblindeten Erhebung der meisten Zielparameter. Lediglich zwei Zielparameter (SCORAD und EASI) wurden verblindet hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit erfasst. Subjektive Zielparameter konnten insbesondere durch den Confirmation Bias beeinflusst worden sein. Die Erwartungshaltung konnte dabei unter anderem das Ergebnis beeinflussen. (155, 156) Da  $n = 15$  Patienten der OG (35,7%) eine „deutliche Verbesserung“, und  $n = 24$  Patienten der OG (60%) eine „leichte Verbesserung“ der Beschwerden erwartet haben, kann dies die subjektiv erhobenen Zielparameter positiv beeinflusst haben und so ggf. zum einem besseren Ergebnis geführt haben. Weiterhin konnte die Anzahl der Erhebungszeitpunkte bei einer in ihrer Symptomatik fluktuierenden Erkrankung als mögliche Limitation gewertet werden. Insbesondere die nur dreimalige Erhebung von SCORAD und EASI erlaubte lediglich Rückschlüsse auf den Ist-Zustand zum Zeitpunkt der Datenerfassung. Ferner konnte die Datenerfassung der weiteren Zielparameter, welche jeweils retrospektiv für die gesamte Woche im Sinne eines Durchschnittwertes dargestellt wurden, durch den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung sowohl negativ als auch positiv beeinflusst worden sein. Denkbar war hier ein sog. Anker Effekt, bei dem die Stimmung und Wahrnehmung der aktuellen Situation die retrospektive Einschätzung verfälschen kann (157). So könnte beispielsweise ein Patient den Juckreiz retrospektiv schlechter eingeschätzt haben, wenn am Tag der Einschätzung der Juckreiz besonders stark gewesen ist. Weiterhin kann es bei der retrospektiven Datenerfassung zu einer Erinnerungsverzerrung, einem sog. Recall Bias gekommen sein (158). Dies könnte sowohl zu einer besseren, als auch schlechteren Darstellung der Zielparameter geführt haben. Bei der bereits dargestellten hohen Erwartungshaltung der Patienten kam es wahrscheinlich durch einen zusätzlichen Confirmation Bias tendenziell eher zu einer besseren Darstellung der Ergebnisse (155, 156). Die Studienergebnisse könnten demnach besser eingeschätzt worden sein, als sie objektiv betrachtet gewesen sind.

Eine weitere Limitation ergab sich aus der fehlenden Erhebung externe Einflussgrößen oder sog. Confounder, welche die Ausprägung der AD unterschiedlich stark beeinflussen können. Hierzu zählen Ernährungseigenschaften, klimatische Veränderungen, sowie Konflikt- und Stresssituationen (49, 51, 148-151). Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine RCT handelte, konnte man von einer gleichen Verteilung der Confounder auf beide Gruppen ausgehen. Die Datenerhebung der Confounder könnte dennoch zusätzlich erhoben werden um ggf. Gruppenunterschiede darzustellen. Eine weitere Limitation ergab sich aus der statistischen Analyse des Intergruppenvergleichs nach 12 Wochen anhand nichtadjustierter MW  $\pm$  SD. Trotz einer Randomisierung konnten zu Baseline teilweise Unterschiede zwischen KG und OG beobachtet werden. Insbesondere die Parameter SCORAD, EASI und Schlafstörungen zeigten in der KG eine schlechtere Ausprägung als in der OG. Bei diesen Parametern musste der Intergruppenvergleich anhand nicht adjustierter MW kritisch hinterfragt werden. In der dreiarmligen CAMATOP Gesamtstudie erfolgte eine Baselineadjustierung der Zielparameter, welche jedoch über die OG, KG und die AG berechnet wurde. Eine Datenextraktion von lediglich zwei der drei berechneten Gruppen war statistisch nicht korrekt und wurde dahingehend nicht umgesetzt. Für einen genaueren Intergruppenvergleich sollten die Zielparameter in der OG und KG zu Baseline adjustiert werden.

### **4.3 Vergleich mit anderen Studien**

Peer Reviewed RCT zur osteopathischen Behandlung von Patienten mit AD existieren derzeit (Stand Februar 2021) nicht. Zum direkten Vergleich eigneten sich daher ausschließlich die bereits dargestellten Abschlussarbeiten von Oezbay und Reckwerth und die Abschlussarbeit von Pieper (103, 104). Pieper untersuchte den Einfluss von Osteopathie auf den SCORAD und SF-12 (SF-12 PCS und SF-12 MCS) von n = 6 Patienten mit AD. Die Patienten waren im Durchschnitt  $39,16 \pm 8,88$  Jahre alt (MW  $\pm$  SD). Der SCORAD lag bei Einschluss bei  $39,08 \pm 17,20$  (MW  $\pm$  SD). Die Anwendung immunmodulierender Medikamente war grundsätzlich zugelassen. Eine Änderung bestehender Medikation wurde als Ausschlusskriterium definiert. Es erfolgte keine Datenerhebung bzgl. der Anwendung immunmodulierender Medikamente. In der einarmigen Studie erfolgte die Darstellung der Veränderung der Zielparameter im Prä-Post Vergleich. UE wurden nicht erhoben. Das Rating erfolgte nicht verblindet, sondern durch den Behandler selbst. Es fanden sich keine Angaben über den genauen Zeitpunkt des Ratings. Die Interventionen erfolgten in einem Abstand von ein bis drei Wochen und wurden individuell befundorientiert und nicht semistandardisiert oder standardisiert durchgeführt.



Insgesamt erfolgten drei Interventionen. Der SCORAD reduzierte sich nach dreimaliger Intervention von  $39,08 \pm 17,20$  (MW  $\pm$  SD) auf  $25,91 \pm 15,82$ . Die Reduktion lag über der MCID von 8,7 Punkten und konnte als klinisch relevant gewertet werden (123). Der SF-12 PCS verbesserte sich von  $43,73 \pm 7,39$  (MW  $\pm$  SD) auf  $47,17 \pm 7,61$ . Die Verbesserung lag unter der MCID von 5 Punkten und konnte nicht als klinisch relevant gewertet werden (130). Der SF-12 MCS verbesserte sich von  $39,36 \pm 13,88$  (MW  $\pm$  SD) auf  $50,36 \pm 7,83$ . Die Verbesserung lag über der MCID von 5 Punkten und konnte als klinisch relevant gewertet werden (130). Die Studie von Pieper zeigte eine klinisch relevante Verbesserung des SCORAD und des SF-12 MCS nach dreimaliger Intervention Osteopathie. In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Verbesserung des SCORAD und des SF-12 MCS. Hierfür konnten im Vergleich zu der Studie von Pieper mehrere Gründe diskutiert werden:

Der SCORAD lag bei den Patienten der Pieper Studie bei Einschluss fast 10 Punkte über dem SCORAD zu Baseline in der CAMATOP Studie. Die Patienten waren demnach schwerer von der AD betroffen. Denkbar war ein größerer Effekt der Intervention bei einer stärkeren Ausprägung der AD. Immunmodulierende Medikamente wurden in der Pieper Studie nicht als Ausschlusskriterium definiert. Lediglich eine Änderung der aktuellen Medikation während der Interventionsphase wurde als Ausschlusskriterium definiert. Da keine Datenerfassung bezüglich der Anwendung der immunmodulierenden Medikamente erfolgte ließe sich die Kontinuität der Anwendung nicht sicher darstellen. Eine mögliche Abweichung bei der Anwendung der immunmodulierenden Medikamente könnte so die Zielparameter positiv oder negativ beeinflusst haben. Die Erhebung des SCORAD durch den Behandler selbst könnte durch den Confirmation Bias das Ergebnis positiv beeinflusst haben, wenn der Behandler selbst von der Wirksamkeit seiner Intervention überzeugt gewesen ist. Weiterhin machte die geringe Patientenzahl von  $n = 6$  ein Vergleich mit der CAMATOP Studie (Teilstudie  $n = 82$ , Gesamtstudie  $n = 121$ ) schwer. Insgesamt eigneten sich die Ergebnisse der Studie von Herrn Pieper aufgrund der geringen Patientenzahl, der schweren Ausprägung der AD, der fehlenden KG und der fehlenden Verblindung des SCORAD, sowie der fehlenden Darstellung der Anwendung von immunmodulierenden Medikamenten nicht zum Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Oezbay und Reckwerth untersuchten in Form einer RCT den Einfluss von Osteopathie auf den SCORAD von  $n = 37$  Kindern. Die Patienten der OG waren im Durchschnitt  $4,6 \pm 3,1$  (MW  $\pm$  SD) Jahre alt. Der SCORAD lag bei Einschluss bei  $42,8 \pm 18,4$  (MW  $\pm$  SD). Die Anwendung von topischen und systemischen Glukokortikoiden, Tacrolimus und Pimecrolimus wurde als Ausschlusskriterium definiert.

Die Darstellung des SCORAD erfolgte sowohl im Prä-Post Vergleich als auch im Intergruppenvergleich nach der Interventionsphase. Die KG wurde im Sinne einer Wartegruppe umgesetzt. Das Rating des SCORAD erfolgte durch einen niedergelassenen Dermatologen. Ob dieser der Gruppenzugehörigkeit der Patienten gegenüber verblindet war, war unbekannt. Das Abschlussrating erfolgte zwei bis drei Wochen nach der letzten Intervention. Die Interventionen erfolgten in einem Abstand von zwei bis drei Wochen und wurden individuell befundorientiert durchgeführt. Insgesamt erfolgten drei Interventionen. Es erfolgte keine Erhebung von UE. Der SCORAD reduzierte sich in der OG von  $42,8 \pm 18,4$  (MW  $\pm$  SD) auf  $12,0 \pm 8,8$ . In der KG reduzierte sich der SCORAD von  $36,5 \pm 16,5$  auf  $33,4 \pm 14,8$  ( $p = 0,000$ ). Die Verbesserung des SCORAD in der OG war statistisch signifikant und mit einer MCID von  $> 8,7$  Punkten ebenfalls klinisch relevant (123). Anders als die CAMATOP Studie zeigte die Studie von Oezbay und Reckwerth eine Verbesserung des SCORAD nach der Intervention Osteopathie. Hierfür konnten vergleichsweise mehrere Gründe diskutiert werden: Die Patienten der Studie von Oezbay und Reckwerth waren mit durchschnittlich  $4,6 \pm 3,1$  Jahren deutlich jünger als die Patienten der vorliegenden Studie. Da die AD sich zwischen Erwachsenen und Kindern teilweise unterscheidet, konnte hier kein Vergleich mit der vorliegenden Studie gemacht werden (55, 56). Denkbar war, dass Osteopathie bei Kindern besser oder anders wirkt als bei Erwachsenen. Der SCORAD lag mit fast 13 Punkten über dem SCORAD zu Baseline in der CAMATOP Studie. Die Patienten waren schwerer von der AD betroffen. Wie beim Vergleich mit der Studie von Herrn Pieper war denkbar, dass Osteopathie bei einer stärkeren Ausprägung der AD besser wirkte als bei einer leichten Ausprägung, oder sich eine mögliche Wirksamkeit der Intervention deutlicher dargestellt hat. Weiterhin wurden sämtliche immunmodulatorischen Medikamente als Ausschlusskriterium definiert. Da in der CAMATOP Studie topische Glukokortikoide der Klasse I-III erlaubt waren war die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zusätzlich eingeschränkt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden unter der Fortführung und teilweise deutlichen Reduktion der topischen Glukokortikoide gewertet. Sowohl im Intergruppenvergleich als auch im Prä-Post Vergleich zeigte sich eine deutliche Reduktion der Anwendung topischer Glukokortikoide in der OG. Diese Reduktion schien insbesondere vor dem Hintergrund der häufig verbreiteten „Steroid Phobie“ klinisch relevant zu sein (78-82, 159, 160). Eine fehlende Verschlechterung der Zielparmeter trotz der Reduktion der Anwendung topischer Glukokortikoide in der OG schien ebenfalls klinisch relevant zu sein. Das Definieren sämtlicher immunmodulatorischer Medikamente als Ausschlusskriterium könnte dahingehend ggf. zu einer deutlicheren Darstellung der Effekte der Intervention beitragen.

In der Studie von Oezbay und Reckwerth erfolgte das Abschlussrating zwei bis drei Wochen nach der letzten Intervention. Das Rating in der CAMATOP Studie erfolgte zu festen Zeitpunkten (Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26). Die Intervention Osteopathie erfolgte im Abstand von zwei Wochen, planmäßig beginnend innerhalb der ersten zwei Wochen nach Einschluss in die Studie. Abhängig vom Start der Intervention resultierten daraus unterschiedlich große Abstände zwischen Intervention und Rating. Beim Rating nach 12 Wochen können diese Abstände zwischen einem Tag und zwei Wochen betragen haben. Da es sich bei der AD um eine chronische Erkrankung handelt (1) und die Interventionen der KM insbesondere als Unterstützung der Salutogenese und der individuellen Ressourcen zu sehen waren (84), war eine Abnahme der möglichen Wirkung der Intervention über einen gewissen Zeitraum denkbar. Die erzielten Ergebnisse könnten dahingehend inhomogen und so schwer miteinander vergleichbar gewesen sein. Eine weitere Ursache für die fehlende Verbesserung des SCORAD in der CAMATOP Studie könnten die vergleichsweise wenigen Interventionen gewesen sein. Die Patienten der OG litten im Durchschnitt seit  $27,4 \pm 10,8$  (MW  $\pm$  SD) Jahren an ihrer Erkrankung. Die Patienten der Studie von Oezbay und Reckwerth zeigten aufgrund ihres Alters eine deutlich kürzere Krankheitsaktivität. Denkbar war eine Verbesserung der Zielparame-ter der vorliegenden Studie bei mehr Interventionen über einen längeren Zeitraum. Die Ergebnisse der Studie von Herrn Pieper widersprachen dieser Theorie allerdings. Insgesamt konnten die Ergebnisse der Studie von Oezbay und Reckwerth aufgrund des Patientenalters, der Schwere der Ausprägung der AD und der fehlenden Anwendung von immunmodulatorischen Medikamenten nicht mit den Ergebnissen der CAMATOP Studie verglichen werden. In der vorliegenden Studie konnten neben klinisch relevanten Verbesserungen innerhalb der OG auch klinisch relevante Verbesserung innerhalb der KG beobachtet werden. Hierzu gehörten im Prä-Post Vergleich SCORAD, Juckreiz, Schlafstörungen und wahrscheinlich auch der Hautzustand. Die Verbesserung von Zielparametern innerhalb einer KG konnte bereits in mehreren Studien beobachtet werden und ist ein bekanntes Phänomen klinischer Studien. Hierbei konnten mehrere Ursachen diskutiert werden: Der sog. Hawthorne Effekt beschreibt ein verändertes Verhalten von Studienteilnehmern, durch das Wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen und beobachtet werden (160, 161). Dies konnte sich positiv auf die Zielparame-ter ausgewirkt haben. Der Hawthorne Effekt wurde erstmalig bei Studien zur Effektivitätssteigerung an Arbeitern einer Telefonfabrik zwischen 1924 und 1933 beschrieben. Hier konnte eine Effektivitätssteigerung sowohl bei positivem Einfluss als auch bei negativem Einfluss auf die Mitarbeiter beobachtet werden. (161, 162) Seitdem wurden der Hawthorne Effekte in diver-sen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht (163-166).

In der vorliegenden Studie war dieser Effekt sowohl in der OG als auch in der KG denkbar. Studienteilnehmer könnten nach Studieneinschluss ihr Verhalten verändert haben, was sich positiv auf die Zielparameter ausgewirkt haben könnte. Denkbar waren beispielsweise Verhaltensänderungen bei Ernährung, körperlicher Aktivität und dem Umgang mit Stress. Weiterhin denkbar war eine sog. Regression zur Mitte. Dieser Effekt beschreibt eine natürliche Annäherung multipler Messungen an ihren unbekanntem MW. Dieser Effekt wäre besonders bei starken Schwankungen der Messwerte zu erwarten. (167) Die großen SD der Zielparameter sowohl zu Baseline als auch nach 12 Wochen, welche teilweise größer als der MW waren machten sowohl in der OG als auch in der KG diesen Effekt denkbar. Durch die Regression zur Mitte kann die natürliche Variabilität von multiplen Messungen eine Verbesserung der Zielparameter vorgetäuscht haben (168). Weiterhin denkbar war eine Verbesserung der Zielparameter der KG durch die diskrete Zunahme der Anwendung topischer Glukokortikoide. Hier konnte im Mittel eine Zunahme der Anwendung topischer Glukokortikoide von  $5,6 \pm 8,8$  (MW  $\pm$  SD) auf  $6,5 \pm 9,4$  beobachtet werden.

In den beiden dargestellten Studien von Oezbay/Reckwerth und Pieper erfolgte keine Erfassung von UE. In der CAMATOP Studie wurden UE im Therapiegespräch, im Patiententagebuch und im Patientenfragebogen erfasst. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in der Anzahl der angegebenen UE. Bei der Angabe von UE im direkten Therapiegespräch wurden deutlich weniger UE als im Patiententagebuch oder im Fragebogen angegeben. Vorstellbar war, dass Patienten im direkten Gespräch vergessen haben UE zu erwähnen, diese bewusst nicht dargestellt haben oder der Arzt die Dokumentation von UE vergessen hat. In einer Online Umfrage aus den USA mit insgesamt  $n = 4.510$  Personen gaben in der ersten Gruppe ( $n = 2.011$ , Durchschnittsalter 36 Jahre) 61% der Befragten an, medizinisches Personal nicht immer vollständig über ihren Gesundheitszustand informiert zu haben. In der zweiten Gruppe ( $n = 2.500$ , Durchschnittsalter 62) gaben dies 81% der Befragten an. Gründe hierfür waren, dass die Patienten nicht für ihr Verhalten belehrt werden wollten, dass sie nicht als schwieriger Patient gesehen werden wollten oder weil sie vom medizinischen Personal gemocht werden wollten. (169) Denkbar war ein ähnliches Verhalten der Patienten in der vorliegenden CAMATOP Studie. Insgesamt gaben nach sechs Wochen 65% der Patienten der OG UE an. Nach 12 Wochen reduzierten sich die Patienten mit UE auf 36%. Häufige UE waren „verstärkte Müdigkeit“, „Kopfschmerzen“ und eine „Beschwerdeprogredienz“. In einem systematischen Review von 2009 wurden UE manueller Medizin untersucht. Eingeschlossen wurden  $n = 8$  prospektive Kohortenstudien mit insgesamt  $n = 22.898$  Patienten und  $n = 31$  RCT mit insgesamt  $n = 5.060$  Patienten.

Die eingeschlossenen Interventionen waren Osteopathie, Chiropraktik und Techniken aus der manuellen Medizin. In den prospektiven Kohortenstudien gaben insgesamt ca. 41% der Patienten leichte und mittelschwere UE an, während bei den RCT 22% der Patienten leichte bis mittelschwere UE angegeben haben. Eine explizite Darstellung der UE erfolgte nicht. Die meisten UE traten innerhalb von 24 oder 48 Stunden nach der Intervention auf. (170) In einer weiteren prospektiven Studie zur Erhebung von UE nach Osteopathie mit insgesamt n = 925 Patienten konnten von n = 884 Patienten mit insgesamt n = 1.847 Interventionen Daten bezüglich UE erhoben werden. Die Anzahl an Interventionen pro Patienten lag zwischen eins und 36. Die Datenerhebung erfolgte hierbei direkt im Anschluss an die Intervention. Insgesamt wurden nach 2,5% der Interventionen (95% Konfidenzintervall: 1,3; 4,7) UE angegeben. Die häufigen UE waren „Schmerz und Unwohlsein“, „vermehrte Müdigkeit“, „Benommenheit“ und „Kopfschmerzen“. (171) In einem systematischen Review und Metaanalyse von 2017 mit n = 26 eingeschlossenen RCT und n = 8 eingeschlossenen prospektiven Studien wurden unter anderem UE nach Manipulationstechniken an der Wirbelsäule untersucht. Eingeschlossen wurden Manipulationstechniken durch Chiropraktiker, Physiotherapeuten, Ärzte und Osteopathen. Von den n = 26 eingeschlossenen RCT machten n = 18 keine Angaben über UE, n = 3 gaben unspezifische Angaben („keine UE“) und n = 5 machten spezifische Angaben zu UE. Spezifische UE waren unter anderem „Schmerzzunahme“, „Steifigkeit“ und „Müdigkeit“. Alle prospektiven Studien machten Angaben zu UE. 50-67% der Patienten gaben leichte bis mittelschwere UE an. Häufige UE waren „Schmerzzunahme“, „Steifigkeit“ und „Kopfschmerzen“. (172) UE bestanden meist nur für einen kurzen Zeitraum und reduzierten sich häufig bereits am nächsten Tag (173). Die angegebenen UE der CAMATOP Studie („Kopfschmerzen“, „Müdigkeit“, „Beschwerdezunahme“) waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Literatur. In der CAMATOP Studie konnten im Vergleich mit der Literatur initial mehr UE beobachtet werden. Die UE reduzierten sich jedoch im Studienverlauf auf vergleichbare Werte, wie sie in der Literatur beschrieben wurden. Ursächlich wurden hier unterschiedliche Zeitabstände der Erhebung der UE, sowie andere Diagnosen diskutiert. Die niedrige Rate von 2,5% UE aus der prospektiven Studie von Degenhardt et al. könnte aus dem Erhebungszeitpunkt direkt im Anschluss an die Intervention resultieren. In dem systematischen Review zeigte sich, dass die meisten UE innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Intervention auftraten und dann schnell wieder rückläufig waren (170, 173). Denkbar war hier eine Diagnostische Lücke durch ein späteres Auftreten von UE als direkt nach der Intervention. In den beiden dargestellten Studien von Oezbay/ Reckwerth und Pieper erfolgte keine umfangreiche Darstellung demographischer Daten der Patienten.

In der CAMATOP Studie wurden mehrere demographische Daten erfasst. Es zeigte sich ein hoher Anteil an weiblichen Patienten, sowie ein allgemein hohes Bildungsniveau. Der Anteil an weiblichen Patienten lag bei 82,5% in der OG und 73,8% in der KG. In mehreren Studien konnte eine erhöhte Prävalenz der AD bei Frauen beobachtet werden (174, 175). Auch bei anderen Erkrankungen des atopischen Formkreises konnte dieser Geschlechterunterschied beobachtet werden (176). Der Einfluss von Östrogen und anderen weiblichen Sexualhormonen auf das Immunsystem wurde dahingehend in mehreren Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht (177-179). Weiterhin denkbar war eine vermehrte Inanspruchnahme von KM bei Frauen. Die Ergebnisse der Querschnittsstudie des *Gesundheitsmonitors 2012* bestätigten diese Vermutung (85). Das hohe Bildungsniveau sowohl in der OG als auch in der KG entsprach nicht dem Durchschnitt in Deutschland. Nach Angaben des *Statistischen Bundesamtes* wiesen derzeit in Deutschland ca. 31,9% eine Fachhochschul- oder Hochschulreife auf (180). In der OG gab es n = 34 Patienten (85%) und in der KG n = 38 Patienten (90,5%) mit einem abgeschlossenen Abitur. Sowohl eine höhere Prävalenz von AD bei Patienten mit einem höheren Bildungsniveau, als auch eine vermehrte Inanspruchnahme von KM bei Patienten mit einem höheren Bildungsniveau war hier denkbar. Bereits in anderen epidemiologischen Studien konnten ein hohes Bildungsniveau bei Patienten mit AD unabhängig von einer Inanspruchnahme der KM beobachtet werden (85, 181, 182). Die Ursachen für diese soziodemographischen Unterschiede sind abschließend nicht geklärt und wurden in mehreren Studien untersucht. Diskutiert wurden dabei Einflussfaktoren wie: Impfungen und die Anwendung von topischen Glukokortikoiden (183), Wohnungseinrichtungen wie Teppiche und vermehrtes Heizen, sowie die übermäßige Anwendung von Seifen und Waschlotionen (184) oder das Vorhandensein von Haustieren (185). Weiterhin denkbar war die bessere Wahrnehmung von Gesundheitsleistungen bei den Patienten mit einem höheren Bildungsniveau. Bei der Inanspruchnahme von KM zeigten sich demographische Unterschiede. So zeigte sich tendenziell eine stärkere Inanspruchnahme von KM Verfahren bei Frauen (85, 186, 187), Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren, Patienten mit einem guten Bildungsniveau (85, 186, 187), sowie Patienten, welche in einer Stadt wohnten. (188, 189) Die Wahrnehmung von Gesundheitsleistungen war zudem abhängig von der Regulierung des Gesundheitssystems. In schwächer regulierten Gesundheitssystemen zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren Bildung häufiger Facharztkontakte hatten als Patienten mit einer niedrigeren Bildung. Je stärker der Zugang zu fachärztlicher Versorgung durch einen Hausarzt reguliert wurde, umso mehr reduzierte sich dieser Unterschied. (190)

#### 4.4 Perspektiven für weitere Forschung

Aufgrund der positiven Ergebnisse in der OG bezüglich der reduzierten Anwendung von topischen Glukokortikoiden empfehlen wir die Initiierung und Durchführung weiterer Studien. Für weitere Studien auf dem Gebiet empfiehlt sich eine Datenerfassung der subjektiven Zielparameter in kürzeren z.B. täglichen Zeitabständen um insbesondere den Recall Bias zu reduzieren. Insbesondere die Parameter Juckreiz und Hautzustand könnten täglich anhand eines Fragebogens oder Tagebuches erfasst werden. Vergleichbar ist hier eine Phase III Studie zur Untersuchung des Einflusses des monoklonalen Antikörpers Dupilumab auf Patienten mit AD. Der Juckreiz wurde von den Patienten täglich erhoben und anschließend wöchentlich ein Mittelwert gebildet. (191) Weiterhin denkbar ist das Definieren sämtlicher topischer und systemischer immunmodulierender Medikamente als Ausschlusskriterium. Vergleichbar sind hier ebenfalls die Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf Patienten mit AD (191), eine RCT zur Untersuchung von Akupunktur auf Patienten mit AD (192), sowie die RCT von Oezbay und Reckwerth zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie auf Patienten mit AD (104). In den dargestellten Studien konnte die Wirksamkeit der Intervention unabhängig von topischen oder systemischen immunmodulierenden Medikamenten untersucht werden. Hierdurch ließe sich ggf. ein deutlicherer Effekt der Intervention darstellen. Das Definieren sämtlicher immunmodulierender Medikamente als Ausschlusskriterium könnte jedoch ggf. die Compliance reduzieren und die Rekrutierung erschweren. Vor dem Hintergrund der häufig verbreiteten „Steroid Phobie“ (78-82, 159, 160) ist allerdings auch eine uneingeschränkte Rekrutierung denkbar. Weiterhin könnte in Folgestudien der Abstand zwischen letzter Intervention und dem Rating erhoben werden. Bei einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit der Intervention im Zeitverlauf könnten dadurch die individuellen Ergebnisse besser interpretiert werden. Ebenfalls denkbar ist ein fester Zeitplan bezüglich des Ratings orientierend am Zeitpunkt der letzten Intervention. Dies würde bei tatsächlicher Abnahme einer möglichen Wirksamkeit zu homogeneren Ergebnissen beitragen. Die Datenerfassung in kürzeren Zeitabständen zur Reduktion von Recall Bias könnte hier zusätzlich für die Interpretation einer möglichen Abnahme der Wirkung nützlich sein. Ebenfalls denkbar ist ein Vergleich der OG mit einer Sham-Intervention im Sinne einer Efficacy Studie. Hierdurch ließen sich unspezifische Studieneffekte insbesondere der Performance Bias und der Placeboeffekt vermeiden. Weiterhin denkbar ist ein Vergleich zwischen einer semistandardisierten Intervention und einer individuellen Intervention. Hierdurch ließe sich eine Aussage über die Effektivität des erarbeiteten Semistandards machen, sowie könnte beim potentiellen Versagen des Semistandards die Effektivität der Intervention Osteopathie deutlicher dargestellt werden.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Im Intergruppenvergleich nach 12 Wochen konnten sowohl beim Schweregrad der AD nach Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) als auch beim Juckreiz gemessen mit einer Visuellen Analogskala keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der OG und der KG beobachtet werden. Dagegen zeigten sich im Intergruppenvergleich klinisch relevante Veränderungen bei der Anwendung topischer Glukokortikoide im Sinne einer deutlichen Reduktion der Anwendungshäufigkeit in der OG im Vergleich zur KG. Diese Reduktion konnte ebenso im Prä-Post Vergleich nach 26 Wochen beobachtet werden. Dieser Reduktion konnte insbesondere vor dem Hintergrund der häufig zu beobachtenden „Steroid-Phobie“ (78-82, 159, 160) eine große Bedeutung zugeschrieben werden. Zusätzlich gaben nach der Interventionsphase mehr als die Hälfte der Patienten eine subjektiv empfundene gute oder sehr gute Wirksamkeit an. In der gesamten Studie kam es zu keinen schweren UE. Aufgrund der positiven Ergebnisse bei der Reduktion der Anwendung topischer Glukokortikoide sollten qualitativ hochwertige RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit von Osteopathie bei Patienten mit AD durchgeführt werden. Auf der Basis der vorliegenden Daten können adäquate Fallzahl-schätzungen für randomisierte kontrollierte konfirmatorische Studien durchgeführt werden.



## 5. Literaturverzeichnis

1. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2012;86(1):35-42.
2. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-24.
3. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131-7.
4. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2016;16:133.
5. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):125-38.
6. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
7. AWMF. Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-027k\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2015-03-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027k_S2k_Neurodermitis_2015-03-verlaengert.pdf)2015 [Available from: 01.02.2021] [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-027l\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2016-06-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027l_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf).
8. Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F, Kuhnert R, Schaffrath Rosario A, Schlaud M, Kamtsiuris P. [The first KiGGS follow-up (KiGGS Wave 1): study conduct, sample design, and response]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2014;57(7):747-61.
9. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35-9.
10. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U, Multicenter Allergy Study G. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
11. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-45.
12. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681-7.e11.
13. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):698-706.
14. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:38-43.
15. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):324-36.
16. Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger C. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*. 2000;8:14-25.

17. Schmitt J SN, Kirch W, Meurer M. Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony. *Der Hautarzt*. 2009;60:320-7.
18. Wüthrich B. What is atopy? Condition, disease or a syndrome? *Curr Probl Dermatol*. 1999;28:1-8.
19. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of dermatological science*. 2013;70(1):3-11.
20. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *Journal of dermatological science*. 2010;58(1):1-7.
21. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):298-310.
22. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M, Hide M, Fujita Y, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Murota H, Yamamoto-Hanada K. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019;46(12):1053-101.
23. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, Ebihara T, Kataoka Y, Aihara M, Etoh T, Katoh N. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016;43(10):1117-45.
24. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):901-7.
25. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(3):487-94.
26. Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis: strategies, candidate genes, and genome screens. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1 Suppl):S7-9.
27. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006;38(4):441-6.
28. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-91.
29. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):437-46.
30. Schäfer T, Krämer U, Dockery D, Vieluf D, Behrendt H, Ring J. What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy and asthma proceedings*. 1999;20(1):23-7.
31. Aberg N. Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(10):829-34.
32. Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):177-90.
33. Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, Pang X, Letourneau R, Webster E, Chrousos G. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology*. 1998;139(1):403-13.
34. Zbytek B, Mysliwski A, Slominski A, Wortsman J, Wei ET, Mysliwska J. Corticotropin-releasing hormone affects cytokine production in human HaCaT keratinocytes. *Life sciences*. 2002;70(9):1013-21.

35. Romana-Souza B, Otranto M, Almeida TF, Porto LC, Monte-Alto-Costa A. Stress-induced epinephrine levels compromise murine dermal fibroblast activity through  $\beta$ -adrenoceptors. *Exp Dermatol*. 2011;20(5):413-9.
36. Marshall JS, Gomi K, Blennerhassett MG, Bienenstock J. Nerve growth factor modifies the expression of inflammatory cytokines by mast cells via a prostanoid-dependent mechanism. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1999;162(7):4271-6.
37. Singh LK, Pang X, Alexacos N, Letourneau R, Theoharides TC. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 1999;13(3):225-39.
38. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):309-17.
39. Denda M, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR. Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2000;278(2):R367-72.
40. Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Archives of dermatology*. 2001;137(1):53-9.
41. Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe M, Kerbleski J, Gallo RL, Ganz T, Mauro T, Feingold KR, Elias PM. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3339-49.
42. Pavlovic S, Danilchenko M, Tobin DJ, Hagen E, Hunt SP, Klapp BF, Arck PC, Peters EM. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):434-46.
43. Peters EM, Liezmann C, Spatz K, Danilchenko M, Joachim R, Gimenez-Rivera A, Hendrix S, Botchkarev VA, Brandner JM, Klapp BF. Nerve growth factor partially recovers inflamed skin from stress-induced worsening in allergic inflammation. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):735-43.
44. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):71-9.
45. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, Ajiki W, Takashima T, Harada S, Ichihashi M. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):173-6.
46. King RM, Wilson GV. Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *Journal of psychosomatic research*. 1991;35(6):697-706.
47. Hembold PG, G. Kupfer, J. Hausteil, UF. Longitudinal case analysis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:348-52.
48. Harth W. Psychosomatic dermatology (psychodermatology). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(1):67-76.
49. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Wustmans A, Kirschbaum C, Rauh W, Hellhammer D. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med*. 1997;59(4):419-26.

50. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Höllig H, Morschhäuser E, Hellhammer D. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4245-51.
51. Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):17-22.
52. Sammito ST, B. Seibt, R. Klussmann, A. Weippert, M. Böckelmann, I. Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. In: online A, editor. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/002-042l\\_S2k\\_Herzschlagfrequenz\\_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t\\_2014-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042l_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf)2014.
53. Tran BW, Papoiu AD, Russoniello CV, Wang H, Patel TS, Chan YH, Yosipovitch G. Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(4):354-61.
54. Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Höllig H, Hellhammer DH. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol*. 2002;129(1-2):161-7.
55. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
56. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
57. Werfel T SN, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014;111:509-20.
58. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-37.
59. Brenninkmeijer EE, Legierse CM, Sillevs Smitt JH, Last BF, Grootenhuis MA, Bos JD. The course of life of patients with childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(1):14-22.
60. Tollefson MM, Bruckner AL, Section On D. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1735-44.
61. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):719-26.
62. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, Wu JJ, Egeberg A. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*. 2018;73(1):214-20.
63. Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol*. 2015;135(12):3183-6.
64. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
65. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):12-7.
66. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P, Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis I. Assessment of clinical signs

- of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337-47.
67. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
  68. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T, European Academy of A, Clinical Immunology/American Academy of Allergy A, Immunology PCG. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61(8):969-87.
  69. Niedner R. [Topical corticosteroids versus topical inhibitors of calcineurin]. *Hautarzt.* 2003;54(4):338-41.
  70. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):128-33.
  71. AWMF. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf)2020 [
  72. Kirby JD, Munro DD. Steroid-induced atrophy in an animal and human model. *Br J Dermatol.* 1976;94 suppl 12:111-9.
  73. Lubach D, Bensmann A, Bornemann U. Steroid-induced dermal atrophy. Investigations on discontinuous application. *Dermatologica.* 1989;179(2):67-72.
  74. Hettmannsperger U, Tenorio S, Orfanos CE, Detmar M. Corticosteroids induce proliferation but do not influence TNF- or IL-1B-induced ICAM-1 expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *Archives of Dermatological Research.* 1993;285(6):347-51.
  75. Plewig G, Kligman AM. Induction of acne by topical steroids. *Arch Dermatol Forsch.* 1973;247(1):29-52.
  76. Kaidbey KH, Kligman AM. The pathogenesis of topical steroid acne. *J Invest Dermatol.* 1974;62(1):31-6.
  77. Aucott JN. Glucocorticoids and infection. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(3):655-70.
  78. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA dermatology.* 2017;153(10):1036-42.
  79. Yentzer BA, Camacho FT, Young T, Fountain JM, Clark AR, Feldman SR. Good adherence and early efficacy using desonide hydrogel for atopic dermatitis: results from a program addressing patient compliance. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2010;9(4):324-9.
  80. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, Camacho F, Kaur M, Carr D, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):211-6.
  81. Snyder A, Farhangian M, Feldman SR. A review of patient adherence to topical therapies for treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 2015;96(6):397-401.

82. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P, Chastaing M, Danou N, Lombrail P, Boralevi F, Lacour JP, Mazereeuw-Hautier J, Stalder JF, Barbarot S. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):808-14.
83. National Center for Complementary and Integrative Health. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name2018> [Available from: 01.02.2021] <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>.
84. Esch T, Brinkhaus B. Neue Definitionen der Integrativen Medizin: Alter Wein in neuen Schläuchen? *Complementary medicine research.* 2020;27(2):67-9.
85. Linde KB, M. Schneider, A. Joos, S. Naturheilverfahren, komplementäre und alternative Therapien. *Gesundheitsmonitor* 2012. 2012.
86. Ernst E. The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):857-61.
87. Jensen P. Use of alternative medicine by patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(5):421-4.
88. Simpson EB, M. Hanifin, J. A cross-sectional survey of complementary and alternative medicine use in patients with atopic dermatitis. *Am J Contact Dermat.* 2003;14(3):144-7.
89. Aguiar Júnior N dos R CI. The use of alternative or complementary medicine for children with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):167-8.
90. Salameh F, Perla D, Solomon M, Gamus D, Barzilai A, Greenberger S, Trau H. The effectiveness of combined Chinese herbal medicine and acupuncture in the treatment of atopic dermatitis. *J Altern Complement Med.* 2008;14(8):1043-8.
91. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy.* 2010;65(7):903-10.
92. Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Br J Dermatol.* 1987;117(6):771-7.
93. Kesting MR, Thurmuller P, Holzle F, Wolff KD, Holland-Letz T, Stucker M. Electrical ear acupuncture reduces histamine-induced itch (alloknesis). *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):399-403.
94. Belgrade MJ, Solomon LM, Lichter EA. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(2):129-33.
95. Krankenkassenzentrale. Osteopathie – die sanfte Heilung und Schmerztherapie. <https://www.krankenkassenzentrale.de/wiki/osteopathie#2018> [
96. Warentest S. Umfrage Osteopathie: Osteopathie mit vielen Fans <https://www.test.de/Umfrage-Osteopathie-Osteopathie-mit-vielen-Fans-4501432-0/https://www.test.de/Umfrage-Osteopathie-Osteopathie-mit-vielen-Fans-4501432-0/2013> [
97. American Association of Colleges of Osteopathic Medicine. Glossary of Osteopathic Terminology <https://www.aacom.org/docs/default-source/insideome/got2011ed.pdf?2002> [11.03.2020]. Available from: 30.10.2020 <https://www.aacom.org/docs/default-source/insideome/got2011ed.pdf>.
98. World Health Organization. WHO Guidelines on basic training and safety in osteopathy <https://www.osean.com/resources/public-documents/32-who-guidelines-on-basic-training-and-safety-in-osteopathy/file2007> [

99. DiGiovanna ES, S. Dowling, D. An Osteopathic Approach to Diagnosis and Treatment: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
100. Gevitz N. The "doctor of osteopathy": expanding the scope of practice. *J Am Osteopath Assoc.* 2014;114(3):200-12.
101. Resch KL. Gutachten zur Fragestellung „Osteopathie und Evidenz“. In: Gesundheitsforschung DIf, editor. Bad Elster 2017.
102. Schröder B. Osteopathie und Recht - Erfahrungen aus der anwaltlichen Praxis. *Gesundheitsrecht.* 2016;15(5):281.
103. Pieper M. Osteopathie bei atopischer Dermatitis Erwachsener. Eine Pilotstudie: Dresden International University; 2016.
104. Oezbay I, Reckwerth M. The therapeutic effectiveness of osteopathic treatments of babies and children with atopic dermatitis. A randomized controlled trial. *Deutschland* 2005.
105. Miana L, Bastos V, Machado S, Arias-Carrion O, Nardi A, Almeida L, Ribeiro P, Machado D, King H, Silva J. Changes in alpha band activity associated with application of the compression of fourth ventricular (CV-4) osteopathic procedure: a qEEG pilot study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2013;17(3):6-291.
106. Hanten WP, Olson SL, Hodson JL, Imler VL, Knab VM, Magee JL. The effectiveness of CV-4 and resting position techniques on subjects with tension-type headaches. *Journal of Manual & Manipulative Therapy.* 1999;7(2):64-70.
107. Cutler MJ, Holland BS, Stupski BA, Gamber RG, Smith ML. Cranial manipulation can alter sleep latency and sympathetic nerve activity in humans: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2005;11(1):103-8.
108. Zurowska A, Malak R, Kolcz-Trzesicka A, Samborski W, Paprocka-Borowicz M. Compression of the Fourth Ventricle Using a Craniosacral Osteopathic Technique: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:2974962.
109. Shekelle PG, Adams AH, Chassin MR, Hurwitz EL, Brook RH. Spinal manipulation for low-back pain. *Ann Intern Med.* 1992;117(7):590-8.
110. Rechberger V, Biberschick M, Porthun J. Effectiveness of an osteopathic treatment on the autonomic nervous system: a systematic review of the literature. *Eur J Med Res.* 2019;24(1):36.
111. Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized control trial. *Front Neuroscience.* 2015;9:272.
112. Budgell B, Polus B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: a controlled crossover trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29(8):603-10.
113. Henderson AT, Fisher JF, Blair J, Shea C, Li TS, Bridges KG. Effects of Rib Raising on the Autonomic Nervous System: A Pilot Study Using Noninvasive Biomarkers. *The Journal of the American Osteopathic Association.* 2010;110(6):324-30.
114. Chatterton RT, Jr., Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 1996;16(4):433-48.
115. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, Ehlert U. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol.* 2005;55(3):333-42.
116. van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(1):137-41.

117. Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, Ehlert U. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity -- associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):49-58.
118. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
119. Rotter GA, M. Geue, V. Icke, K. Binting, S. Tissen-Diabaté, T. Roll, S. Ortiz, M. Teut, M. Reinhold, T. Kass, B. Staab, D. Pfab, F. Willich, S. Brinkhaus, B. Acupuncture and Osteopathic Medicine for Atopic Dermatitis - a Three-armed Randomized Controlled Explorative Clinical Trial. In: Institut für Sozialmedizin EuGdCUB, editor. Forthcoming 2021.
120. Geue V. Akupunktur bei Atopischer Dermatitis - eine zweiarmlige randomisiert kontrollierte explorative Studie: Charité Universitätsmedizin Berlin; Forthcoming 2021.
121. Krankenkassenzentrale. Osteopathie-die sanfte Heilung und Schmerztherapie <https://www.krankenkassenzentrale.de/wiki/osteopathie2020> [Available from: 10.05.2020 <https://www.krankenkassenzentrale.de/wiki/osteopathie>].
122. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149-55.
123. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99-106.
124. Cook CE. Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. *J Man Manip Ther*. 2008;16(4):E82-3.
125. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8.
126. Riepe C, Osada N, Reich A, Augustin M, Zeidler C, Stander S. Minimal Clinically Important Difference in Chronic Pruritus Appears to be Dependent on Baseline Itch Severity. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1288-90.
127. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
128. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
129. Resnick B, Nahm ES. Reliability and validity testing of the revised 12-item Short-Form Health Survey in older adults. *J Nurs Meas*. 2001;9(2):151-61.
130. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-33.
131. Zisapel N, Nir T. Determination of the minimal clinically significant difference on a patient visual analog sleep quality scale. *J Sleep Res*. 2003;12(4):291-8.
132. Kolahi J, Bang H, Park J. Towards a proposal for assessment of blinding success in clinical trials: up-to-date review. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2009;37(6):477-84.
133. Lopes IM, Guarda T, Oliveira P. General Data Protection Regulation in Health Clinics. *J Med Syst*. 2020;44(2):53.
134. Ahnert M. Erarbeitung eines Semistandards für die osteopathische Behandlung von Patienten mit Atopischer Dermatitis: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2018.



135. Deutschland OS. Studien <https://www.osteopathie-schule.de/studien/>; 2017 [Available from: 01.03.2018 <https://www.osteopathie-schule.de/studien/>].
136. Tirol HÜoas. Forschung 2017 [Available from 01.03.2018: <https://www.fhg-tirol.ac.at/page.cfm?vpath=forschung>].
137. e.V. DÄfO. Osteopathie-Qualität: Deutsche Ärztesgesellschaft e.V.; 2017 [Available from: 01.03.2018 <https://www.daego.de/de/home/willkommen.html>].
138. Schomacher J. Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *physioscience - Wissenschaft und Forschung in der Physiotherapie*. 2008;4(3):125-33.
139. Liem T, Dobler T. Leitfaden Osteopathie. Parietale Techniken. München: Elsevier GmbH; 2010. 3-130 p.
140. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:286.
141. Tamer S, Oz M, Ulger O. The effect of visceral osteopathic manual therapy applications on pain, quality of life and function in patients with chronic nonspecific low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(3):419-25.
142. Licciardone JC, Kearns CM, Minotti DE. Outcomes of osteopathic manual treatment for chronic low back pain according to baseline pain severity: results from the OSTEOPATHIC Trial. *Man Ther*. 2013;18(6):533-40.
143. Licciardone JC, Stoll ST, Fulda KG, Russo DP, Siu J, Winn W, Swift J, Jr. Osteopathic manipulative treatment for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(13):1355-62.
144. Mandara AF, A. Musicco , M. Bado, F. A randomised controlled trial on the effectiveness of osteopathic manipulative treatment of chronic low back pain. *International Journal of Osteopathic Medicine*. 2008;11(4):156.
145. Colagiuri B, Sharpe L, Scott A. The Blind Leading the Not-So-Blind: A Meta-Analysis of Blinding in Pharmacological Trials for Chronic Pain. *J Pain*. 2019;20(5):489-500.
146. Hrobjartsson A, Forfang E, Haahr MT, Als-Nielsen B, Brorson S. Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):654-63.
147. Santis MS, T. Monozentrische Studie. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer Verlag; 2014.
148. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752-9.
149. Hamann CR, Andersen YMF, Engebretsen KA, Skov L, Silverberg JI, Egeberg A, Thyssen JP. The effects of season and weather on healthcare utilization among patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
150. Byremo G, Rod G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy*. 2006;61(12):1403-10.
151. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):993-9; discussion 1000.
152. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2011;155(1):39-51.
153. Localio AR, Berlin JA, Ten Have TR, Kimmel SE. Adjustments for center in multicenter studies: an overview. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):112-23.

154. Fonnebo V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launso L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M. Researching complementary and alternative treatments--the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:7.
155. Schwarz KA, Pfister R, Buchel C. Rethinking Explicit Expectations: Connecting Placebos, Social Cognition, and Contextual Perception. *Trends Cogn Sci.* 2016;20(6):469-80.
156. Nickerson RS. Confirmation bias: A ubiquitous phenomenon in many guises. *Review of General Psychology.* 1998;2(2):175-220.
157. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science.* 1974;185(4157):1124-31.
158. Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(1):87-91.
159. El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, Diociaiuti A, Giraldi L, Ametrano O, Occella C, Fortina AB, Milioto M, Arcangeli F, Simonetti O, Giancristoforo S, Calamelli E, Mazzatenta C, Neri I. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):22.
160. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(1):29-35.
161. Gillespie R. *Manufacturing knowledge: a history of the Hawthorne experiments.* Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
162. Roethlisberger FJD, W.J. *Management and the worker.* Cambridge: Cambridge University Press; 1939.
163. Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa JM, Caulin C, Dahan R. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal.* 1994;29(1):41-7.
164. De Amici D, Klersy C, Ramajoli F, Brustia L, Politi P. Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. *Control Clin Trials.* 2000;21(2):103-14.
165. Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol.* 2001;54(6):541-9.
166. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):267-77.
167. Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. *BMJ.* 1994;308(6942):1499.
168. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):215-20.
169. Levy AG, Scherer AM, Zikmund-Fisher BJ, Larkin K, Barnes GD, Fagerlin A. Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185293.
170. Carnes D, Mars TS, Mullinger B, Froud R, Underwood M. Adverse events and manual therapy: a systematic review. *Man Ther.* 2010;15(4):355-63.
171. Degenhardt BF, Johnson JC, Brooks WJ, Norman L. Characterizing Adverse Events Reported Immediately After Osteopathic Manipulative Treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):141-9.
172. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mardian AS, Dougherty P, Branson R, Tang B, Morton SC, Shekelle PG. Association of Spinal Manipulative Therapy With Clinical Benefit and Harm for Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;317(14):1451-60.

173. Leboeuf-Yde C, Hennius B, Rudberg E, Leufvenmark P, Thunman M. Side effects of chiropractic treatment: a prospective study. *J Manipulative Physiol Ther.* 1997;20(8):511-5.
174. Sandstrom MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):103-10.
175. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-8 e23.
176. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2003;88(7):587-90.
177. Zaitso M, Narita S, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, Brooks EG, Watson CS, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1977-85.
178. Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, Midoro-Horiuti T. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environmental health perspectives.* 2007;115(1):48-52.
179. Han D, Denison MS, Tachibana H, Yamada K. Effects of estrogenic compounds on immunoglobulin production by mouse splenocytes. *Biological & pharmaceutical bulletin.* 2002;25(10):1263-7.
180. Statistisches Bundesamt Destatis. Bevölkerung im Alter von 15 Jahren und mehr nach allgemeinen und beruflichen Bildungsabschlüssen nach Jahren <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Tabellen/bildungsabschluss.html>: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2019 [
181. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ.* 1994;308(6937):1132-5.
182. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67-73.
183. Peters TJ, Golding J. The epidemiology of childhood eczema: II. Statistical analyses to identify independent early predictors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1987;1(1):80-94.
184. Colloff MJ, Ayres J, Carswell F, Howarth PH, Merrett TG, Mitchell EB, Walshaw MJ, Warner JO, Warner JA, Woodcock AA. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy.* 1992;22 Suppl 2:1-28.
185. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet.* 1992;339(8808):1493-7.
186. Hentschel CK, R. Hauser, G. Entscheidung zur Komplementärmedizin: sachorientiert oder irrational? *Dtsch Med Wochenschr.* 1996;13(121):1553-60.
187. Allensbach IfD. Naturheilmittel 2010 Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung. In: Allensbach IfD, editor. Allensbach: Allensbacher Archiv; 2010.
188. Furnham A. Why Do the Elderly Use Complementary and Alternative Medicine? In: Cherniack EP, Cherniack N, editors. *Alternative Medicine for the Elderly.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 9-25.
189. Marstedt GM, S. Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* 2002.

190. Reibling N, Wendt C. [Access to health care by level of education. A comparative analysis of access regulation and utilisation of specialist healthcare in Europe]. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)). 2010;72(8-9):447-54.
191. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M, Solo, Investigators S. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48.
192. Kang S, Kim YK, Yeom M, Lee H, Jang H, Park HJ, Kim K. Acupuncture improves symptoms in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: A randomized, sham-controlled preliminary trial. *Complement Ther Med.* 2018;41:90-8.

## 6. Anhang

### 1. Ergebnisse Nichteinschluss

n	Kriterium
29	Subjektiver Juckreiz < 40 mm
1	< 18 Jahre alt
12	> 65 Jahre alt
11	Keine gesicherte Diagnose AD
1	Krankheitsdauer der AD < 6 Monate
8	Andere Medikation als Bedarfsbehandlung mit Analgetika, NSAR und/ oder Muskelrelaxantien in den letzten 4 Wochen
12	Weitere Dermatosen
12	Einnahme systemischer Medikation
2	Behandlung mit Akupunktur innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
2	Behandlung mit Osteopathie innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
27	Psychotherapie innerhalb der letzten drei Monate oder geplant in den nächsten 12 Monaten
7	Zusätzlich alternative und/ oder komplementärmedizinische Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen oder in den nächsten 12 Monaten geplant
1	Hyposensibilisierung innerhalb der letzten vier Wochen oder in den nächsten 12 Monaten geplant
2	Erkrankungen des Rheumatischen Formkreises
13	Adipositas mit BMI > 30kg/m <sup>2</sup>
5	Stillen
11	Sonstige psychische oder somatische Erkrankung, die eine Teilnahme an der Therapie nicht zulassen
4	Schwangerschaft
4	Medikamenten-, Drogen-, und/ oder Alkoholabusus
5	Nicht ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache
2	Teilnahme an einer Interventionsstudie im gleichen Zeitraum der Studie oder in den letzten sechs Monaten vor Beginn der Studie
15	Nicht in Berlin wohnhaft und Anreise zur Therapie nicht möglich
16	Sonstiges (fehlendes Honorar)

Tabelle 3: Ergebnisse Nichteinschluss

Anzahl (n) Atopische Dermatitis (AD), Nicht Steroidale Antirheumatika (NSAR), Body Mass Index (BMI)

## 2. Kontroll-Gruppe nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich

	n	Zeitpunkt (Woche 12) MW ± SD	Zeitpunkt (Woche 26) MW ± SD
SCORAD (0-103) MCID 8,7	33	25,8 ± 14,7	26,5 ± 18,5
EASI (0-72) MCID 6,6	32	4,8 ± 6,1	5,7 ± 7,1
Juckreiz (VAS, 0-100 mm) MCID 13,4	37	42,2 ± 22,6	33,5 ± 24,2
Anwendung topischer Glukokortikoide	36	6,5 ± 9,4	4,8 ± 6,5
DLQI (0-30) MCID 3,3	33	6,7 ± 4,8	5,9 ± 5,7
SF-12 PCS (9,9-70,1) MCID 5	35	49,7 ± 7,2	49,9 ± 8
SF-12 MCS (5,9-72,3) MCID 5	35	49,2 ± 8,1	48 ± 8,6
Schlafstörungen (VAS, 0-100 mm) MCID 10	16	29,8 ± 27,7	37,2 ± 26
Hautzustand (VAS, 0-100 mm)	36	40,4 ± 22,6	34,7 ± 22

Tabelle 4: KG nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich

Mittelwert (MW), Sandardabweichung (SD), Severity of AD by Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Minimal Clinically Important Difference (MCID), Eczema Area and Severity Index (EASI), Visuelle Analogskala (VAS), Millimeter (mm), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Short Form 12-Health Survey Physical Component Scala (SF-12 PCS), Short Form 12-Health Survey Mental Component Scala (SF-12 MCS) Anzahl (n)

### 3. Teilnehmerinformation



Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Direktor: Prof. Dr. Stefan N. Willich  
Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000

## INFORMATION ZUR STUDIENTEILNAHME

### Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis – dreiarmlige randomisierte kontrollierte explorative Studie

#### Kurztitel: CAMATOP Studie

Version 02 – 01.08.2017



**Sehr geehrte Studieninteressentin,  
sehr geehrter Studieninteressent,**

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie. Auf den folgenden Seiten finden Sie wichtige Informationen zu Zweck, Inhalten, Ablauf und Teilnahmevoraussetzungen dieser Studie.

Bitte lesen Sie daher diese Informationen sorgfältig durch und klären anschließend alle offenen Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin.

**Allgemeine Informationen**

Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat bei Ihnen die Diagnose Atopische Dermatitis („Neurodermitis“) gestellt. Die Atopische Dermatitis ist eine häufige Erkrankung, welche die Bevölkerung in den Industrieländern bis zu 20% betrifft. Die Atopische Dermatitis kann neben den Beschwerden wie z.B. Juckreiz, hierdurch bedingte Schlafstörungen, Entzündungen und Infektionen auch mit erheblichen persönlichen und sozialen Einschränkungen verbunden sein. Vorrangiges Ziel der Therapie der Atopischen Dermatitis ist die Reduktion dieser Beschwerden. Die Patienten sollen möglichst in die Lage versetzt werden, ihren täglichen Verrichtungen wieder nachzukommen.

Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Gesellschaften erhalten Patienten je nach Ausprägungsgrad der Erkrankung neben der Vermeidung von auslösenden Faktoren eine symptomatische Therapie mit Medikamenten, wie z.B. Pflegecremes und -salben, kortisonhaltige Salben oder Salben mit Calcineurin-Inhibitoren und Immuntherapeutika wie z.B. Ciclosporin A. Zusätzlich können Medikamente zur Verminderung von Juckreiz, Entzündungen und Infektionen gegeben werden. Therapieverfahren ohne Medikamente beinhalten die Bearbeitung des Blutplasmas bzw. von weißen Blutkörperchen außerhalb des Körpers mit Immunbindern oder mit UV-A-Licht (Extracorporale Photopherese), eine Lichttherapie, Diätempfehlungen, Neurodermitis-schulung, Hausstaubmilbenreduktion und psychotherapeutische Behandlungen.

Eine vollständige Beschwerdelinderung oder gar -beseitigung ist mit Medikamenten der konventionellen Medizin (sogenannte „Schulmedizin“) nicht immer möglich. Des Weiteren haben viele konventionelle Medikamente Nebenwirkungen. Viele Patienten nehmen daher zusätzliche Therapieverfahren aus dem Bereich der Alternativ- und Komplementärmedizin in Anspruch.

In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Osteopathie und Akupunktur bei Patienten mit Atopischer Dermatitis untersucht. Die Studie wird vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Durchführung ist von der zuständigen Ethikkommission der Charité genehmigt worden. Sie wird nach den vorgeschriebenen Bestimmungen (u.a. Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Das Datenschutzgesetz des Landes Berlin und das Bundesdatenschutzgesetz werden eingehalten. Die Studie wird gefördert durch die Deutsche Neurodermitis Stiftung.

**Freiwilligkeit der Teilnahme**

Die Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig und kann nur mit dem ausdrücklichen (mündlichen und schriftlichen) Einverständnis der Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfolgen. Sie können die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen oder Ihr Einverständnis widerrufen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

**Zweck der Studie**

Zweck der CAMATOP Studie ist es, die Wirkungen von Osteopathie beziehungsweise Akupunktur jeweils im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne spezielle Behandlung zu untersuchen.

**Therapieformen in der CAMATOP Studie**

In dieser Studie werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Patienten erhalten entweder Osteopathie, Akupunktur oder zunächst keine studienspezifische Behandlung (Kontrollgruppe), danach aber eine der beiden Verfahren auf Wunsch. Im Folgenden werden die drei Gruppen beschrieben:

**Osteopathie**

Die Osteopathie benutzt manuelle („mit den Händen“) Diagnostik- und Therapieverfahren und kann sowohl bei pathophysiologisch und organisch nachvollziehbaren Erkrankungen als auch bei sogenannten funktionellen Störungen des Körpers hilfreich sein. Organische Veränderungen wie beispielsweise Narben oder seit Jahren bestehende Hautveränderungen können mit dieser Methode nicht beseitigt werden, jedoch kann die Osteopathie zu einer Linderung von körperlichen Beschwerden beitragen. Die Osteopathie ist in Deutschland weit verbreitet, obwohl die Wirksamkeit häufig nicht oder nur unzureichend belegt ist. Osteopathische Behandlungen werden auch bei Hauterkrankungen in der Praxis durchgeführt. In Deutschland übernehmen zur Zeit viele gesetzliche

Postadresse: Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Besucheradresse: Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Tel.: (030) 450 529 002  
Im Zentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

2



Krankenkassen anteilmäßig osteopathische Behandlungskosten. Die Osteopathie wird nun auch zunehmend häufig wissenschaftlich untersucht. Es gibt erste wenige wissenschaftliche Hinweise, dass Symptome der Atopischen Dermatitis durch Osteopathie gelindert werden können.

Als Patientin oder als Patient stehen Sie in Ihrer Ganzheitlichkeit und Individualität im Mittelpunkt der osteopathischen Untersuchung und Behandlung. Daher werden Patientinnen und Patienten ganzkörperlich untersucht und sind zur körperlichen Untersuchung und Behandlung bis auf die Unterwäsche entkleidet.

Die körperliche Untersuchung stützt sich auf das Erasten von sogenannten funktionellen Störungen wie beispielsweise Muskelverspannungen. Zusätzlich können einfache Hilfsmittel wie Stethoskop und Reflexhammer hinzugezogen werden. Die Osteopathie-Behandlung selbst erfolgt mit den Händen ohne zusätzliche Instrumente. Funktionsstörungen, welche zu Beschwerden wie Juckreiz und Hautreizungen beitragen können, werden auf Basis osteopathischer Erklärungsmodelle behandelt. Im Rahmen einer osteopathischen Behandlung werden Behandlungsreize gesetzt, zu deren Umsetzung der Körper Zeit benötigt. Daher wird eine osteopathische Behandlung in größeren zeitlichen Abständen, etwa alle 2 Wochen, durchgeführt.

Die individuell angepasste osteopathische Therapie folgt einem strukturierten Behandlungskonzept, welches jeweils mit Ihnen vorab besprochen wird. Eine osteopathische Behandlung erfolgt konzentriert und Gespräche werden auf das notwendige Maß reduziert. Falls eine Behandlung beginnt unangenehm oder gar schmerzhaft zu werden, teilen Sie dies bitte unmittelbar mit. Individuell vereinbart wird z.B., ob eine drückende oder ziehende Empfindung während der Behandlung toleriert werden soll oder nicht. Darüber hinaus können Sie zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mitteilen, ob eine bestimmte Technik nicht gewünscht ist oder eine Behandlung beendet werden soll. Sogenannte Manipulationstechniken an der Halswirbelsäule werden im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Die Behandlung mit Osteopathie wird von speziell qualifizierten und erfahrenen Behandlerinnen und Behandlern durchgeführt.

#### **Akupunktur**

Die Akupunktur, als wichtiger Bestandteil der chinesischen Medizin, wird in China seit über 2000 Jahren angewandt. Hierbei werden vom behandelnden Therapeuten dünne Nadeln an bestimmten Punkten in die Haut gestochen mit dem Ziel Krankheitssymptome zu reduzieren

bzw. zu eliminieren. In Industrieländern kommt sie insbesondere zur Schmerzbehandlung, bei Erkrankungen des Bewegungsapparates, aber auch z.B. bei der Therapie von Heuschnupfen zum Einsatz. In den letzten Jahren haben wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt, dass die Akupunktur unter anderem bei Schmerzkrankungen und Allergien wirksam ist. Allerdings sind die Wirkmechanismen bisher nicht eindeutig geklärt. Mehrere kleinere Studien zeigen, dass sich mit Akupunktur der Juckreiz bei Patienten mit Atopischer Dermatitis reduzieren lässt. Das wollen wir nun in einer größeren Studie überprüfen.

Im Rahmen dieser Studie werden die Akupunkturbehandlungen semistandardisiert nach den Regeln und Prinzipien der chinesischen Medizin durchgeführt. Es werden zum einen Akupunkturpunkte verwendet, die einer Expertenbefragung zufolge, bei der Behandlung der Atopischen Dermatitis besonders wirksam sind; zum anderen Akupunkturpunkte, die individuell auf Sie und die aktuell vorliegende Beschwerdekongstellatation abgestimmt werden. Jede der Behandlungen beinhaltet eine kurze Anamnese sowie eine Untersuchung nach Kriterien der chinesischen Medizin mit Zungen- und Pulsdiagnose. Je nach gewählten Akupunkturpunkten kann die Behandlung in Rücken-, Bauch- oder Seitenlage mit der jeweils individuell notwendigen Polsterung erfolgen. Die Verweildauer der Nadeln beträgt etwa 20-25 Minuten, wobei einzelne Nadeln bei auftretenden Beschwerden vorzeitig entfernt werden können.

Bei liegender Nadel tritt häufig eine als „de qi“ (Gefühl des Qi) bezeichnete Empfindung auf, die individuell unterschiedlich, als ziehend, kribbelnd, oder zum Teil auch als leicht schmerzhaft beschrieben wird. Dies ist ein Hinweis für eine richtige Position der Nadel. Inwiefern dieses Gefühl toleriert werden kann, wird individuell mit Ihnen besprochen. Da als erste Reaktion auf die Behandlung eine allgemeine Änderung des Befindens z.B. Müdigkeit eintreten kann, sollten in den ersten Stunden nach der Behandlung große Anstrengungen vermieden werden.

#### **Kontrollgruppe (Warteliste)**

Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Gruppe erhalten für 3 Monate nach Studieneinschluss vorerst keine Studientherapie. Sollten Sie der sogenannten Kontrollgruppe zugeordnet werden, so führen Sie Ihre bisherige Behandlung weiterhin durch und können 3 Monate nach Studieneinschluss wählen, ob Sie ebenfalls 5 osteopathische Behandlungen oder 8 Akupunkturbehandlungen kostenlos erhalten möchten

#### **Wie läuft die CAMATOP Studie ab?**

In der CAMATOP Studie werden insgesamt 120 Teilnehmerinnen und Teilnehmer aufgenommen und auf drei Gruppen aufgeteilt. Die Zuteilung in die drei Gruppen (Osteopathie, Akupunktur, Warteliste mit Fortsetzung der bisherigen Behandlung) erfolgt streng zufällig. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie zu einer der drei Gruppen zugeordnet zu werden beträgt für Sie jeweils ein Drittel (33,3%). Eine Gruppe erhält Osteopathie, eine andere Akupunktur und die dritte Gruppe (sogenannte Kontrollgruppe) erhält für 3 Monate nach Studieneinschluss vorerst keine Studientherapie. Diese Kontrollgruppe ohne zusätzliche Studienintervention ist von großer Wichtigkeit, da nur auf diese Weise untersucht werden kann, ob Behandlungen mit Osteopathie oder Akupunktur zu einer Besserung der Beschwerden beitragen. Grundsätzlich gilt für alle drei Gruppen, dass die Studientherapien zusätzlich zur bisherigen Behandlung, welche mit wenigen Ausnahmen beibehalten werden kann, erfolgt.

Bei Interesse an einer Studienteilnahme unterschreiben Sie nach dem Lesen dieser Patienteninformation und gründlicher Aufklärung eine Einwilligungserklärung.

Im Rahmen einer Erstbefragung und kurzen körperlichen Untersuchung werden die Teilnahmevoraussetzungen geprüft, die Krankengeschichte (Anamnese) erhoben und von Ihnen ein Fragebogen ausgefüllt. Anschließend werden Sie zufällig einer der drei Gruppen zugeteilt und sofort über das Zuteilungsergebnis informiert.

Um eine möglichst objektive Beurteilung der Ausprägung der Atopischen Dermatitis vornehmen zu können, wird eine zusätzliche, speziell geschulte Person den Schweregrad der Atopischen Dermatitis bei Ihnen untersuchen. Diese Person darf durch das sonstige Studienpersonal und durch Sie zu keiner Zeit darüber informiert werden, in welche Gruppe Sie eingeteilt wurden.

Werden Sie der Osteopathie-Gruppe zugeteilt, erhalten Sie entsprechend der üblichen Praxis 5 Osteopathiebehandlungen á ca. 45 Minuten im Abstand von etwa 2 Wochen. Werden Sie der Akupunkturgruppe zugeteilt, erhalten Sie entsprechend der üblichen Praxis 8 Akupunkturbehandlungen á ca. 30 Minuten im Abstand von etwa 1 Woche.

Wir bitten Sie, die Termine möglichst einzuhalten beziehungsweise bei Verhinderung uns spätestens am Vortag (Tel. 030/450529234) zu informieren.

Die Therapie wird in den Räumen der Hochschulambulanz für Naturheilkunde, Standort

Mitte des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, ggf. können auch andere Räume in der Charité oder in anderen Zentren hinzukommen.

Werden Sie der Kontrollgruppe zugeteilt, behalten Sie vorerst ihre bisherige Behandlung bei und können nach 3 Monaten ebenfalls kostenfrei 5 osteopathische Behandlungen oder 8 Akupunkturbehandlungen erhalten.

#### **Fragebögen**

Sie erhalten jeweils bei der Erstuntersuchung, nach 6, 12 und 26 Wochen Fragebögen, die unter anderem Fragen zur Ausprägung und Schweregrad der Hauterscheinungen der Atopischen Dermatitis, dem Juckreiz, der Anwendung von kortisonhaltigen Salben/Cremes, zum Allgemeinbefinden sowie zu gesundheitlichen Kosten beinhalten.

Den ersten Fragebogen füllen Sie vor Ort bei der Studienaufnahme aus. Die drei weiteren Fragebögen erhalten Sie postalisch und senden sie bitte ausgefüllt in dem dafür vorgesehenen vorfrankierten Umschlag an das Studiensekretariat zurück.

Zusätzlich ist es möglich, dass wir Sie fragen, ob Sie an einem oder zwei Interviews zum persönlichen Erleben der Osteopathie oder Akupunktur interessiert sind.

#### **Tagebuch**

In einem kurzen Tagebuch bitten wir Sie zusätzlich für jede Woche innerhalb der ersten 12 Wochen innerhalb der CAMATOP Studie Ihre Symptome der Atopischen Dermatitis hinsichtlich Hautzustand, Juckreiz und Schlafstörungen sowie die Verwendung von Medikamenten und Salben/Cremes gegen die Atopische Dermatitis zu dokumentieren.

#### **Zusätzliche Beurteilung der Schwere der Atopischen Dermatitis**

Um eine möglichst objektive Beurteilung der Ausprägung der Atopischen Dermatitis im Studienverlauf vornehmen zu können, wird eine zusätzliche speziell geschulte Person den Schweregrad der Hautveränderungen und der Atopischen Dermatitis bei der Erstuntersuchung, nach 6, 12 und 26 Wochen untersuchen. Diese Person darf durch das sonstige Studienpersonal und durch Sie zu keiner Zeit darüber informiert werden, in welche Gruppe Sie eingeteilt wurden.

#### **Begleittherapie**

Während der Studie können Sie (unabhängig von der Gruppenzuteilung) zusätzlich kortisonhaltige Salben/Cremes und Pflegecremes in



der Art benutzen, wie diese zu Studienbeginn von Ihnen verwendet wurden.

Nicht erlaubt ist der Einsatz von anderen Arzneimitteln für die Atopische Dermatitis, insbesondere Immunmodulatoren bzw. Calcineurin-Hemmer. Bitte dokumentieren Sie die Art der Begleittherapie in dem Tagebuch.

#### **Teilnahmevoraussetzungen**

Zur Studienteilnahme geeignet sind Interessentinnen und Interessenten, wenn Sie unter anderem

- an einer Atopischen Dermatitis („Neurodermitis“) erkrankt sind.
- 18 bis 65 Jahre alt sind.
- einverstanden sind, sich per Zufallsprinzip einer der drei Gruppen zuordnen zu lassen.
- zu einem Aufnahmegespräch in die Charité kommen.
- bereit sind, zu den verabredeten Therapien etwa im Abstand von 1 bis 2 Wochen je nach Therapieart zu kommen.
- sich bereit erklären, die Fragebögen und das Tagebuch regelmäßig und gewissenhaft auszufüllen.
- bereit sind, während der nächsten 3 Monate keine systemischen (also in Tabletten oder Spritzenform gegebenen) Kortisonpräparate, Immuntherapeutika oder Calcineurin-Hemmer einzunehmen.
- bereit sind, während der Studiendauer keine Physiotherapie oder Krankengymnastik, keine Hyposensibilisierung und auch keine alternative und/oder komplementärmedizinische Therapie wegen der Neurodermitis zu beginnen.
- nicht schwanger sind oder stillen.
- keine schwerwiegenden Erkrankungen wie Krebserkrankungen haben.

#### **Beitrag der Teilnehmer**

Ihr Aufwand für die Studie ist abgesehen von der eigentlichen Therapie gering.

- Zu Beginn wird Ihre Krankengeschichte erhoben und eine kurze Untersuchung vorgenommen. Das wird ca. 60 Minuten in Anspruch nehmen
- Die fünf Osteopathiebehandlungen dauern je etwa 45 Minuten, die acht Akupunkturbehandlungen dauern je etwa 30 Minuten. Pro Behandlungssitzung ist mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von etwa 15 Minuten für organisatorische Belange (Gehen zum Behandlungsraum, weitere Terminabgesprächen etc.) zu rechnen. Die Behandlungen werden in den Räumen des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie und der Hochschulambulanz für Naturheilkunde Standort Mitte stattfinden. Die Behandlungstermine werden individuell mit Ihnen abgestimmt.

- Das Ausfüllen der Fragebögen wird jeweils ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen, das Ausfüllen des Tagebuchs ca. 2-3 Minuten pro Tag über 12 Wochen.
- Kosten für die Anreise könne leider nicht von uns unternommen werden, ebenso können wir keine Versicherung für Ihre An- und Abfahrt zur Behandlung übernehmen

#### **Worauf Sie noch achten müssen**

Für die Zeit der Teilnahme an dieser Studie dürfen Sie an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen.

Bitte informieren Sie uns sofort über eine neu eingetretene Schwangerschaft.

#### **Nutzen einer Teilnahme**

Neben einer medizinischen Beratung und Untersuchung erhalten Sie entweder eine fünfmalige kostenlose osteopathische Behandlung oder eine achtmalige kostenlose Akupunkturbehandlung von welcher Sie bei deren Wirksamkeit profitieren können.

Mit Ihrer Teilnahme tragen Sie zudem dazu bei, dass bessere Aussagen über den Nutzen von Osteopathie und Akupunktur bei Patienten mit Atopischer Dermatitis gemacht werden können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, Patientinnen und Patienten mit Atopischer Dermatitis besser als bisher behandeln zu können.

#### **Risiken**

##### Osteopathie

Auch wenn Osteopathie als sanftere Behandlungsmethoden bezeichnet wird, kann es - wie bei jeder medizinischen Behandlung - neben einer positiven Wirkung auch zu unerwünschten Wirkungen kommen. Als Anzeichen einer als normal eingeschätzten Reaktion des Körpers auf einen Behandlungsreiz treten meist vorübergehende Änderungen der Befindlichkeit auf, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, ein leichter Schwindel, Muskelkater, Stimmungsänderungen, Ohrgeräusche oder eine Anregung der Darmtätigkeit. An Stellen der Hautberührung kann es zu einer kurzzeitigen Rötung oder bei empfindlichen Personen zur Bildung von kleinen blauen Flecken kommen. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden bisher nicht umfangreich berichtet. Möglichen ersthaften Nebenwirkungen beispielsweise mit Verletzungen von Körperstrukturen wie der Muskulatur, Sehnen, Knochenstruktur, Bandscheiben und inneren Organen wird durch sanftes Arbeiten vorgebeugt. Manipulationsbehandlungen an der Halswirbelsäule werden im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt, sondern durch sanftere Techniken ersetzt. Die Behandlung mit Osteopathie wird ausschließlich von speziell qualifizierten und erfahrenen Behandlern durchgeführt.

Wichtig ist es, nach einer osteopathischen Behandlung ausreichend zu trinken und bei Bedarf am Behandlungstag abends auch einmal früher ins Bett zu gehen. Sollte es zu einer für Sie beunruhigenden Wirkung kommen, so zögern sie nicht, sich umgehend ärztlich vorzustellen und informieren Sie uns bitte ebenfalls über eine solche Reaktion.

#### Akupunktur

Die Akupunktur ist eine relativ risikoarme Therapiemethode. Trotzdem ist es wichtig, möglicherweise auftretende Begleitsymptome und Nebenwirkungen zu kennen und einschätzen zu können. Das Einstechen und auch das Entfernen der Nadeln kann schmerzhaft sein. Zusätzlich kann es zu einer ziehenden, z.T. auch als schmerzhaft beschriebenen Empfindung bei liegender Nadel kommen. Dies wird als „de qi“ (Gefühl des Qi) bezeichnet und ist eher als Hinweis für eine richtige Lage der Nadel zu werten. Inwiefern dieses Gefühl toleriert werden kann, wird individuell besprochen. In Einzelfällen können kleine Hautgefäße verletzt werden, sodass Hämatome („blauer Fleck“) entstehen können. Sehr selten kann es zu lokalen Entzündungsreaktionen („Spritzenabszess“) kommen. Ein Infektionsrisiko ist nahezu ausgeschlossen, da ausschließlich sterile Einmalnadeln zur Anwendung kommen. Andere, seltene Nebenwirkungen der Akupunktur, die gelegentlich beschrieben wurden, sind vorübergehende Kreislaufsymptome oder Verschlechterungen allgemeinen Befindens, wie Schwindel, Schwitzen und Übelkeit. Ernsthaftige Komplikationen (Organverletzungen wie Lungenkollaps) sind extrem selten und treten nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand seltener als bei einer von 1.000.000 Behandlungen auf.

Da es in den ersten Stunden nach der Akupunktur zu Veränderungen des Befindens wie größerer Müdigkeit kommen kann, sollten wichtige Termine nicht in unmittelbarem Anschluss geplant werden. Sollte es zu einer für Sie beunruhigenden Wirkung während oder nach der Behandlung kommen, so melden Sie diese bitte sofort der Studienärztin/dem Studienarzt. Auch außerhalb der Behandlungszeit zögern Sie nicht, sich ärztlich vorzustellen und uns bitte ebenfalls über diese Reaktion in Kenntnis zu setzen.

#### **Abbruch der Studienteilnahme**

Die Studienteilnahme kann grundsätzlich ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Sollte der Projektleiter der Ansicht sein, dass die Weiterführung der Therapie für eine Teilnehmerin oder einen Teilnehmer unzumutbar ist, kann die Teilnahme an der Therapie nach Absprache mit Ihnen beendet werden. Auch für eine neu eingetretene Schwangerschaft gilt,

dass eine Fortsetzung der Studie individuell besprochen wird.

#### **Wer ist verantwortlich für die Studie?**

Leiter der Studie ist Herr Prof. Dr. med. Benno Brinkhaus, Studienkoordinatorin ist Frau Dr. med. Gabriele Rotter vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

#### **Information zum Datenschutz**

Die im Rahmen dieser Studie von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen personenbezogenen Daten (Vorname, Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer und eMail-Adresse), die medizinischen Daten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Studie erfolgten Behandlungen werden wie folgt verarbeitet:

Ihre persönlichen Daten werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Sie erhalten eine Kopie der Einwilligungserklärung. Zum Zweck ggf. erforderlicher telefonischer Rückfragen bzw. Verschicken der Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (nach 8, 12 und 28 Wochen) wird das Original der Einwilligungserklärung im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin verschlossen verwahrt. Das o.g. Institut wird die personenbezogenen Angaben nicht an Dritte weitergeben.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen medizinischen Daten und die Ergebnisse dieser Studie werden im o.g. Institut verschlüsselt [pseudonymisiert, d.h. mit einem Patientencode ohne Initialen oder Geburtsdatum] und nur in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten den personenbezogenen Daten der Teilnehmer zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für gesonderte, von dem Studienleiter benannte Personen zugänglich. Die personenbezogenen Daten werden am 31.12.2020 bzw. 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet.

Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. Aus den veröffentlichten Studienergebnissen lassen sich keinerlei Rückschlüsse auf die teilnehmende Person ableiten.

Es kann jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprochen werden.

Für alle von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen Patientendaten besteht das Recht auf Auskunft. Dies bedeutet, dass Sie zu jeder Zeit Anspruch auf Auskunft über die, im Rahmen der Studie zu Ihrer Person gespeicherten Daten, sowie auf Berichtigung fehlerhafter Daten haben.

**Studienzentrum**

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Luisenstr. 57, 10117 Berlin

Fragen können gerne an uns gerichtet werden:

Tel: 030-450529282

Fax: 030-450529918

E-Mail: [camatop@charite.de](mailto:camatop@charite.de)

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Im Namen des gesamten CAMATOP Stu-  
dienteams

Prof. Dr. B. Brinkhaus Dr. G. Rotter



## 4. Einwilligungserklärung



Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

### Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis – dreiarmlige randomisierte kontrollierte explorative Studie

Projektleiter: Prof. Dr. Benno Brinkhaus

Version 03 – 22.08.2017

Sehr geehrte Studieninteressentin,  
sehr geehrter Studieninteressent,

im Folgenden möchten wir Sie über Einzelheiten des von uns geplanten Forschungsvorhabens informieren:

Die Studie wird von dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Brinkhaus durchgeführt. Die Projektkoordination übernimmt Frau Dr. G. Rotter. Gefördert wird die Studie durch die Deutsche Neurodermitis Stiftung. Zweck dieser Studie ist es, die Wirkungen von Osteopathie beziehungsweise Akupunktur jeweils im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne spezielle Behandlung zu untersuchen.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten wie Vorname, Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummern und ggf. der eMail-Adresse, die medizinischen Daten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Studie erfolgten Behandlungen werden ausschließlich in diesem Projekt verwendet und wie folgt verarbeitet:

Ihre persönlichen Daten werden auf der schriftlichen Einwilligungserklärung vermerkt. Sie erhalten eine Kopie der Einwilligungserklärung.

Zum Zweck ggf. erforderlicher telefonischer Rückfragen bzw. Verschicken der Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (nach 6, 12 und 26 Wochen) wird das Original der Einwilligungserklärung im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin verschlossen verwahrt und Ihre persönlichen Daten in einer Datenbank gespeichert. Die Datenbank wird auf einem gesonderten Laufwerk im Netzwerk des o.g. Instituts gespeichert, auf welches nur einzelne, vom Projektleiter benannte, Personen Zugriff haben. Diese Datenbank ist auch Passwort geschützt und somit haben nur Mitarbeiter des o.g. Instituts, die an der Studie mitarbeiten und vom Projektleiter benannt wurden, Zugriff auf Ihre Daten.

Das o.g. Institut wird keine Daten an Dritte weitergeben oder zu anderen Zwecken als angegeben verwenden.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen medizinischen Daten und die Ergebnisse dieser Studie werden im o.g. Institut verschlüsselt [pseudonymisiert, d.h. mit einem Patientencode ohne Initialen oder Geburtsdatum] und nur in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten den personenbezogenen Daten der Teilnehmer zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für vom dem Projektleiter benannte Personen zugänglich.

Die personenbezogenen Daten werden am 31.12.2020 bzw. 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet.

Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. Aus den veröffentlichten Studienergebnissen lassen sich keinerlei Rückschlüsse auf die teilnehmende Person ableiten.

Es kann jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprochen werden.

Für alle von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen Patientendaten besteht das Recht auf Auskunft. Dies bedeutet, dass Sie zu jeder Zeit Anspruch auf Auskunft über die, im Rahmen der Studie zu Ihrer Person gespeicherten Daten, sowie auf Berichtigung fehlerhaften Daten haben.

## SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

Anschrift (Straße, Haus-Nr., PLZ, Wohnort): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_ Telefonnummer (mobil): \_\_\_\_\_

eMail-Adresse: \_\_\_\_\_

dass ich durch den/die Studienarzt/-ärztin (Name, Vorname): \_\_\_\_\_

mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Teilnahme an oben genannter Studie aufgeklärt wurde und alle meine Fragen ausreichend beantwortet wurden. Ich habe die Informationen zu dem o.g. Forschungsprojekt erhalten, gelesen und verstanden und eine Ausfertigung der Information zur Studienteilnahme und diese Einwilligungserklärung erhalten. Ein Exemplar der Einwilligungserklärung erhält das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Ich bin mit der vorgesehenen Verarbeitung meiner Daten einverstanden. Ich willige ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen, und die dafür vorgesehenen Fragebögen und Tagebücher auszufüllen.

**Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung:**

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die im Rahmen der oben genannten Studie erhobenen persönlichen Daten meiner Person, unter Beachtung des Berliner Datenschutzgesetzes (BlnDSG), vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin erhoben, verarbeitet und genutzt werden. Auch wurde ich aufgeklärt darüber, dass meine persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer und eMail-Adresse), die auf dieser Einwilligungserklärung verzeichnet sind, am 31.12.2020 bzw. spätestens jedoch 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene und andere Daten bzw. Angaben erhoben, gespeichert und pseudonymisiert verarbeitet werden dürfen, wie oben beschrieben. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Ich bin damit einverstanden, dass mir das o.g. Institut Studienunterlagen direkt zusendet bzw. mich bei eventuellen Nachfragen schriftlich oder telefonisch kontaktiert.

Ich bin zudem darauf hingewiesen worden, dass die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung meiner Daten auf freiwilliger Basis erfolgt. Ferner, dass ich mein Einverständnis ohne für mich nachteilige Folgen verweigern bzw. jederzeit mit Wirkung für die Zukunft ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Meine Widerrufserklärung werde ich richten an:

CAMATOP-Studie  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
z.Hd. Frau Margit Cree  
Luisenstr. 57  
10117 Berlin  
eMail-Adresse: [camatop@charite.de](mailto:camatop@charite.de)

Im Fall des Widerrufs werden mit dem Zugang meiner Widerrufserklärung meine Daten, die am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie erhoben und gespeichert wurden, gelöscht.

\_\_\_\_\_  
Datum, Ort

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienteilnehmers/  
der Studienteilnehmerin

Hiermit erkläre ich, dass ich die Studienteilnehmerin / den Studienteilnehmer am: \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt und je eine Ausfertigung der Information zur Studienteilnahme und Einwilligungserklärung übergeben sowie alle Fragen beantwortet habe. Die Studienteilnehmerin / der Studienteilnehmer hat ohne Zwang ihre /eine Einwilligung in die Studienteilnahme erklärt.

\_\_\_\_\_  
Datum, Ort

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienarztes/  
der Studienärztin



## 5. Semistandard Osteopathische Diagnostik (Sektion A) und Therapie (Sektion B) der CAMATOP Studie

### A. Befund vor erster Behandlung

Durchgeführt am:   .   .     durch: \_\_\_\_\_

#### PARIETAL

HWS			BWS			Diaphragm.		
ROM	SD	SD	ROM	SD	SD	ROM	SD	SD
<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> C4 <input type="checkbox"/> C5 <input type="checkbox"/> C6 <input type="checkbox"/> C7 <input type="checkbox"/> OTA	<input type="checkbox"/> M. trapezius <input type="checkbox"/> M. scalenus anterior <input type="checkbox"/> M. scalenus medius <input type="checkbox"/> M. scalenus posterior <input type="checkbox"/> M. sternocleidomastoideus autochthone Msk. <input type="checkbox"/> M. temporalis <input type="checkbox"/> M. masseter <input type="checkbox"/> weitere _____	<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T5 <input type="checkbox"/> T6 <input type="checkbox"/> T7 <input type="checkbox"/> T8 <input type="checkbox"/> T9 <input type="checkbox"/> T10 <input type="checkbox"/> T11 <input type="checkbox"/> T12	<input type="checkbox"/> bilateral <input type="checkbox"/> unilateral re <input type="checkbox"/> unilateral li	<input type="checkbox"/> Rot.		
<input type="checkbox"/> Lat.flex.			<input type="checkbox"/> Rot.			<input type="checkbox"/> Lat.flex.		

Rippen		LWS		Becken		Hüfte		
SD re	SD li	ROM	SD	SD	ROM re	ROM li	SD	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12	<input type="checkbox"/> E/F  <input type="checkbox"/> Rot.  <input type="checkbox"/> Lat.flex.	<input type="checkbox"/> L1 <input type="checkbox"/> L2 <input type="checkbox"/> L3 <input type="checkbox"/> L4 <input type="checkbox"/> L5	<input type="checkbox"/> Os ilium <input type="checkbox"/> Os sacrum	<input type="checkbox"/> E/F  <input type="checkbox"/> ABD/ADD  <input type="checkbox"/> AR/IR	<input type="checkbox"/> E/F  <input type="checkbox"/> ABD/ADD  <input type="checkbox"/> AR/IR	<input type="checkbox"/> M. iliopsoas <input type="checkbox"/> M. iliacus <input type="checkbox"/> M. add longus <input type="checkbox"/> M. add brevis <input type="checkbox"/> M. gracilis <input type="checkbox"/> M. add magnus <input type="checkbox"/> M. pectineus <input type="checkbox"/> M. gluteus <input type="checkbox"/> M. piriformis <input type="checkbox"/> weitere	

#### Schulter

ROM re	ROM li	re	li	SD re	SD li
<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> painfull arc <input type="checkbox"/> Hawkins <input type="checkbox"/> Test f. lange Bicepssehne <input type="checkbox"/> Test f. Supraspinatus <input type="checkbox"/> Test f. Infraspinatus <input type="checkbox"/> Test f. Subscapularis <input type="checkbox"/> Adson <input type="checkbox"/> Wright <input type="checkbox"/> weitere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Clavicula <input type="checkbox"/> Scapula <input type="checkbox"/> Caput humeri <input type="checkbox"/> M. supraspinatus <input type="checkbox"/> M. infraspinatus <input type="checkbox"/> M. teres minor <input type="checkbox"/> M. subscapularis <input type="checkbox"/> M. teres major <input type="checkbox"/> weitere
<input type="checkbox"/> ABD/ADD	<input type="checkbox"/> ABD/ADD				
<input type="checkbox"/> AR/IR	<input type="checkbox"/> AR/IR				

#### OEX

SD re	SD li	SD re	SD li
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Humerus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Membrana interossea
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Radius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ossa carpi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ulna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Weitere

**Kniegelenk**

ROM re	ROM li	re	li	SD re	SD li
<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/> E/F	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Steinmann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> prox. tibiofibular
<input type="checkbox"/> AR/IR	<input type="checkbox"/> AR/IR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Lachmann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mem. interossea
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> vordere Schublade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> dist. tibiofibular
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> hintere Schublade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OSG
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tanzende Patella	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> USG
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> MCL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ossa tarsi
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> LCL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> weitere
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> weitere		

**VICERALE**

	Hyper tension	Hypo tension	Ptose	Konges tion		Hyper tension	Hypo tension	Ptose	Konges tion
Lunge re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon asc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lunge li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon trans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mediast sup	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon desc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf ant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sigmoid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf med	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rectum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf post	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gallenblase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 1/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Milz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 2/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Omentum minus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 3/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Omentum majus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pylorus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radix mesent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duodenum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Faszie v. Toldt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jejunum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niere re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ileum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niere li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ICK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Blase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caecum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bebo re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Bebo li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					Uterus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Craniosacral**
**TMG**

SD	SD	SD	SD re	SD li
<input type="checkbox"/> Asymmetrie	<input type="checkbox"/> Mandibula	<input type="checkbox"/> Vomer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M. masseter
<input type="checkbox"/> Os frontale	<input type="checkbox"/> Maxilla	<input type="checkbox"/> SSB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M. temporalis
<input type="checkbox"/> Sinus frontalis	<input type="checkbox"/> Sinus maxillaris	<input type="checkbox"/> Fbx cerebri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M. pterygoideus lateralis
<input type="checkbox"/> Os parietale	<input type="checkbox"/> Os zygomaticum	<input type="checkbox"/> Tentorium cerebelli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M. pterygoideus medialis
<input type="checkbox"/> Os temporale	<input type="checkbox"/> Os nasale	<input type="checkbox"/> Dura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> TMG
<input type="checkbox"/> Os occipitale	<input type="checkbox"/> Os lacrimale	<input type="checkbox"/> Weitere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Os temporale
<input type="checkbox"/> Os sphenoidale	<input type="checkbox"/> Os palatinum		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mandibula
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> weitere

## B. Behandlungen

### 1. Osteopathie

Durchgeführt am:   .   .

durch: \_\_\_\_\_

#### VISCERALE

	Mobi	Pump	Seg	Lift	Synch.		Mobi	Pump	Seg	Lift	Synch.
Lunge re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon asc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lunge li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon trans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mediast sup	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colon desc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf ant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sigmoid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf med	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rektum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Med inf post	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gallenblase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 1/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Milz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 2/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oment minus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagus 3/3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oment majus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pylorus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radix mesent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duodenum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fazie v. Toldt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jejunum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niere re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ileum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niere li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ICK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Blase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caecum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bebo re	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						Bebo li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						Uterus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### CRANIOSACRAL

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Os frontale      | <input type="checkbox"/> Os palatinum        |
| <input type="checkbox"/> Sinus frontalis  | <input type="checkbox"/> Vomer               |
| <input type="checkbox"/> Os parietale     | <input type="checkbox"/> SSB                 |
| <input type="checkbox"/> Os temporale     | <input type="checkbox"/> Falx cerebri        |
| <input type="checkbox"/> Os occipitale    | <input type="checkbox"/> Tentorium cerebelli |
| <input type="checkbox"/> Os sphenoidale   | <input type="checkbox"/> 4. Ventrikel        |
| <input type="checkbox"/> Mandibula        | <input type="checkbox"/> Sinus venosus       |
| <input type="checkbox"/> Maxilla          | <input type="checkbox"/> Dura                |
| <input type="checkbox"/> Sinus maxillaris | <input type="checkbox"/> TMG                 |
| <input type="checkbox"/> Os zygomaticum   | <input type="checkbox"/> Os sacrum           |
| <input type="checkbox"/> Os nasale        | <input type="checkbox"/> Weitere: _____      |
| <input type="checkbox"/> Os lacrimale     |  |

**PARIETAL**

---

	HVLA	GOT	MET	Myo faszial	BLT	Jones	weitere
HWS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BWS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LWS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rippen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clavicula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diaphragma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schulter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ISG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ilium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os Sacrum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hüfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UEX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kniegelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OSG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
USG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fuss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

Traten leichte (d.h. den Tagesablauf des Patienten nicht beeinflussende) unerwünschte Therapiewirkungen auf?

- Nein  
 Ja, und zwar \_\_\_\_\_

Traten mäßig starke oder starke (d.h. den Tagesablauf des Patienten beeinflussende) unerwünschte Therapiewirkungen auf?

- Nein  
 Ja, und zwar \_\_\_\_\_  
 Bitte UTW/ SUE Bogen ausfüllen und im Ordner Behandlung abheften

Trat therapieunabhängig ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf?

- Nein  
 Ja, und zwar \_\_\_\_\_  
 Bitte UTW/ SUE Bogen ausfüllen, an Studienzentrale faxen und im Ordner Behandlung abheften

## 6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Moritz Ahnert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Osteopathie bei Atopischer Dermatitis - eine randomisiert kontrollierte monozentrische explorative Studie Complementary Medicine in Atopic Dermatitis (CAMATOP)“ „Osteopathy in Atopic Dermatitis - a randomised controlled monocentric exploratory trial Complementary Medicine in Atopic Dermatitis (CAMATOP)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7. Lebenslauf**

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

## 8. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Benno Brinkhaus und bei meiner Betreuerin Dr. med. Gabriele Rotter für die intensive und immer freundliche Betreuung, sowie die konstruktive Kritik innerhalb der letzten Jahre. Ich bedanke mich ebenfalls für die Wertschätzung meines Beitrages am gemeinsamen Projekt, sowie für das Vertrauen, welches in mich investiert wurde.

Weiterhin gilt allen Beteiligten des CAMATOP Projektes aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, sowie der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin mein ausdrücklicher Dank.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der deutschen Neurodermitis Stiftung für die Initiierung und Förderung des Projektes.

Danken möchte ich auch meiner Frau Enikö Ahnert, welche mir die letzten Jahre stets den Rücken freigehalten und mich emotional tatkräftig unterstützt hat.