

Osteopathie bei Frühgeborenen – Effekte auf klinische Parameter

Ein systematischer Review.

MASTER - THESIS

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Universitätslehrgang Osteopathie MSc

vorgelegt von

Gabriele Kaineder

09702988

Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin 1: Sarah Bolick MSc

Betreuerin 2: Dr. Barbara Schörner



Datum 15.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Gabriele Kaineder, geboren am 16.07.1979 in Linz erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

Danksagungen

Ohne die professionelle, kompetente Betreuung und Unterstützung von Sarah Bolick MSc, wäre die Erfassung und Verarbeitung der notwendigen Daten für diese Masterthesis nicht möglich gewesen. Ich möchte mich für ihre Betreuung herzlichst bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, Frau Dr. Barbara Schörner und meinen Studienkolleg*innen.

Deren Beistand hat immens zur Entstehung und Umsetzung dieser Masterthesis beigetragen.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Lektorin Dr. Daniela Dittrich Bakk. rer. nat. MSc.

Abstract

Gegenstand: Die Behandlung von Frühgeborenen ist herausfordernd und kostspielig. Der vorliegende Review bewertet die Wirksamkeit der osteopathischen manipulativen Behandlung (OMT) bei Frühgeborenen spezifische Parameter betreffend, sowie den Funktionsstatus und unerwünschte Ereignisse.

Methode: Eine sprachunabhängige, systematische Literaturrecherche in mehreren elektronischen Datenbanken über abgeschlossene und laufende Studien zu OMT bei Frühgeborenen wurde durchgeführt. Persönliche Kommunikation mit Expert*innen, sowie eine Sichtung von Referenzlisten diente dem Auffinden zusätzlicher Studien. Es wurden nur kontrollierte, klinische Studien zu OMT bei Frühgeborenen einbezogen. Spezifische Parameter und Funktionsstatus zählen zu den primären Endpunkten, sekundäre Endpunkte stellen unerwünschte Ereignisse dar. Mittels der modifizierten Downs und Black Checkliste (1998) wurden die Studien bewertet.

Ergebnisse: Für diesen Review wurden neun Studien ausgewertet. Drei Studien, das entspricht 33% zeigten dabei eine Signifikanz der Ergebnisse in Bezug auf OMT bei Frühgeborenen. Dies betrifft die Erhöhung der wöchentlichen Gewichtszunahme und der teilweisen Sauerstoffsättigung, die Reduktion der Herzfrequenz und eine Verkürzung der Dauer des Spitalsaufenthalts. In Bezug auf die Validität der einzelnen Studien, zeichneten sich fünf Studien, das entspricht 56% mit einem guten Ergebnis aus. Zwei Studien erreichten einen mittelmäßigen Punktestand und weitere zwei lediglich ein armes Ergebnis.

Schlussfolgerungen: Basierend auf den Resultaten der Auswertung der neun eingeschlossenen Studien deutete die Überprüfung auf klinisch relevante Wirkungen von OMT bei Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation hin. Angesichts der oftmals geringen Proband*innen-Anzahl, fehlender Langzeitmessungen und unterschiedlichen Vergleichsgruppen in der geringen Anzahl von klinisch kontrollierten Studien hinkt die Forschung in diesem Gebiet deutlich hinterher.

Schlüsselwörter: osteopathische manipulative Behandlung, Frühgeborene, systematischer Review

Abstract

Objective: Treatment of premature infants is challenging and costly. The present review evaluates the effectiveness of osteopathic manipulative treatment (OMT) in premature infants regarding specific parameters, as well as functional status and adverse events.

Methods: A language-independent, systematic literature search was carried out in several electronic databases on completed and ongoing studies on OMT in premature infants. Personal communication with experts and a review of reference lists were used to find additional studies. Only controlled clinical trials of OMT in preterm infants were included. Specific parameters and functional status are among the primary endpoints, secondary endpoints represent adverse events. The studies were assessed using the modified Downs and Black Checklist (1998).

Results: Nine studies were evaluated for this review. Three studies, which correspond to 33%, showed a significance of the results concerning OMT in premature babies. This concerns the increase of the weekly weight gain and the partial oxygen saturation, the reduction of the heart rate and the shortening of the length of hospital stay. About the validity of the individual studies, five studies, which correspond to 56%, were characterized by a good result. Two studies achieved a mediocre score and another two only achieved poor results in the evaluation.

Conclusion: Based on the results of the analysis of the nine included studies, the review suggested clinically relevant effects of OMT in premature infants in the neonatal intensive care unit. Given the often-small number of test subjects, a lack of long-term measurements and different comparison groups in the small number of clinically controlled studies, research in this area is clearly lagging.

Keywords: osteopathic manipulative treatment, premature infants, systematic review

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNGEN	II
ABSTRACT.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. EINLEITUNG	1
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN ZUR FRÜHGEBORENENTHEMATIK	4
2.1. DEFINITION.....	4
2.2. EPIDEMIOLOGIE	4
2.3. PATHOPHYSIOLOGIE	5
2.4. BEHANDLUNGSANSÄTZE FÜR FRÜHGEBORENE.....	7
2.4.1. Medizinische Maßnahmen	7
2.4.2. Andere therapeutische Maßnahmen.....	9
2.4.3. Osteopathie als adjuvante Therapie.....	11
3. METHODISCHE VORGEHENSWEISE	13
3.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	13
3.2. DATENQUELLEN UND LITERATURRECHERCHE	14
3.3. DATENSYNTHESE.....	14
3.4. STUDIENBEWERTUNG	16
4. ERGEBNISSE.....	18
4.1. AUSWAHL DER STUDIEN.....	18
4.2. BESCHREIBUNG DER STUDIEN.....	19
4.3. ANALYSE DER ZIELPARAMETER	23
4.4. METHODISCHE QUALITÄT DER STUDIEN.....	23
5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	28
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	33
LITERATURVERZEICHNIS.....	34
TABELLENVERZEICHNIS.....	52
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	54
ANHANG A.....	55

1. Einleitung

Frühgeburtlichkeit, definiert als Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche, erfuhr in den letzten 20 Jahren weltweit einen stetigen Zuwachs (Cerritelli et al., 2013b, S. 1). Frühgeburtlichkeit führt zu einer höheren lebenslangen Morbidität und zu höheren Kosten des Gesundheitssystems, bedingt durch höhere Raten neurologischer, respiratorischer, kardiovaskulärer und psychologischer Erkrankungen (Cerritelli et al., 2013b, S. 1).

Neben medikamentösen Behandlungsansätzen werden in der Neonatologie auch Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Homöopathie und Osteopathie eingesetzt. Der osteopathische Medizinberuf durchlief einen immensen Wandel von der Tradition auf Heilkunst beruhenden Methoden zur Innovation durch evidenzgestütztes kritisches Denken und Forschung seit seinem Bestehen. Die osteopathische Therapie beruht grundsätzlich auf manuell angewendeten Prinzipien, denen eine strukturierte medizinische Disziplin zugrunde liegt (Hruby et al., 2020, S. 2-3). Für die Auswahl einer individuell geeigneten, patient*innenzentrierten Therapie dienen fünf osteopathische Modelle, bei deren Entwicklung das Educational Council on Osteopathic Principles eine tragende Rolle spielte (Ward et al., 2002). Allem voran erfolgt eine ausführliche Anamnese und eine Bestimmung auf Indikationen und Kontraindikationen. Nun folgen Untersuchungen (global, regional, lokal auf somatische Dysfunktionen), Behandlungsprinzipien und -methoden (globale, segmentale oder lokale Untersuchungen), sowie Tests (global, regional, lokal) und die Untersuchung einer wechselseitigen Abhängigkeit von Struktur und Funktion. Des Weiteren werden Behandlungsprinzipien und -methoden individuell erwogen (Hruby et al., 2020, S. 6-8). In Bezug auf biopsychosoziales Verhalten kommt es zu zusätzlichen Patient*innen Gesprächen und Motivationsgesprächen, sowie der Untersuchung von Stress und sozialen Faktoren. Ebenso werden die Biotypologie und Beurteilung von Umgebungseinflüssen untersucht. Kognitiv-behaviorale Intervention,aptive Ressourcen und Bewältigungsstrategien (Coping-Strategien), sowie Reaktionen auf Stress und Schmerzen sind stetig individuell abzuschätzen. Das nozizeptive System, sowie der Status neurogene Entzündungen betreffend und Interaktionen mit dem autonomen Nervensystem werden im Detail analysiert. Die Erhebung von generalisierten Auswirkungen von Schmerzen und das MINE - System für Klassifikationen helfen in der Schmerztherapie. Spezifische Tests (Inhibition, segmental und lokal) helfen bei der Therapieauswahl. Im Vordergrund steht die Früherkennung für die Notwendigkeit von multidisziplinären Ansätzen und die Überweisung zu den jeweiligen Fachärzt*innen zur Abklärung und/oder Behandlung (Hruby et al., 2020, S. 16-17). Bei Funktionsstörungen wird die Anpassung des Bewegungsapparates durch osteopathische manipulative Behandlung (OMT) als das Ziel des Komplettsystems der osteopathischen Grundphilosophie angesehen. Abhängig von Erkrankung und Schweregrad wird eine individuelle Therapie gewählt. Der

ganzheitliche Ansatz steht hierbei im Vordergrund und beinhaltet die Behandlung von Körper, Geist und Seele. Ziel ist es einen umfassenden Ansatz für die Gesundheitsversorgung auf Basis osteopathischer Philosophie und Behandlung zu erschaffen. Die osteopathische manipulative Medizin dient als Instrument bei der Diagnose und Behandlung von Patient*innen. Die osteopathische manipulative Medizin wird im Gesundheitswesen allgemein häufiger in Anspruch genommen (Bagagiolo et al., 2016, Chila, 2011, S. 23, Stanton & Witting, 1999).

Aufgrund des non-invasivem Charakters gibt es ein wachsendes Interesse für die Anwendung von Osteopathie bei Frühgeborenen seitens der Eltern, um eine unterstützende Therapie bei chronischen Erkrankungen ihrer Kinder erhalten zu können. Somatische Funktionsstörungen stehen als zentraler Verursacher mit den damit verbundenen Erkrankungen im Vordergrund. Der Einfluss auf die Organfunktionen, die Wirksamkeit des Immunsystems, den Blutfluss sowie auf die peripheren Nerven spielen hierbei eine zentrale Rolle. Eine Neuausrichtung des Körpers und eine Anregung der Selbstheilung ist das Behandlungsziel. In der Tiefe und auch oberflächlich werden hierfür die Faszien, die sich über alle Bänder, Gefäße, Muskeln, Bindegewebe, Knochen, Organe, Nervenfasern und Knochen erstrecken, manipuliert. Faszien bestehen hauptsächlich aus Kollagen und Elastin wodurch sie Muskeln und Bändern ihre Flexibilität und Elastizität ermöglichen (Bordoni & Morabito, 2020, Tozzi, 2012).

Die osteopathische manipulative Behandlung wurde erfolgreich bei der Unterstützung der Gewichtszunahme und -erhaltung, sowie zur Behandlung von Ankyloglossie, Fütterungsstörungen, Magen-Darm-Beschwerden und Lungenentzündung bei Frühgeborenen eingesetzt (Schwerla et al., 2021).

Die kraniale Osteopathie in der Pädiatrie findet bereits seit vielen Jahren positiven Zuspruch. Dies lässt positive Aussichten für die vermehrte Anwendung in der Neonatologie erhoffen. In der Pädiatrie werden meisten somatische Dysfunktionen korrigiert, um die Gefahr für funktionelle Veränderungen der Hirnnervenströme zu reduzieren. Laut Theorien könnten Säuglingskoliken, Schädelkompressionen und rezidivierende Mittelohrentzündungen, bedingt durch reduzierte Ohrbelüftung in engem Zusammenhang stehen (Gamsa, 1994, Waddell et al., 1993). OMT behandelte Säuglinge zeigten eine signifikante Verbesserung und Reduktion der Kolik Symptome und eine deutliche Erhöhung der täglichen Schlafdauer. Ebenso konnte bei älteren Proband*innen nach einer 28-tägigen OMT-Behandlung eine eindeutige Verbesserung der Schlafapnoe-Symptome notiert werden. Laut Studien kann eine OMT-Behandlung zur Optimierung der kognitiven Fähigkeiten bei Heranwachsenden führen und die neurologischen Funktionen deutlich in ihrer Funktion verbessern (Asmundson et al., 1999, McCracken et al., 1993, Vlaeyen et al., 1995). Bis heute stehen der Allgemeinheit allerdings

sehr wenige Studien zu OMT im pädiatrischen und im Speziellen für den frühgeburtlichen Bereich zur Verfügung (Kaila-Kangas et al., 2004, Flor & Turk, 1989).

Osteopathie ist eine eher junge Behandlungsmethode. Für eine adäquate Patient*innen Versorgung im Bereich der Neonatologie ist eine systematische und wissenschaftlich fundierte Argumentationsbasis unerlässlich. Kann Osteopathie ihre Effektivität nicht nachweisen, so kann sie sich als eigenständige Disziplin nicht etablieren. Daher verfolgt vorliegende Masterarbeit das Ziel, mittels eines systematischen Reviews einen Überblick über die klinischen Effekte osteopathischer Interventionen bei Frühgeborenen zu geben. Die vorliegende Arbeit gibt zunächst Aufschluss über die theoretischen Grundlagen zur Frühgeburtlichkeit (Kapitel 2) und liefert nach einer Begriffsbestimmung, epidemiologische Daten zu Frühgeburten. Nachdem pathophysiologische Mechanismen aufgearbeitet werden, werden medizinische und therapeutischen Behandlungsansätze vorgestellt, wobei der Osteopathie besonderer Stellenwert eingeräumt wird. Kapitel 3 befasst sich mit der methodischen Vorgehensweise des systematischen Reviews. Hier werden Ein- und Ausschlusskriterien angeführt, die Datenquellen und die Literaturrecherche vorgestellt, die Datensynthese thematisiert und die Vorgangsweise für die Studienbewertung präsentiert. Kapitel 4 erläutert die Ergebnisse, untergliedert in Auswahl, Beschreibung, Analyse und Bewertung der methodischen Qualität der Studien. Kapitel 5 diskutiert die Ergebnisse und Kapitel 7 leitet Schlussfolgerungen ab.

2. Theoretische Grundlagen zur Frühgeborenenenthematik

Die Frühgeburtlichkeit, hat in den letzten 20 Jahren weltweit kontinuierlich zugenommen. 2005 war die globale Rate von Frühgeborenen bei 9,6% pro 12,6 Millionen Geburten pro Jahr. Diese Rate variiert je nach Region. In Afrika ist die höchste Frühgeborenen-Population von 11,9% und in Europa die niedrigste Rate zu beobachten (6,2%). Frühgeburtlichkeit führt zu einer höheren lebenslangen Morbidität und zu höheren Kosten des Gesundheitssystems, bedingt durch höhere Raten neurologischer, respiratorischer, kardiovaskulärer und psychologischer Erkrankungen. So ergab eine Studie aus Großbritannien, dass die Kosten für die Länge des Spitalsaufenthaltes (Length of Stay - LOS) für Frühgeborene im Vergleich zu Termingeburten um 8.700 Pfund höher waren (Cerritelli et al., 2013a).

2.1. Definition

Als Frühgeborenes bezeichnet die ICD-10 ein Kind, welches vor der 37. Schwangerschaftswoche (weniger als 259 Tage) geboren wird (WHO/DIMDI, 2019). Es wird zwischen Neugeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (999 Gramm oder weniger), Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (1000 bis 2499 Gramm), Neugeborenen mit extremer Unreife (Gestationsalter (GA) von weniger als 28 vollendeten Wochen – weniger als 196 vollendeten Tagen) und sonstige vor dem Termin Geborene (Gestationsalter von 28 oder mehr vollendeten Wochen, jedoch weniger als 37 vollendeten Wochen – 196 vollendeten Tagen bis unter 259 vollendeten Tagen) unterschieden (WHO/DIMDI, 2019).

2.2. Epidemiologie

Laut Delnord und Zeitlin (2019) variieren die Geburtenraten von späten Frühgeborenen (34–36 Wochen GA) unter Einlings-Lebendgeburten zwischen 3 % bis 6 % und jenen vor dem errechneten Termin Geborenen (37–38 Wochen GA) zwischen 15 % bis 31 % in europäischen bzw. OECD-Ländern mit hohem Einkommen. Über die Frühgeburten-Rate in Länder mit niedrigem Pro-Kopf-Einkommen liegen kaum Daten vor (Delnord & Zeitlin, 2019).

Mannigfaltige Risikofaktoren sind für Frühgeburten verantwortlich, darunter Schwangerschaftskomplikationen (Bluthochdruck, Diabetes), medizinische Praktiken (eingeleitete Geburt, assistierte Reproduktion), soziodemografische und Lebensstilmerkmale der Mutter (wie z.B. Alter der Mutter, Rauchen, Arbeitsbedingungen oder Stress) sowie Umweltfaktoren. Ausnahmen sind Nulliparität und Entzündungen, die das Risiko für Frühgeburten, aber nicht für Geburten in den Schwangerschaftswochen 37-38 erhöhen (Delnord & Zeitlin, 2019).

Im Gegensatz zu anderen Industrieländern zeichnet sich ein deutlicher Trend bezüglich Frühgeburten in den USA ab. Die Raten sind dort höher (Anstieg um 31% innerhalb der letzten drei Dekaden), als in anderen entwickelten Ländern. Da Frühgeburten ein höheres Risiko für Morbidität und Mortalität mit sich bringen, gilt es als eine der Prioritäten des Gesundheitswesens die Forschung diesbezüglich voranzutreiben und Wahrscheinlichkeit für Frühgeburten effektiv zu senken. Unglücklicherweise lassen Fortschritte auf diesem Gebiet noch auf sich warten. Die Komplexität, auf der die Ätiologie der Frühgeburt zurückzuführen ist, erschwert die Forschung auf diesem Gebiet enorm. Die kürzlich von Spezialisten auf diesem Fachgebiet etablierten Rahmenbedingungen für die Untersuchung und Klassifizierung von Frühgeburten konzentrieren sich auf einen entsprechenden Phänotyp. Dieser neue Forschungsansatz birgt hoffentlich ein großes Potential für neue Entdeckungen, die dringend notwendig sind (Cerritelli et al., 2015b).

2.3. Pathophysiologie

Für Kinder stellt die Geburt vor der 39. Woche ein hohes Risiko an nachteiligen Folgen für die Gesundheit dar (Delnord & Zeitlin, 2019). In den ersten fünf Jahren nach der Geburt besteht für Frühgeborene ein erhöhtes Risiko an einer Vielzahl an Erkrankungen. Hierzu zählen vor Allem gesundheitliche Einschränkungen im neurologischen, respiratorischen, kardiovaskulären und metabolischen Bereich. Zusätzlich ist ein Einfluss auf die psychologische und kognitive Entwicklung zu verzeichnen (Marlow & Wolke, 2005, Saigal & Doyle, 2008).

Neurologische Einschränkungen: Zur Unterstützung der Sinneswahrnehmung von Frühchen wendet das medizinische Personal das Konzept für Entwicklungsfördernde Familienzentrierte Individuelle Betreuung (EFIB) an. Dieses beruht auf den Erkenntnissen, dass ein wesentlicher Teil der Entwicklung des fetalen Gehirns im Gestationsalter von 23 Wochen bis zum Termin stattfindet. Die Entwicklung des Gehirns ist stark abhängig von der Einwirkung verschiedener Reize und der Möglichkeit diese zu verarbeiten. Mit EFIB, welches im Heidelberger Leitfaden für Neonatologie klar beschrieben wird, versucht man die Entwicklung möglichst wenig zu stören (Gausepohl & Pöschl, 2020).

Respiratorische Einschränkungen: Durch jahrelange Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass jedes Früh- und Reifgeborene eine Apnoe oder andere Unregelmäßigkeiten in seiner Atmung aufweist. Dabei zeigte sich, dass je niedriger das Gestationsalter des Patienten, desto ausgeprägter stellen sich diese Anomalien dar (Henderson-Smart, 1981, Perlman & Volle, 1985, Pillekamp et al., 2007; Poets et al., 2014, Ramanathan et al., 2001). Ab einem Alter von ungefähr 43 Wochen werden die Symptome mit denen von termingerechten

Neugeborenen vergleichbar (Pillekamp et al., 2007). Die physiologischen Unreife wird meist durch Apnoen zum Ausdruck gebracht. Dem zugrunde liegen die Korrelation zwischen Frühgeburten und ein Mangel über die Kontrolle der Atmungsmechanik. Inwieweit eine Abhängigkeit der Entstehung einer begleitenden Bradykardie und Hypoxämie besteht, ist noch unklar (Perlman & Volle, 1985, Pillekamp et al., 2007).

Kardiovaskuläre Einschränkungen: Frühgeborene haben Frequenzen zwischen 120-160 Schläge pro Minute, die Frequenz nimmt mit steigendem Gestationsalter ab. Hingegen weisen gesunde Reifgeborene öfters Herzfrequenzen unter 100 Schläge pro Minute auf. Wesentlich zur Beurteilung des Kindes ist die Variabilität der Herzfrequenz (Robel-Tillig, 2010). Allerdings gestaltet sich die Dokumentation normativer Daten bezüglich Herzfrequenz bei Frühgeborenen schwierig, da hohe individuelle Unterschiede bestehen.

Metabolische Einschränkungen: Der rasche Beginn einer vollständigen parenteralen Ernährung ist unmittelbar postpartal anzustreben, um den physiologischen intrauterinen umbilikalen Nährstofftransport fortzusetzen. Ein 1000 Gramm schweres Frühchen hat eine zirkulierende Glukosemenge von etwa 0,15 Gramm, diese ist nach acht Minuten verbraucht; sein Glykogenspeicher beträgt 5 Gramm und reicht etwa 5 Stunden (Mihatsch & Pohlandt, 2013, S. 612-613). In einer kontrollierten randomisierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine unzureichende Nährstoffzufuhr in den ersten drei Lebenswochen nicht nur das körperliche Wachstum, sondern auch lebenslang die intellektuelle Entwicklung beeinträchtigt (Isaacs et al., 2009). Fällt bis zum errechneten Termin der Kopfumfang eines Frühgeborenen unter die 10. Perzentile, scheint die psycho-motorische Entwicklung langfristig eingeschränkt zu bleiben (Georgieff et al., 1985, Gross et al., 1983). LOS korreliert stark mit dem physiologischen Status des Kindes, in Hinsicht auf kardiorespiratorische Funktionen, enterale Ernährung mit der Flasche und/oder Brust und gastrointestinale Funktionen. Diese Faktoren sind klinisch sehr relevant und beeinflussen auch stark die Gewichtszunahme (Cerritelli et al., 2013b). Des Weiteren konnten Saigal et al. (2007) und Hack et al. (2007) einen Zusammenhang zwischen Frühgeburten und einem vermehrten Aufkommen von chronischen Erkrankungen dieser Patient*innen im Erwachsenenalter feststellen. Die Korrelation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und der Morbidität der Betroffenen wurde ebenso berechnet. Eine beträchtliche Anzahl an Neugeborenen verstirbt aufgrund eines zu geringen Gewichts bei der Geburt (Beck et al., 2010). Daher zählt ein positiver Trend der Gewichtszunahme laut dem Committee on Fetus and Newborn Hospital discharge of the high-risk neonate (2008) zu den Hauptkriterien für die Entlassung eines Frühgeborenen. Ebenso werden in den diesbezüglichen Leitlinien Körpertemperatur, Entwöhnung, Sauerstoffversorgung, sowie das Erreichen der oralen autonomen Nahrungsaufnahme als fundamentale Kriterien bezeichnet.

Gastrointestinale Einschränkungen: Aufgrund der Unreife des Magen-Darm-Trakts und der unzureichend entwickelten propulsiven Peristaltik kommt es häufig zu Problemen mit der Verdauung. Eine häufige Komplikation stellt die nekrotisierende Enterokolitis (NEK) dar. Im Mutterleib schlucken Feten am Ende des letzten Trimenons täglich in etwa 500ml Fruchtwasser, deshalb erscheint es physiologisch, bereits sehr kleinen Frühchen in den ersten Tagen nach der Geburt regelmäßig kleine Mengen zu füttern (Mihatsch & Pohland, 2013, S. 613).

2.4. Behandlungsansätze für Frühgeborene

Entsprechend den mannigfachen Einschränkungen im neurologischen, respiratorischen, kardiovaskulären und metabolischen Bereich von Frühgeborenen, kommen vielfältige medizinisch und pflegerische Maßnahmen zum Einsatz, welche im folgenden Kapitel im Überblick dargestellt werden. Darüber hinaus werden zur Behandlung der neonatalen Symptome auch konservative therapeutische Ansätze sowie Osteopathie eingesetzt.

2.4.1. Medizinische Maßnahmen

Lagerung

Um eine Verbesserung der Atemkontrolle und -mechanik zu erzielen, kamen unterschiedliche Methoden zur Anwendung, wie zum Beispiel: Bauch-, Rücken- oder Seitenlage für eine genaue Untersuchung bezüglich Apnoe- oder Hypoxiehäufigkeit (Bredemeyer & Foster, 2012). Eine 15°-Hochlagerung des Oberkörpers der Frühgeborenen führte in einer Studie von Jenni et al., 1997 zu einem sehr positiven Ergebnis. Eine 50%ige Reduktion des Auftretens von Abfällen der Sauerstoffsättigung (SpO₂-Abfällen) mittels CPAP-Anwendung ohne Koffein konnte in Bauchlage verzeichnet werden (Jenni et al., 1997). Ein nicht signifikanter Effekt im Vergleich zur Horizontallage konnte durch eine Anwendung in Kombination mit Koffein und/oder einem kontinuierlichen Atemwegsüberdruck („continuous positive airway pressure“ - CPAP) beschrieben werden (Reher et al., 2008).

Sauerstoffgabe

Bei Kindern, die zusätzlich Sauerstoff erhalten, ist eine SpO₂ von 91-95% der Durchschnitt. Der Grund für das Auftreten von hypoxischen Atemdepressionen in diesem Zusammenhang wird von Flynn et al. (1992) beschrieben. Die Wirkung von niedrig dosierter O₂-Gabe führte bereits bei lungengesunden Frühgeborenen zu einer Abnahme der O₂-Sättigung und Apnoen;

eine verstärkte Auswirkung konnte mit Sauerstoffsubstitution aufgrund einer pulmonalen Erkrankung beobachtet werden (McEvoy et al., 1993, Sekar et al., 1988, Simakajornboon et al., 2002). Jegliche O₂-Toxizität sollte gegen die einhergehenden Vorteile abgewogen werden. Eine geringe Steigerung des Eisenoxidwertes konnte verheerende Folgen haben. Das Retinopathie Risiko steigt zunächst und sinkt ab der 6. Lebenswoche wieder deutlich. Untersuchungen betreffend protektive Effekte der arteriellen Sauerstoffsättigung auf die Retina bringen hoffentlich neue Erkenntnisse diesbezüglich (Flynn et al., 1992, McEvoy et al., 1993, Sekar et al., 1988, Simakajornboon et al., 2002). Die Sauerstofftherapie bei Frühgeborenen darf auf keinen Fall unkontrolliert zum Einsatz kommen, um das Risiko für die Entstehung einer Retinopathie zu verringern (Cunningham et al., 1995).

Gabe von Koffeinzitrat

Zur Steigerung des Atemantriebs und der Chemorezeptor-Empfindlichkeit kommen kompetitive Adenosinrezeptor-Antagonisten, wie Methylxanthine (Koffeinzitrat und Theophyllin) zum Einsatz. Diese wirken ebenso positiv auf die Zwerchfellkontraktilität und zeichnen sich auch noch durch ihre diuretische Wirkung aus (Comer et al., 2001). Methylxanthine wirken sich nicht direkt auf die Schlafstadien aus, sie führen zu einem Anstieg des Grundumsatzes und des O₂-Verbrauches (Curzi-Dascalova et al., 2002). Weiters konnte eine Reduktion um ein 42%iges Risiko für eine neurokognitive Beeinträchtigung oder eine Zerebralparese im korrigierten Alter von 18 Monaten beobachtet werden (Schmidt et al., 2007). Zum Therapiebeginn war dieser Effekt besonders deutlich zu erkennen und konnte bei der Nachuntersuchung mit fünf Jahren durch keine Signifikanz (nicht eindeutig) bestimmt werden (Davis et al., 2010, Schmidt et al., 2012).

Nasale Atemhilfe

Die Steigerung der funktionellen Residualkapazität, sowie das Offenhalten der Atemwege stehen hierbei im Vordergrund. Hypothetisch wird auch eine bessere Oxygenierung und eine Steigerung des Atemantriebs damit in Verbindung gebracht (Pandit et al., 2001, Pantalitschka et al., 2009). Laut einer Metaanalyse konnte durch einen kontinuierlichen Atemwegsüberdruck (CPAP) in Verbindung mit Methylxanthinen die Re-Intubationsrate deutlich gesenkt werden (Davis et al., 2001). Die Anwendung eines mononasalen CPAP (gekürzter Beatmungstubus) weist hierbei ein deutlich geringeres Risiko für respiratorisches Versagen auf (De Paoli et al., 2008). Wird die Beatmung synchronisiert, das bedeutet durch eine intermittierende Überdruckbeatmung umgesetzt, schwindet das Risiko für eine Re-Intubation immens (Davis et al., 2001).

Gabe von Doxapram

Aufgrund der steigenden Wirkung auf die Sensitivität der Chemorezeptoren im peripheren Bereich als Folge einer niedrigen Dosierung und einer Stimulierung der zentralen Chemorezeptoren im Zuge der Gabe einer hohen Dosis gehört Doxapram zu einem häufig verabreichten Medikament im neonatalen Bereich. Ursprünglich wurde es als post-operatives Atemanaleptikum entwickelt, aktuell wird es zur Atemunterstützung bei Frühgeborenen eingesetzt. Bislang liegen Untersuchungen vor, die bestätigen, dass Doxapram bei Erwachsenen Panikattacken und Angstzustände hervorrufen kann (Abelson et al., 1996). Einige Studien mit tierexperimentellen Daten weisen auf eine Korrelation zwischen der Verabreichung von Doxapram und zerebralen Schädigungen oder ein psycho-motorisches Entwicklungsdefizit hin (Sreenan et al., 2001, Uehara et al., 2000).

Gewichtszunahme

Das Hauptziel der enteralen Nährstoffversorgung von Frühchen besteht darin, ein dem fetalen Wachstum ähnliches Wachstum bei gleichzeitig zufriedenstellender funktioneller Entwicklung zu erreichen (Agostini et al., 2010). Muttermilch ist die Milch der Wahl. Sie hat viele Vorteile wie bessere Verträglichkeit, Gehalt an Hormonen und Wachstumsfaktoren, niedrigere Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis, ein gewisser Schutz vor Infektionen und die Förderung der Mutter-Kind-Bindung. Zudem fördert Muttermilch die kognitive Entwicklung im weiteren Verlauf der Kindheit. Wenn keine Muttermilch verfügbar ist, gibt es auf vielen Stationen Ammenmilch. Sowohl Muttermilch als auch Säuglingsanfangsnahrung muss bei niedrigem Geburtsgewicht routinemäßig mit Zusätzen wie Eisen, Multivitamine (A, B₁₂, C, und E) und gelegentlich Folsäure angereichert werden. Ein Fetus zwischen der 24. und 36. Gestationswoche, dessen Wachstum dem 50. Perzentil folgt, nimmt 15g/kg täglich zu (Lissauer & Fanaroff, 2013, S. 168).

2.4.2. Andere therapeutische Maßnahmen

In vielen Fällen wird eine medikamentöse Therapie zur Regulierung vieler Körperaktivitäten in Betracht gezogen. Bislang konnte allerdings kein kausaler Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Apnoen bei Frühgeborenen und dem Auftreten von gastroösophagealem Reflux gefunden werden. Somit gibt es keinen Anlass für eine präventive medikamentöse Antirefluxtherapie (Bell et al., 2005, Slocum et al., 2007, Wheatley & Kennedy, 2009). Da bei Frühgeborenen, die unter einer Anämie leiden, die Häufigkeit einer Apnoe deutlich gesteigert

ist (Bell et al., 2005), wird der Einsatz von Bluttransfusionen erwogen, obwohl noch kein klinisch gesicherter Nutzen in Bezug auf die Vermeidung von Apnoen bestätigt werden konnte (Westkamp et al., 2002). Eine Studie hat die Beimischung von Kohlenstoffdioxid zur Atemluft (0,8%) untersucht und konnte keine bessere Wirkung als durch die Gabe von Theophyllin bestätigen (Alvaro et al., 2011).

Die durch nasale Magensonden verursachte Zunahme von Apnoen ist womöglich durch Verwendung dünnerer Magensonden umsetzbar. Bei der Verwendung nasal und oral platzierten Sonden konnte kein Unterschied in Bezug auf die Entstehung von Apnoen verzeichnet werden (Bohnhorst et al., 2010, Van Someren et al., 1984). Kein gutes Ergebnis konnte bislang durch die olfaktorische Stimulation zur Prophylaxe und Behandlung der Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik erzielt werden (Marlier et al., 2005). Zur dauerhaften olfaktorischen Stimulation wird ebenso die Gabe von Vanillin untersucht. Aufgrund fehlender positiver Wirkungsnachweise, kann bislang keine Empfehlung diesbezüglich erteilt werden (Edraki et al., 2013).

Neben operativen und medikamentösen Behandlungsansätzen kommen in der Neonatologie konservative Therapien zum Einsatz. Dazu zählen vor allem die Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Homöopathie und Osteopathie.

Physiotherapie in der Neonatologie hat zur Aufgabe, die kindliche Entwicklung zu fördern. Dies beinhaltet unter anderem die Förderung des Saugens und Schluckens, passives Bewegen, Massage, Lagerung und Positionierung, sowie die Anleitung der Eltern in Bezug auf das richtige Handling (Blasco et al., 2023). Laut Stumptner (2016) ist die ergotherapeutische Behandlung von Frühgeborenen im deutschsprachigen Raum noch ein sehr junges Arbeitsfeld. Sie erläutert, dass für frühgeborene Kinder ergotherapeutische Maßnahmen jedoch von enormer Wichtigkeit sind, um Störungen der Entwicklung und der Wahrnehmung bestmöglich vorzubeugen.

Logopädische Ansätze bei Frühgeborenen umfassen die Behandlungen von Saug- und Schluckstörungen, da Fehlfunktionen in diesen Bereichen zu Entwicklungsverzögerungen der Sprache und des Sprechens führen können (Rebitzer, 2021).

Die Homöopathie findet vereinzelt Einzug auf der Neonatologie, sie wird meist begleitend zur laufenden medikamentösen bzw. intensivmedizinischen Therapie eingesetzt. Sowohl in der Akutphase als auch zur Linderung von Beschwerden wie Blähungen, Unruhe und Schlafschwierigkeiten kann Homöopathie unterstützend eingesetzt werden (Baltacis, 2008).

2.4.3. Osteopathie als adjuvante Therapie

Osteopathie als adjuvante Therapie wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Die sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eingesetzte osteopathische manipulative Behandlung zeigt deutliche Hinweise auf eine Verkürzung der Genesungs- und Rehabilitationszeit (Lanaro et al., 2017). Es besteht die Annahme, dass eine Reduktion der finanziellen Aufwände für akute medizinische Behandlungen mit der Anwendung von OMT korreliert (Lanaro et al., 2017).

Bereits bei Neugeborenen konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Anwendung von OMT und der Verkürzung des Krankenhausaufenthalts durch eine verbesserte Fütterungskoordination, im Speziellen beim Anlegen, Saugen, Atmen, Schlucken, eine Zunahme und vor allem den Erhalt an Gewicht gezeigt werden (Pizzolorusso et al., 2011). Eine maßgebliche Verringerung von notwendigen Behandlungen gegen Obstipation, sowie eine Reduktion von blutigem Ausfluss, milchiger Gallenflüssigkeit, Erbrechen und Regurgitation konnten mit Hilfe von unterschiedlichen osteopathischen Techniken, wie Soft Tissue Manipulation, Osteopathic Cranial Manipulation (OCM), Myofascial Release oder Balanced Ligamentous Tension (BLT) erzielt werden (Roland et al., 2022).

Weltweit gibt es verschiedene Philosophien und Ausführungen der OMT, die zurzeit über zwanzig verschiedene Arten von osteopathischer Intervention umfasst (Ward et al., 2002). Welche Behandlungsform oder Technik jeweils zur Anwendung kommt, wird zu Beginn anamnestisch eingegrenzt. Für Frühgeborene eignen sich laut einigen Studien Balanced Membranous Tension, Balanced Ligamentous Tension, Indirect Myofascial Release, sowie V-Spread (Magoun, 1976, Pizzolorusso et al., 2011).

Folgende osteopathische Techniken kommen laut Roland et al. (2022) häufig auf der neonatologischen Intensivstation zum Einsatz:

- Lymphatic Pump Technique
- Diaphragm Treatment
- Soft Tissue Technique
- Balanced Ligamentous Tension
- Myofascial Release
- Osteopathic Cranial Manipulation

Im Zusammenhang mit osteopathischen Interventionen konnten insgesamt 10 Reviews zum klinischen Outcome der Frühchen identifiziert werden, welche jedoch für vorliegende Thematik nur bedingte Relevanz haben. So beschäftigen sich die Reviews von Carnes et al. (2017),

Posadzki et al. (2013) und Prevost et al. (2019) mit osteopathischen Interventionen bei Kindern, gehen jedoch nicht explizit auf Frühgeborene ein. Poder & Lemieux (2013) evaluierten diverse alternative Therapieformen in der pädiatrischen Onkologie. Frühgeborene wurden hier nur in Zusammenhang mit Musiktherapie und Massage erwähnt, nicht in Bezug auf die Osteopathie. Bagagiolo et al. (2016) und DeMarsh et al. (2021) hingegen haben sich zwar explizit mit der Wirkung von osteopathischen Behandlungen bei Frühgeborenen auseinandergesetzt, ihre Reviews umfassen jedoch keine systematische Literatursynthese. Die Reviews von Lanaro et al. (2017) sowie Smith et al. (2019) konzentrieren sich auf die ökonomischen Effekten bei Frühgeborenen wie z.B. die Reduktion der Spitalskosten und die Dauer des Spitalsaufenthaltes, ohne auf klinische Parameter Bezug zu nehmen. Die Reviews von Levi et al. (2013) sowie Molinari und Shubrook (2021) befassen sich mit osteopathischen Interventionen bei spezifischen pädiatrischen Krankheitsbildern wie z.B. Diabetes Typ 2 oder Otitis Media, nehmen jedoch nicht Bezug auf Frühgeborene. Zudem beschränken sich die genannten Reviews auf wenige Studien und lassen zentrale RCT's unberücksichtigt (z.B. Raith et al. 2016) bzw. beziehen sie aktuelle Studien noch nicht ein (z.B. Cicchitti et al., 2020, Manzotti et al., 2020, Vismara et al., 2019). Daher verfolgt die vorliegende Masterarbeit das Ziel einen systematischen Review zu erstellen, um einen Überblick über die Effektivität von Osteopathie bei Frühgeborenen zu geben.

3. Methodische Vorgehensweise

Im nun folgenden Kapitel wird Aufschluss über das methodische Vorgehen des systematischen Reviews gegeben. In einem ersten Schritt wird zunächst die Auswahl der Studien mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt, danach folgt die Angabe der Datenquellen und die Datensynthese. Gegen Ende des Kapitels kommt die Studienbewertung, welche mit Hilfe der modifizierten Downs und Black Checkliste (1998) erfolgte.

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für diesen Review wurden Studien und Reviews verschiedener Art (Studienprotokoll, Studienprotokoll für randomisierte kontrollierte Studie, randomisierte kontrollierte Studie, beobachtende retrospektive Longitudinalstudie, Promote Studie, Pilotstudie für randomisierte kontrollierte Studie, Protokoll für multizentrische randomisierte kontrollierte Studie) zum Thema OMT bei Frühgeborenen einbezogen (ausschließlich Fallstudien).

Die Behandlung musste von einer praktizierenden Person der Osteopathie erfolgen und als eine OMT-Intervention identifizierbar sein. Hierzu ist ein/e ausgebildete/r Osteopath*in als Behandler eine Grundvoraussetzung. Die angewandte manuelle Technik wurde detailliert beschrieben und bei der Durchführung auf die Uniformität der Behandlung bei allen Proband*innen geachtet. Jede Art von Vergleichsintervention in Studien (z. B. manuelle Therapie, übliche Pflege, Scheinbehandlung, unbehandelt) wurde zugelassen.

Es wurden lediglich Studien ausgewählt, für welche ausschließlich Frühgeborene als Proband*innen ausgewählt wurden. Somit waren alle Studien mit Proband*innen, deren Gestationsalter über 37 Wochen betrug nicht von Interesse für diesen Review. Neben dem Gestationsalter wurden weiters Studien miteinbezogen, die Aufschluss über Vorerkrankungen gaben, eine möglichst große Proband*innen-Anzahl an Frühgeborenen enthielten (um ein statistisch auswertbares, valides Ergebnis erzielen zu können) und welche ausschließlich auf der neonatologischen Station durchgeführt wurden (um klinisch kontrollierte Rahmenbedingungen vorauszusetzen). Zentralen Faktoren wie Gewichtszunahme, Saug- und Trinkverhalten, gastrointestinale Funktion, Atmung oder Schmerzreduktion mussten in den Studien als primäre Endpunkte beschrieben werden. Jegliche Art von Komplikationen und unerwartete Ereignisse definieren den sekundären Outcome.

Die Verwendung von statistischen Tests ist obligatorisch für einen Einschluss in die aktuellen Analysen. Studien ohne relevante Daten, oder Fallstudien konnten nicht für diesen Review herangezogen werden. Die mittlere Differenz (MD) oder die mittlere Standarddifferenz (SMD)

mit 95 %-Konfidenzintervallen (CIs) und der Gesamteffektgröße der untersuchten Parameter ermöglicht eine statistische Auswertung der Daten.

3.2. Datenquellen und Literaturrecherche

Im Zeitraum zwischen Oktober 2023 und April 2024 wurde eine sprachunabhängige, systematische Suche nach geeigneten Studien für diesen Review in den folgenden elektronischen Datenbanken durchgeführt: PubMed, Embase, ClinicalTrials, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, OSTMED.DR und Osteopathic Web Research. Die Suchbegriffe osteopathy, osteopathic, OMT, newborn und preterm wurden dafür verwendet. Die Begriffsgruppe osteopathy, osteopathic, OMT wurden dabei mittels des Booleschen Operators OR verknüpft, ebenso die Begriffsgruppe newborn und preterm mit einem OR, und die zwei Begriffsgruppen miteinander wurden mit einem AND verknüpft. Zusätzlich wurde eine Studiendatenbank für laufende Studien für das Auffinden aktueller Forschungsergebnisse genutzt (metaRegister of Controlled Trials). Persönliche Kommunikation mit Expert*innen, sowie eine Sichtung von Referenzlisten half bei der Suche nach in naher Zukunft geplanten Studien.

3.3. Datensynthese

Mittels der ausgewiesenen Suchbegriffe wurden in den ausgewählten Datenbanken insgesamt 984 Einträge gefunden, davon waren 969 Studien und neun Reviews (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Suche in elektronischen Datenbanken.

Schlüsselwort	Suchergebnisse	Studien	Reviews
Osteopathie	266	261	5
OMT	676	674	2
Osteopathie bei Neugeborenen	13	13	0
OMT bei Frühgeborenen	29 (6 doppelt)	21	2
Gesamt	984	969	9

Von den 984 Einträgen wurden 23 Datensätze eingeschlossen. Davon wurden zwei Datensätze ausgeschlossen, da es sich um Reviews handelt sowie weitere 12 Studien

aufgrund mangelnder Datenlage. Somit verblieben für die Analyse neun Studien (siehe Tabelle 2). Eine Auflistung der 23 Datensätze findet sich im Anhang.

Tabelle 2: Auswahlkriterien für die Auswertung der 21 Studien und zwei Reviews

Studien- Nummer	Quelle	Art der Studie	Keine relevanten Daten verfügbar	Studien für Auswertung
1	Embase	RCT	x	
2	ClinicalTrials	Studienprotokoll	x	
3	ClinicalTrials	Interventional Study	x	
4	ClinicalTrials	Studienprotokoll - RCT	x	
5	Embase	RCT	x	
6	PubMed, Embase	Studienprotokoll für RCT		✓
7	Embase	RCT	x	
8	PubMed	RCT		✓
9	PubMed	RCT		✓
10	ClinicalTrials	RCT	x	
11	PubMed, Embase	Beobachtende, retrospektive Longitudinalstudie		✓
12	PubMed, Embase	PROMOTE Study	x	
13	Embase	RCT	x	
14	ClinicalTrials	Klinische Studie	x	
15	PubMed, Embase	RCT		✓
16	PubMed, Embase	Pilot-Studie für RCT		✓
17	Embase	Explorative Studie	x	
18	PubMed	Protokoll für multicenter RCT		✓
19	Embase	RCT	x	
20	PubMed	multicenter RCT		✓
21	PubMed	RCT		✓
22	CENTRAL	Review	x	
23	CENTRAL	Review	x	

3.4. Studienbewertung

Die Bewertung der Qualität der Studien erfolgte nach der modifizierten Downs and Black Checkliste (1998). Dieses Instrument umfasst 27 Fragen, welche in vier Kategorien aufgeteilt sind.

Zur Gesamtbewertung der einzelnen Studien wurden Score-Bereiche, die Power der Studie, sowie eine Gesamtpunkteanzahl etabliert. Die Score-Bereiche liegen laut Hooper et al. (2008) mit 26 bis 28 Punkten bei ausgezeichnet. Ein gutes Ergebnis erreichen Studien zwischen 20 und 25 Punkten. 15 bis 19 Punkte bedeutet einen mittelmäßigen Punktestand. Studien, die lediglich einen Wert von mindestens 14 Punkten erreichen konnten, wurden als ‚arme‘ respektive schwache Bewertungen eingestuft. Die Analyse der Power bezieht sich auf die Signifikanz, die mit einem Punkt für ja bewertet wird (modifizierte Downs und Black 1998).

Wissenschaftliche Untersuchungen werden nach den drei Hauptgütekriterien Validität, Objektivität und Reliabilität beurteilt. Dadurch kann die Aussagekraft der Arbeit beurteilt werden. Die externe und interne Validität, sowie die Power stellen die Basis für statistische Analysen dar. Auf deren Ergebnissen beruht das Fundament für jegliche wissenschaftliche Aussage (Lienert & Raatz, 1994). Auch im Rahmen der modifizierten Downs and Black Checkliste (1998) werden die vier zentralen Bereiche externe Validität, interne Validität/Bias, interne Validität/confounders und Power als zentrale Score-Bereiche genannt.

Die Validität von Studien beschreibt allgemein deren Gültigkeit und die Übereinstimmung von Hypothese und Schlussfolgerung. Durch die externe Validität wird beschrieben, inwieweit das Ergebnis einer spezifischen Forschung übertragbar, beziehungsweise durch externe Personen in auswärtigen Laboren wiederholbar ist (Lienert & Raatz, 1994), also inwieweit das gewählte Testverfahren eine externe Wiederholbarkeit aufweist. Lassen sich die von Studienergebnissen bezogenen Schlussfolgerungen generalisieren und somit auf eine Grundgesamtheit schließen besteht eine hohe externe Validität (Aronson et al., 2008, S. 28, Krauth 2000).

Die interne Validität ist gegeben, wenn alle Störfaktoren und -variablen bekannt sind, kontrolliert oder eliminiert werden können. Bei Studien mit Proband*innen kann die interne Validität durch Habituation oder Sensitivierung der Testperson gefährdet werden. Des Weiteren sollten Messinstrumente und messende Personen ständig auf etwaige Veränderungen beim Messvorgang überprüft werden. Der Bias beschreibt eine ungewollte Reduktion der Proband*innenzahl während der Studienlaufzeit und einer damit verbundenen Veränderung der folgenden Ergebnisse.

Eine Reduktion der Studienteilnehmer*innen während der Laufzeit der Studie wird als Selection-Bias bezeichnet. Das ist eine ungewollte Reduktion der Stichprobenanzahl während

der Studienlaufzeit und einer damit verbundenen Veränderung der folgenden Ergebnisse (Krauth, 2000).

Die Power, Macht oder Teststärke eines statistischen Tests beschreibt die Unterscheidungsfähigkeit von falschen und richtigen Nullhypothesen (Rönz & Strohe, 1994, S. 366, Sachs & Hedderich, 2006, S. 305). Die Signifikanz und Relevanz eines Studienergebnisses sind von bestimmten Rahmenbedingungen maßgeblich definiert. Einerseits spielt die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit, auch als Signifikanzniveau α bekannt und andererseits die Stichprobengröße eine fundamentale Rolle. Fällt zum Beispiel die Proband*innen-Zahl größer aus, steigt somit die Signifikanz. Bei einer zu kleinen Stichprobengröße könnte eine Nullhypothese fälschlicherweise verworfen werden, obwohl sie wahr ist.

α bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art, bei welchem die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird

β beschreibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art, wobei die Nullhypothese akzeptiert wird, obwohl sie falsch ist.

$1-\beta$ definiert somit die Gegenwahrscheinlichkeit (Wahrscheinlichkeit die falsche Nullhypothese zu verwerfen) und gibt Aufschluss über die Power einer Studie. Diese Größen sind voneinander abhängig (Dorey, 2011, Sachs & Hedderich, 2006, S. 309).

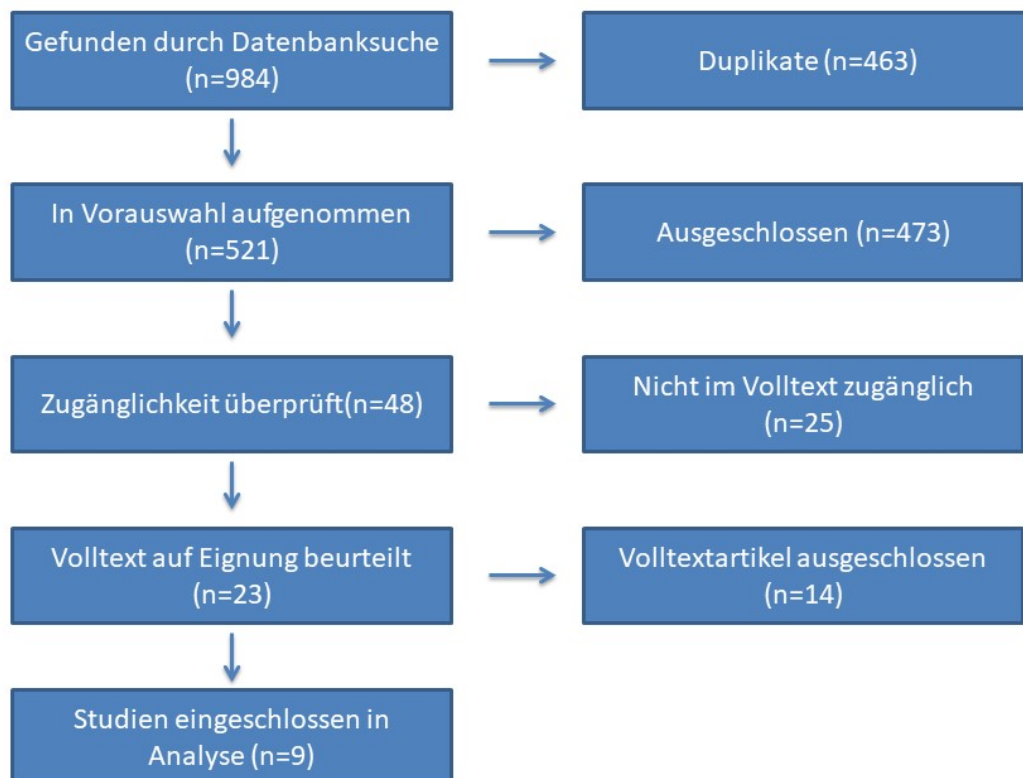
4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datensynthese dargestellt, wobei zunächst ein Flowdiagramm Aufschluss über die Studienausswahl liefert. Im Anschluss daran werden die ausgewählten Studien knapp beschrieben, um sie anschließend nach Zielparameter zu analysieren und abschließend ihre methodische Qualität zu bewerten.

4.1. Auswahl der Studien

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich wurden in den Datenbanken insgesamt 984 Datensätze gefunden, nach Entfernen der Duplikate wurden 521 Studien in die Vorauswahl aufgenommen, davon wurden 473 ausgeschlossen. 48 Studien wurden auf Zugänglichkeit überprüft, davon waren 25 nicht im Volltext zugänglich. Weiters wurden 23 im Volltext auf Eignung beurteilt, davon 14 Studien ausgeschlossen. Schließlich wurden 9 Studien in diesem Review analysiert.

Abbildung 1: Flowdiagramm



4.2. Beschreibung der Studien

Wie in der Tabelle 2 ersichtlich konnten von 21 Studien und zwei Reviews lediglich neun mittels Datenextraktionsformular ausgewertet werden. Alle Studien wurden in Englisch verfasst. Die jeweilige elektronische Datensuchmaschine, ebenso wie die Studienart ist für jede Studie angegeben. 14 Studien wurden ausgeschlossen, da die zur Verfügung gestellten Daten den Anspruch einer statistischen Auswertung nicht erfüllte oder die notwendigen Daten nicht zur Verfügung standen. In einigen Studien wurden Frühgeborene und Termingeborene in die gleichen Kohorten eingeteilt, oder keine klinischen, uniformen Rahmenbedingungen geschaffen. Die folgenden neun Studien (zur Vereinfachung nun mit A-I bezeichnet) konnten nun im Detail analysiert werden.

Die Rahmenbedingungen, Störfaktoren, Ein- und Ausschlusskriterien für die folgenden Studien werden nun im Detail aufgelistet. Die primären und sekundären Endpunkte der Studien, sowie die Signifikanz der jeweiligen Ergebnisse werden genau beleuchtet.

Studien, die Einschlusskriterien, wie valide Studienbedingungen (Grundvoraussetzung dafür ist der Aufenthalt auf der neonatologischen Station), klar definierte Endpunkte, Probandenanzahl und deren Aufteilung in zwei Gruppen, Störfaktoren und eine statistische Auswertung mit Angabe von p-Werten nicht aufweisen, wurden ausgeschlossen.

Studie A: Osteopathic Manipulative Treatment Regulates Autonomic Markers in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial (Manzotti et al., 2022)

- Randomisierte, kontrollierte Studie
- Primärer Endpunkt: Einfluss von OMT auf Herzfrequenz- Variabilität
- 96 Proband*innen, davon 41 männliche
- Studie wurde im Krankenhaus durchgeführt
- Zwei Behandlungsgruppen (OMT und statische Berührung)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Gewicht, Vorerkrankungen...)
- kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OMT und statischer Berührung feststellbar

Studie B: Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial (Cerritelli et al., 2013a)

- Randomisierte, kontrollierte Studie

- Primäre Endpunkte: OMT und Unterschiede bei der täglichen Gewichtszunahme und der Dauer des Spitalsaufenthalts
- Studie im Krankenhaus
- 110 Proband*innen nach Dropout 101
- Zwei Gruppen (Evaluierung von Osteopath versus Evaluierung und Behandlung von Osteopath*in)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen)
- OMT und tägliche Gewichtszunahme keine signifikanten Unterschiede
- OMT und Dauer des Spitalsaufenthalts $p < 0,001$

Studie C: Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units (Cicchitti et al., 2020)

- Beobachtende, retrospektive Longitudinalstudie
- Primäre Endpunkte: OMT und Unterschiede bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts und der wöchentlichen Gewichtszunahme
- Studie im Krankenhaus
- 611 Proband*innen
- Zwei Gruppen (Studien- und Kontrollgruppe)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Gewicht, Vorerkrankungen, Ausschluss von Zwillingen aufgrund der damit verbundenen Verwechslungsgefahr für weitere Analysen)
- wöchentliche Gewichtszunahme aller Frühgeborenen $p < 0,001$, (95% CI 72;99) +86g
- LOS 3 Gruppen: 27-31 Wochen $p = 0,002$, 32-33 Wochen $p = 0,29$, 34-36 Wochen $p = 0,42$

Studie D: Osteopathic manipulative treatment and pain in preterms: study protocol for a randomised controlled trial (Cerritelli et al., 2015a)

- Studienprotokoll für eine randomisierte, kontrollierte Studie
- Primärer Endpunkt: Effektivität von OMT bei Reduktion von Schmerzen bei Frühgeborenen; Sekundärer Outcome: Reduktion der Spitalsaufenthaltsdauer, sowie eine Kostenreduktion

- 120 Proband*innen: 40 OMT, 40 Shame, 40 Kontrollgruppe
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter...)
- laufende Studie

Studie E: Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: a randomized controlled trial (Manzotti et al., 2020)

- Randomisierte, kontrollierte Studie
- Primäre Endpunkte: Veränderung der teilweisen Sauerstoffsättigung und Herzrate durch OMT und statische Berührung im Vergleich
- Studie im Krankenhaus
- 100 Proband*innen
- Zwei Gruppen (OMT und statische Berührung)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Vorerkrankungen...)
- Herzrate sank -> signifikanter Unterschied $p < 0,02$
- Erhöhung der teilweisen Sauerstoffsättigung

Studie F: Effectiveness of osteopathic manipulative treatment in neonatal intensive care units: protocol for a multicentre randomised clinical trial (Cerritelli et al., 2013b)

- Protokoll für eine multizentrierte randomisierte, kontrollierte Studie
- Primärer Endpunkt: Verkürzung des Spitalsaufenthalts
- Sekundärer Outcome: Veränderungen beim täglichen Gewicht
- Studie im Krankenhaus
- 690 Frühgeborene
- Zwei Gruppen (Evaluierung durch Osteopath*in und Evaluierung, sowie Behandlung von Osteopath*in)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Gestationsalter, Vorerkrankungen...)
- laufende Studie

Studie G: A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms (Cerritelli et al., 2015b)

- Multizentrierte randomisierte, kontrollierte Studie
- Primärer Outcome: Evaluierung der Effektivität von OMT auf die Reduktion des Spitalsaufenthalts
- Sekundärer Outcome: Kostenreduktion und tägliche Gewichtszunahme durch OMT
- 695 Proband*innen: 352 OMT und 343 Kontrollgruppe
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben Alter, Gestationsalter, Geschlecht, Vorerkrankungen
- LOS $p > 0,001$, keine statistische Signifikanz zwischen OMT und Gewichtszunahme

Studie H: Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial (Martelli et al., 2014)

- Randomisierte, kontrollierte Studie
- Primärer Endpunkt: Verkürzung des Spitalsaufenthalts
- Sekundärer Outcome: Veränderungen der täglichen Gewichtszunahme
- Studie im Krankenhaus
- 206 Proband*innen
- Zwei Gruppen 103 Shame OMT, 103 lediglich normale klinische Betreuung
- LOS kein signifikanter Unterschied $p = 0,7$

Studie I: General Movements in preterm infants undergoing craniosacral therapy: a randomised controlled pilot-trial (Raith et al., 2016)

- Randomisierte, kontrollierte Studie
- Endpunkt: Kurzzeiteffekte der Kraniosakraltherapie
- primär: General Movement Assessment (GMA)
- sekundär: General Movement Optimality Score (GMOS)
- Studie im Universitätskrankenhaus Graz
- 30 Proband*innen (nach 2 Jahren 25 Proband*innen)
- Zwei Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe)
- Störfaktoren, sowie Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (Alter, Gestationsalter, Vorerkrankungen)
- Kein signifikanter Unterschied durch Intervention

4.3. Analyse der Zielparameter

Die Studien B, C, und E zeigen eine Signifikanz bei den Studienergebnissen bezüglich spezifischer Parameter, wie Gewichtszunahme, Spitalsaufenthalt, Herzrate und teilweise Sauerstoffsättigung bei der Anwendung von OMT bei Frühgeborenen.

Studie B „Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial“ (Cerritelli et al., 2013a) zeigte keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen mit und ohne Anwendung von OMT in Bezug auf die tägliche Gewichtszunahme. Bei den Studiengruppen konnte allerdings eine Signifikanz zwischen OMT und der Dauer des Spitalsaufenthalts $p < 0,001$ gezeigt werden. Allerdings gehörte lediglich die tägliche Gewichtszunahme zu den in diesem Review untersuchten Zielparametern.

Die **Studie C** „Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units“ (Cicchitti et al., 2020) befasste sich ebenso mit der Gewichtszunahme bei Frühgeborenen in Verbindung mit einer regelmäßigen osteopathischen manipulativen Behandlung auf der neonatologischen Station im Krankenhaus. Diese Studie konnte einen p-Wert von $< 0,001$ bezüglich der Gewichtszunahme aller Frühgeborenen aufweisen. Die Dauer des Spitalaufenthaltes konnte bei den Studiengruppen mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 31 Wochen mit einer Signifikanz von $p = 0,002$ ermittelt werden. Andererseits zeigen die beiden älteren Proband*innen-Gruppen von 32 bis 33 Wochen einen p-Wert von 0,29; sowie bei der Gruppe von 34-36 Wochen ein Wert von $p = 0,42$ ermittelt werden konnte, wodurch kein signifikanter Unterschied bei der Dauer des Spitalsaufenthalts mit und ohne einer OMT- Intervention ersichtlich ist.

Studie E „Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: a randomized controlled trial“ (Manzotti et al., 2020) konnte durch die Anwendung von OMT im Vergleich zur Kontrollgruppe mit lediglich statischer Berührung Ergebnisse erzielen, die ein deutliches Sinken der Herzrate verzeichneten. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied von $p < 0,02$ zwischen den Proband*innen-Gruppen mit OMT und ohne diese Behandlung ermittelt. Weiters konnte ein Anstieg der teilweisen Sauerstoffsättigung ($p = 0,04$) verzeichnet werden.

4.4. Methodische Qualität der Studien

Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 3 zu finden. Die einzelnen Teilergebnisse beziehen sich auf die externe Validität (Fragen 1-10), die interne Validität oder den Bias (Fragen 11-13), die Interne Validität/Confounding (Selection-Bias), sowie die Power der bewerteten Studien. Zur Steigerung des methodologischen Wertes dieser Arbeit wurde die

Analyse der neun Studien mittels Datenextraktionsformular von einer weiteren Person durchgeführt. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Datenauswertung mittels Datenextraktionsformular (siehe Anhang A) dargestellt. Die Fragen 1-10 beziehen sich dabei auf die externe Validität. 11-13 geben die interne Validität bzw. den Bias an. Durch die Ergebnisse der Fragen 14 bis 20 ist es möglich die interne Validität beziehungsweise das Confounding (Selection-Bias) zu ermitteln.

Studien A-I für die Auswertung mittels Datenextraktionsblatt siehe Anhang A (modifizierte Downs & Black 1998) und den entsprechenden 27 Fragen, die mit 0-2 Punkten berechnet werden. Für die Antwort nein auf eine Frage wurden 0 Punkte vergeben. Für ein „Ja“ gab es einen Punkt und „nicht bestimmbar“ wurde mit zwei Punkten bewertet. Die externe und interne Validität, sowie die Power der Studien konnte somit ermittelt und festgehalten werden. Eine zweite unabhängige Person hat das modifizierte Downs & Black Datenextraktionsblatt ausgewertet, daher gibt es in der Tabelle jeweils zwei Ergebnisse zu jeder Frage. Die unterschiedlichen Punkteverteilungen bei einzelnen Fragen beruhen auf uneinheitlicher Interpretation der Fragestellung. Dies wurde nach der Auswertung im Detail diskutiert. Bei einem Großteil der Fragen stimmten die Punkte überein.

Die jeweilige Power einer Studie zeigen die Ergebnisse 21-26 (modifizierte Downs & Black 1998).

Frage	Studie A	Studie B	Studie C	Studie D	Studie E	Studie F	Studie G	Studie H	Studie I
1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
3	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
4	1/0	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
5	2/1	0/0	1/0	0/0	2/2	0/1	1/1	0/0	1/1
6	1/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
7	1/1	1/0	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1	1/0	1/1
8	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	0/0	1/0	0/0	1/1
9	0/1	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1
10	1/1	1/0	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1
Berichterstattung Total	10/9	8/7	8/8	5/6	10/10	4/5	8/8	6/5	9/9

Frage	Studie A	Studie B	Studie C	Studie D	Studie E	Studie F	Studie G	Studie H	Studie I
11	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
12	0/1	1/1	0/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1
13	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/0	1/1
Externe Validität Total	1/2	3/3	2/2	2/3	3/3	2/2	2/2	2/1	3/3
14	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1
15	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/0	1/1	0/0	1/1
16	1/1	1/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0
17	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1	0/1	0/0	0/0	0/0
18	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1
19	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1
20	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1
Interne Validität/ Bias Total	7/7	7/6	6/6	6/6	6/7	2/3	3/4	3/3	5/5
21	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
22	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
23	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
24	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	1/0	1/1	0/0	1/1
25	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
26	0/0	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1
Interne Validität/ Confounding Total	4/4	6/6	4/5	4/4	4/4	4/3	4/4	3/3	6/6
27 - Poweranalyse	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
Gesamtpunkteanzahl	22/22	24/22	21/22	17/19	24/25	12/13	18/19	14/12	23/23

Tabelle 3: Bewertung der Studien durch zwei Beurteiler*innen

Für die Bewertung der einzelnen Studien wurden einzelne Score-Bereiche, die Power der Studie, sowie eine Gesamtpunkteanzahl etabliert, welche im Folgenden beleuchtet werden.

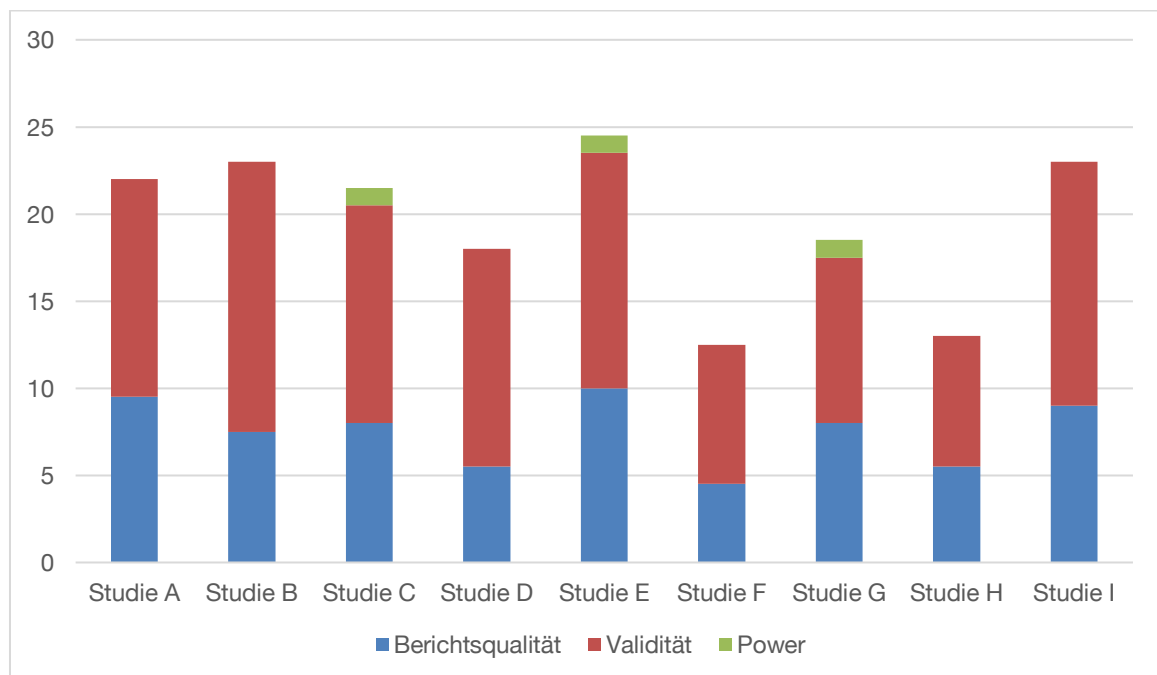
Wie ein Blick auf Tabelle 4 zeigt, weisen die Studien A, B, C, E und I zwischen 20 und 25 Punkten ein gutes Ergebnis auf. Einen mittelmäßigen Punktestand zeigen die Studien D und G. Ein unzureichendes, armes Ergebnis weisen die RCT's F und H auf.

Studie	Ergebnis	Power
A	gut	-
B	gut	-
C	gut	ja
D	mittelmäßig	ja
E	gut	ja
F	arm	-
G	mittelmäßig	-
H	arm	-
I	gut	-

Tabelle 4: Bewertungsergebnisse und Power der Studien A-I

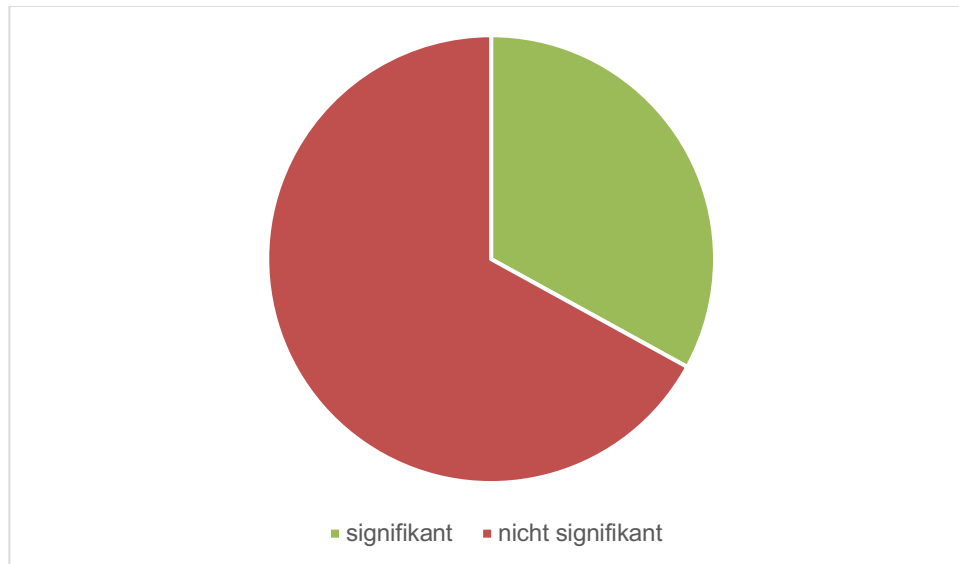
Ausgehend von der durchschnittlichen Bewertung durch die beiden Gutacher*innen zeigt ein Blick auf Abbildung 2, dass zwei der drei Studien (C und E) mit einer Power bei der Bewertung mittels der modifizierten Downs and Black Checkliste (1998) eine gute Punktezahl erreichen konnten.

Abbildung 2: Berichtsqualität, Validität und Power der einzelnen Studien



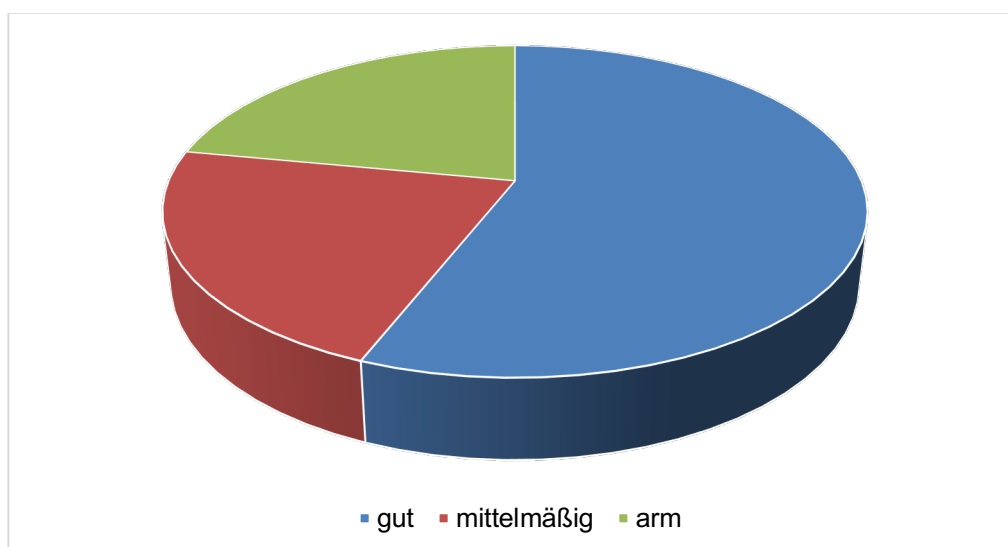
Die Ergebnisse der neun ausgewerteten Studien zeigen, dass 33% der Studien eine Signifikanz bezüglich der Anwendung von OMT bei Frühgeborenen im Vergleich zu Kontrollgruppen aufweisen (Studie C, E und G), 67% weisen hingegen keine signifikanten Effekte auf die klinischen Parameter auf (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Signifikante Effekte von OMT in %



Die Erhebung der Berichterstattung, der externen und internen Validität bezogen auf Bias und Confounders sowie der Power zeigt, dass 56%, somit 5 von 9 Publikationen bei der Auswertung einen „guten“ Punktestand erreichten. Weitere 22% kamen auf einen mittelmäßigen Punktestand, ebenso wie 22% der Studien ein armes Ergebnis aufwiesen. Keine einzige Studie schaffte ein sehr gutes Ergebnis. (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Verteilung der Ergebnisse in %



5. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Studien liefern Analysen, statistische Erhebungen, sowie Auswertungen, die den potenziellen Nutzen der OMT bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen unterstreicht.

Das Ziel der **Studie A** „Osteopathic Manipulative Treatment Regulates Autonomic Markers in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial“ von Manzotti et al. (2022) war es die Veränderungen der Herzfrequenz bei Frühgeborenen, die auf der neonatologischen Intensivstation genesen sind, durch eine Behandlung mit OMT und Vergleich durch bloße statische Berührung zu ermitteln. Bei den 96 Proband*innen, davon 41 männliche Studienteilnehmer konnte kein Unterschied in der Herzfrequenz durch die jeweilige Intervention festgestellt werden. Herzfrequenzschwankungen spiegeln sowohl eine Adaption an gegebene Stressoren, die Anpassung des Organismus zur Selbstregulierung und den klinischen Zustand des Frühgeborenen wider. Somit wird auch augenscheinlich, wie schnell äußere Veränderungen sich immens auf die Messergebnisse auswirken können. Trotz der fehlenden Signifikanz bei den Ergebnissen die Herzfrequenz betreffend, konnten einige interessante Veränderungen bei maßgeblichen Werten gefunden werden. Insbesondere veränderte sich der parasympathische Index des Nervensystems, sowie gegengleich der sympathische Anteil. Durch die OMT-Intervention konnte ein messbarer Anstieg des parasympathischen Anteils und eine Abnahme der sympathischen Aktivität verzeichnet werden. Diese parasympathische Modulation konnte sowohl während als auch nach der osteopathischen Behandlung gemessen werden.

In **Studie B** „Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial“ von Cerritelli et al. (2013a) konnte in Bezug auf die Anwendung von OMT und die tägliche Gewichtszunahme bei Frühgeborenen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Allerdings zeigte sich wie in Studie C eine Verkürzung des Spitalsaufenthalts. Teil dieser Untersuchung waren 110 Proband*innen, nach einem Dropout konnten nur noch 101 Teilnehmer*innen untersucht werden. Die in diesem Review nicht primär beleuchtete Reduktion der Spitalsaufenthaltsdauer (LOS) wird im Zusammenhang mit OMT bei Frühgeborenen häufiger klinisch kontrolliert untersucht als die einzelnen dafür zuständigen Parameter. In diesem Review wurden Studien mit Zielparameter, die im Endeffekt zu einer Reduktion der LOS führen untersucht. Ziel war es nicht nur LOS als Ergebnismaß in Forschungskontexten, oder als zur Einschätzung des klinischen Status des frühgeborenen Säuglings geltendes Proxy-Maß zu verwenden, sondern ebenso andere aussagekräftige Werte zur Verfügung zu stellen, um die Effizienz von OMT unter die wissenschaftliche Lupe nehmen zu können. Die Verbesserungen der klinischen Werte des Frühgeborenen, also sein klinischer Status korrelierten laut einigen Studien und wirkten sich

offensichtlich auf LOS direkt aus. Daher galt es die zugrundeliegenden klinischen Parameter im Detail zu untersuchen und die Auswirkungen auf Veränderungen durch OMT kontrolliert zu analysieren. Die Nebeneffekte der LOS-Reduktion zeigten sich in einem verbesserten Gesundheitszustand des Frühgeborenen und einer deutlichen Kostensenkung (Bakewell-Sachs et al., 2009).

Inhalt der **Studie C** „Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units“ von Cicchitti et al. (2020) war die Untersuchung der wöchentlichen Gewichtszunahme von Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation durch den Einfluss von OMT. In dieser beobachtenden, retrospektiven Longitudinalstudie konnte ein signifikanter Unterschied bei der Gewichtszunahme zwischen der OMT Proband*innen-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Ebenso konnte eine kleine Proband*innen-Gruppe das Krankenhaus früher verlassen. Diese Studie zeigte die höchste Stichprobenanzahl aller in diesem Review untersuchten Publikationen. Durch die 611 Frühgeborenen von einer Kohorte von 1249 Proband*innen, die in dieser Studie teilnahmen, konnte eine beeindruckende Power erreicht werden. Dies stellt eine der Hauptstärken dieser Studie dar und ist daher repräsentativ für die gesamte Praxis. Außerdem wurde aufgrund von Ermangelung von Randomisierungsverfahren die zufällige Zuteilung der Neu- und Frühgeborenen in die OMT und Kontrollgruppe durch den Aufnahmezeitpunkt des*der Proband*in sichergestellt. Da der*die behandelnde Osteopath*in nicht täglich auf der neonatologischen Intensivstation war, wurde die Zuweisung zur jeweiligen Gruppe davon abhängig gemacht. Das retrospektive Design der Studie zählt definitiv zu den Schwächen, obwohl für alle verfügbaren möglichen Störfaktoren entsprechende Anpassungen vorgenommen worden sind. Zusätzlich fehlen detaillierte Informationen über weitere mögliche Störfaktoren, wie z.B. invasive Behandlungen bei Spontangeburt, welche sich auf physiologische Funktionen, anatomische Strukturen, sowie den APGAR-Score (Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration) bei Reif- und Frühgeborenen auswirken können. Einige Studien, wie auch diese weisen keine Placebogruppe auf. Dies wird nicht als Verzerrung angesehen, da es vernünftig erscheint Reif- und Frühgeborenen keinem Placeboeffekt auszusetzen. Aufgrund des Mangels an wissenschaftlicher Fachliteratur ist es sehr schwer zu eruieren, wann der Placeboeffekt einsetzt. Bislang konnte lediglich belegt werden, dass er mit der Entwicklung des Gehirns zusammenhängt. Andere daran beteiligte Gehirnmechanismen, sowie eine Erwartungshaltung konnten bislang noch nicht in Korrelation gestellt werden (Martelli et al., 2014).

Studie H „Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial“ von Martelli et al. (2014) stellte hingegen fest, dass es keinen Placeboeffekt bei Neugeborenen gibt. Im Laufe der Dauer der Studie C vergrößerte sich der messbare Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die wöchentliche Gewichtszunahme deutlich. Den Studienergebnissen zufolge korrelieren das Gestationsalter

der Frühgeborenen und die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus durch die Anwendung von OMT. Der statistisch signifikante Unterschied beim LOS zeigte sich in dieser Studie in der Gruppe mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 30 Wochen. Die unterschiedlichen Spitalsaufenthaltsdauern korrelierten stark mit der GA-Woche des*der Proband*in. Dies ist die erste Studie, die einen positiven Effekt von OMT auf die Gewichtszunahme erfassen konnte (Cerritelli et al., 2013a). Zusätzlich wurde die starke Korrelation zwischen LOS und organisatorischen Merkmalen der Zentren beschrieben. Die Studienergebnisse von Cicchitti et al. (2020) legen nahe, dass OMT bei Reif- und Frühgeborenen als effiziente Unterstützung der Schulmedizin in der Routineversorgung zur Anwendung kommen sollte, um einen positiven Einfluss auf die relevanten klinischen Parameter und damit auf den Status der*des Patient*in ausüben zu können. Cicchitti et al. (2020) untersuchten auch den Einfluss von OMT bei Frühgeborenen auf die Häufigkeit spontaner Stuhl- und Blutstauungen. Die positive Wirkung von OMT zeigte sich bei einer Reihe von klinischen Werten. Die Verbesserung der trophotropen Aktivität ist hierbei durch die parasymphatische Aktivität infolge einer osteopathischen, manipulativen Behandlung zurückzuführen. Andererseits verdoppelte sich das Risiko einer Gallenstauung im Zuge der OMT.

Generell weisen Frühgeborene eine geringere Veränderung des Blutdruckes (Andriessen et al., 2005) und der Herzfrequenz (Patural et al., 2004) auf. Dem zugrunde dürfte das autonome Nervensystem bei den Betroffenen einer veränderten Entwicklung unterliegen. Die trophotrope Aktivität, die bedingt durch die Steigerung der Aktivität des Parasympathikus gefördert wird, ist von der Reifung des autonomen Nervensystems abhängig (Hess, 1954). Neben dem bereits erwähnten erhöhten Aufkommen von Gallenstauungen, wurde ebenso verstärktes Gallenerbrechen nach OMT verzeichnet. Dies könnte im Zusammenhang mit einer parasymphatischen funktionellen Reaktivität stehen, die eine Erhöhung der Darmmotilität des ersten Verdauungstrakts mit sich bringt und zu duodenal-gastritischem Reflux führt. Magenbefunde von Frühgeborenen zeigten gerinnungshemmende Magenblutungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch perinatalen Stress verursacht werden, wobei es zu Mikroblutungen kommen kann (Kuusela et al., 2000). Ebenso kann es zu neonatalem Stress kommen, welcher auf einen höheren Cortisolspiegel im Blut zurückzuführen ist, der durch OMT wirksam reduziert und ausgeglichen werden kann (Cerritelli et al., 2015b, Field & Diego 2008,). Ein deutlicher Rückgang von Magenblutungen konnte erzielt werden.

Studie E „Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: a randomized controlled trial“ von Manzotti et al. (2020) konnte einen signifikanten Unterschied bei der Herzrate und eine Erhöhung der teilweisen Sauerstoffsättigung eruieren. Diese randomisierte, kontrollierte Studie wies eine Stichprobengröße von 100 Proband*innen auf. Bislang stellt diese Studie als erste positive klinisch kontrollierte Ergebnisse für den unmittelbaren OMT-Effekt sowohl auf den Unterschied

bei der Herzrate als auch auf Erhöhung der teilweisen Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen zur Verfügung. Ziel der Studie war es, durch die Modifikation dieser beiden häufig verwendeten physiologischen Indikatoren bei der klinischen Überwachung der Gesundheit von Neugeborenen (Lakshminrusimha et al., 2015, Nakamura et al., 2005, Zeiner, et al., 2016) eine Beurteilung zu erstellen, ob sich die osteopathische manipulative Behandlung vorteilhaft auf das Stressniveau und die Gesundheit von Frühgeborenen auswirken kann. Bereits eine 10-minütige OMT-Sitzung konnte die Herzrate von Frühgeborenen während und 5 Minuten nach der Behandlung messbar verringern. Diese Wirkung konnte durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe, die lediglich einer statischen Berührung ausgesetzt waren, verdeutlicht werden. Zusätzlich wurde im Gegensatz zur Kontrollgruppe der Anstieg der partiellen Sauerstoffsättigung in der OMT-Gruppe erkennbar. Die ausgewerteten Daten lieferten wichtige Ergebnisse über die unmittelbaren physiologischen Auswirkungen von OMT bei Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation. Diese Resultate bestätigen den Outcome früherer klinischer Studien über Berührungsstimulation durch dynamische streichende Berührungen oder Massagen, sowie den Anstieg der Aktivität des Parasympathikus, die Auswirkungen auf den Blutdruck und den Einfluss auf die Herzrate (Diego et al., 2005, Diego al., 2014, Diego et al., 2005, Field et al., 2006, Lund et al.,1999). Die Entscheidung, die Kontrollgruppe zum Vergleich mit einer statischen Berührung zu behandeln, als vollkommen auf einen physischen Reiz zu verzichten, beruht auf dem Studienaufbau zwei Berührungsarten (statische Berührung und OMT) direkt miteinander vergleichen zu wollen. Dadurch war es möglich den Placebo-Effekt bei Frühgeborenen zu studieren. Jegliche Form der Berührung zeigte eine deutliche Reduktion des Stresses der Proband*innen (Major et al., 2015).

Die Ergebnisse anderer Studien zeigten große Unterschiede durch die jeweils gewählte Art der Berührung (mäßiger oder leichter Druck; dynamisches oder statisches Streicheln) in der jeweiligen Gruppe (Diego et al., 2005, Diego et al., 2014, Diego et al., 2004, Field et al., 2006, Lund et al.,1999, Major et al., 2015). Sowohl unterschiedliche Berührungsarten als auch der Placeboeffekt dürften hierbei einen messbaren Einfluss geltend machen. Aufgrund der Vielzahl an hervorgerufenen organischen Reaktionen, die durch unterschiedliche Berührungen eine Aktivierung spezifischer Nervenbahnen mit sich bringen könnten, ist bislang noch unklar, wie groß der Einfluss des Placeboeffekts ist (McGlone et al., 2017). Um unmittelbare autonome und metabolische Auswirkungen von spezifischen Berührungen im Zuge einer osteopathischen manipulativen Behandlung bei Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation genauer untersuchen zu können, sind diesbezüglich mehr Studien notwendig. McGlone et al. (2017) untersuchten, ob die Wirkung von OMT auf spezifischen und unspezifischen Berührungselementen beruhen könnte, und welche Bedeutung der Effekt beider Komponenten auf die Behandlung haben könnte.

Im Gegensatz zu dieser direkten Wirkung von OMT während des Eingriffs und unmittelbar nach der Sitzung konnten Cerritelli et al. (2013a), Cerritelli et al. (2015b) sowie Lanaro et al. (2017), wie bereits erwähnt durch ihre klinischen Studien einen eindeutigen Zusammenhang zwischen OMT und einer Reduktion der LOS herstellen. Diese Ergebnisse konnten durch eine weitere kontrollierte Untersuchung einer anderen Forschungsgruppe durch signifikante Ergebnisse bestätigt werden (Vismara et al., 2019). In **Studie G** „A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms“ von Cerritelli et al. (2015b) wurde gezeigt, dass keine statistische Signifikanz zwischen OMT und der täglichen Gewichtszunahme ermittelt wurde, aber die LOS um beinahe 4 Tage pro Proband*in der OMT Gruppe verringert werden konnte. Eine deutliche Reduktion der LOS um 2,7 Tage bestätigten ebenso Lanaro et al., (2017) in ihrer systematischen Überprüfung. Dies resultierte in einer Kostenreduzierung von durchschnittlichen 1545€ pro Proband*in.

Eine weitere Studie bestätigte das Aufweisen eines höheren Cortisol-, Albumin-, IL-8- und IL-1 β -Spiegel bei Frühgeborenen im Gegensatz zu Säuglingen mit einem Gestationsalter über 37 Wochen (Narendran et al., 2010). Dies ist ein Anzeichen für ein erhöhtes Aufkommen an systemischen Entzündungen bei Frühgeborenen. Dieser Entzündungsprozess kann durch eine Intervention mit OMT reduziert werden, indem die osteopathische Behandlung entzündungshemmende Faktoren aktiviert (Meltzer & Standley 2007). Außerdem postulierten Degenhardt et al. (2007), dass die osteopathische manipulative Behandlung einen wichtigen Einfluss bei einer verbesserten Opioid-Reaktion durch das Einwirken auf spezifische Schmerz-Biomarker spielen könnte (Degenhardt et al., 2007). Der mögliche Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems wurde von Longin et al. (2006) mit einer plausiblen Hypothese beschrieben. Der Einfluss von osteopathischen Behandlungen auf die Haltungsasymmetrie (Philippi et al., 2006), die Magen-Darm-Funktion (Hayden & Mullinger 2006) und die obstruktive Apnoe (Vandenplas et al., 2008) bei Säuglingen und Kleinkindern wurde in Studien untersucht, allerdings vermisst man diesbezüglich aussagekräftige Ergebnisse im neonatologischen Bereich. Ebenso untersuchte eine italienische Gruppe kürzlich, die Wirkung von OMT auf Magen-Darm-Funktionen und LOS in einer prospektiven Studie. In dieser Studie kam es bei der Aufnahme und Zuweisung in die Interventions- oder Kontrollgruppe der Proband*innen zu keiner Unterscheidung von Frühgeborenen und Neugeborenen auf der neonatologischen Intensivstation (Pizzolorusso et al., 2011). Pizzolorusso et al. (2011) zeigten einen signifikanten Rückgang von überschießenden gastrointestinalen Symptomen wie Aufstoßen von Magenresten, Erbrechen, Einlaufverabreichung und der LOS. Viele Schlussfolgerungen dieser Art lassen Überlegungen über eine mögliche und potenzielle Rolle der osteopathischen manipulativen Behandlung bei der Verbesserung des klinischen Status von Früh- und Neugeborenen zu. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit von medizinischer Fachliteratur über pädiatrische Intervention liegen jedoch insgesamt wenige Studien vor, die

im speziellen OMT bei Frühgeborenen untersuchten. Da der Wirkmechanismus von OMT nicht vollständig geklärt ist, werden dringend klinische Daten benötigt, die statistische Auswertungen ermöglichen.

Durch die Auflistung der Ergebnisse der Analyse auf Validität und Power der einzelnen Studien A bis I konnte gezeigt werden, dass fünf von neun ausgewerteten Studien in diesem Review ein gutes Resultat bezüglich der Berichterstattung, der externen und internen Validität, sowie Bias und Selection-Bias laut Datenextraktionsformular (Downs & Black, 1998) aufweisen. Lediglich zwei der drei Studien mit einer ermittelten Power konnten bei der Auswertung mittels Datenextraktionsblatt eine gute Punktezahl erreichen. Fünf der Studien erhielten bei der Analyse der methodologischen Qualität ein „gut“ als Bewertung, aber keine Studie konnte durch ihren Punktestand ein „sehr gut“ erwerben. Die Ergebnisse der neun ausgewerteten Studien zeigen, dass 33% der Studien, somit drei Studien, eine Signifikanz bezüglich der Anwendung von osteopathischer manipulativer Behandlung bei Frühgeborenen im Vergleich zu Kontrollgruppen aufweisen. Kritisch muss aus methodischer Sicht angemerkt werden, dass die Bewertung der Studien zwar durch zwei unabhängige Personen mit osteopathischer Expertise durchgeführt wurde, jedoch ein tieferes Erfahrungswissen über den Umgang mit Bewertungstools zielführend gewesen wäre.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse dieses Reviews zeigen, dass im Vergleich zur Vergangenheit deutlich mehr valide Studien zu OMT im neonatologischen Bereich durchgeführt werden. Trotzdem gibt es viel Raum nach oben bei der Erforschung der Anwendung von OMT bei Frühgeborenen, um eine potenzielle medizinische Notwendigkeit aufgrund des positiven Outcomes zu etablieren.

Für wissenschaftliche Aussagen bezüglich der Signifikanz von OMT bei Frühgeborenen werden umfangreiche Daten benötigt. Daher wären Poweranalyse notwendig, um die Angemessenheit der Stichprobengröße für die Aussagekraft der Studien bestimmen zu können. Auch wenn das Durchführen klinisch kontrollierter, randomisierter Studien im neonatologischen Bereich mitunter schwer zu realisieren ist, wären robuste und homogene Vergleichsgruppen, adäquate Stichprobengrößen, verzerrungsfreie Ergebnisse, und Langzeitmessungen notwendig, um in diesem Gebiet die Forschung vorantreiben zu können.

Literaturverzeichnis

- Abelson, J.L., Nesse, R.M., Weg, J.G., & Curtis, G.C. (1996). Respiratory psychophysiology and anxiety: cognitive intervention in the doxapram model of panic. *Psychosomatic Medicine*, 58(4), 302-313. <https://doi.org/10.1097/00006842-199607000-00002>
- Accorsi, A., Lucci, C., Pizzolorusso, G., Tubaldi, L., Cerritelli, F., & Perri, F.P. (2012). 971 Neonatology-Osteopathy (Ne-O) Study: RCT on the Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Los. *Archives of Disease in Childhood*, 97(2), A277-A278. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302724.0971>
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V.P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M., Embleton, N.D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B. (...) Ziegler, E.E. (2010). ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(1), 85-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Alvaro, R.E., Khalil, M., Qurashi, M., Al-Saif, S., Al-Matary, A., Chiu, A., Minski, J., Manfreda, J., Kwiatkowski, K., Cates, D., & Rigatto, H. (2012). CO(2) CO(2) inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 160(2), 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.049>
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn (2008). Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics*, 122(5), 1119-1126. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2174>
- Andriessen, P., Oetomo, S.B., Peters, C., Vermeulen, B., Wijn, P.F., & Blanco, C.E. (2005). Baroreceptor reflex sensitivity in human neonates: The effect of postmenstrual age. *The Journal of Physiology*, 568(1), 333-341. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.093641>

- Aronson, E., Wilson, T.D., & Akert, R.M. (2008). *Sozialpsychologie*. Pearson Studium.
- Asmundson, G.J., Norton, P.J., & Norton, G.R. (1999). Beyond pain: the role of fear and avoidance in chronicity. *Clinical Psychology Review*, 19(1), 97-119. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(98\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(98)00034-8)
- Bagagiolo, D., Didio, A., Sharbaro, M., Priolo, C.G., Borro, T., & Farina, D. (2016). Osteopathic Manipulative Treatment in Pediatric and Neonatal Patients and Disorders: Clinical Considerations and Updated Review of the Existing Literature. *American Journal of Perinatology*, 33(11), 1050-1054. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586113>
- Bakewell-Sachs, S., Medoff-Cooper, B., Escobar, G.J., Silber, J.H., & Lorch, S.A. (2009). Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics*, 123(5), 878-886. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2568>
- Baltacis, B. (2008). Homöopathie in der Neonatologie. *Pädiatrie & Pädologie*, 43, S. 16-20. <https://doi.org/10.1007/s00608-008-0069>
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A.P., Merialdi, M., Requejo, J.H., Rubens, C., Menon, R., & Van Look, P.F. (2009). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31-38. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>
- Bell, E.F., Strauss, R.G., Widness, J.A., Mahoney, L.T., Mock, D.M., Seward, V.J., Cress, G.A., Johnson, K.J., Kromer, I.J., & Zimmermann, M.B. (2005). Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*, 115(6), 1685-1691. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1884>
- Blasco, A.I., Penalver J.P., Fernández-Rego, F.J., Torró-Ferrero, G., & Pérez-López, J. (2023). Effects of Chest Physiotherapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review. *Healthcare*, 11(8), 1091. <https://doi.org/10.3390/healthcare11081091>

- Bohnhorst, B., Cech, K., Peter, C., & Doerdelmann, M. (2010). Oral versus Nasal Route for Placing Feeding Tubes: No Effect on Hypoxemia and Bradycardia in Infants with Apnea of Prematurity. *Neonatology*, *98*(2), 143-149. <https://doi.org/10.1159/000279617>
- Bordoni, B., & Morabito, B. (2020). Reflections on the Development of Fascial Tissue: Starting from Embryology. *Advances in Medical Education and Practice*, *11*, 37-39. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S232947>
- Bredemeyer, S.L., & Foster, J.P. (2012). Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*, CD004951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004951.pub2>
- Carnes, D., Plunkett, A., Ellwood, J., & Miles, C. (2018). Manual therapy for unsettled, distressed and excessively crying infants: a systematic review and meta-analyses. *British Medical Journal Open*, *8*(1), e019040. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019040>
- Cerritelli, F., Barlafante, G., Renzetti, C., Ricci, F., Loprete, N., Pizzolorusso, G., Fusilli, P., & D'Incecco, C. (2012a). Is the placebo effect revealable in newborns? Results from an RCT in osteopathy. *European Journal of Integrative Medicine*, *4*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.07.648>
- Cerritelli, F., Cicchitti, L., Martelli, M., Barlafante, G., Renzetti, C., Pizzolorusso, G., Lupacchini, M., D'Orazio, M., Marinelli, B., Cozzolino, V., Fusilli, P., & D'Incecco, C. (2015a). Osteopathic manipulative treatment and pain in preterms: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *16*, 84. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0615-3>
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Ciardelli, F., La Mola, E., Cozzolino, V., Renzetti, C., D'Incecco, C., Fusilli, P., Sabatino, G., & Barlafante, G. (2013a). Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *13*, 65. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-65>

- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Ciardelli, F., La Mola, E., Renzetti, C., Cozzolino, V., & Barlafante, G. (2012b). 0A09.04. NEonatology and Osteopathy (NEO) Study: effect of OMT on preterms' length of stay. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12 (Suppl 1), 036. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-S1-O36>
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., Cozzolino, V., D'Orazio, M., Lupacchini, M., Marinelli, B., Accorsi, A., Lucci, C., Lancellotti, J., Ballabio, S., Castelli, C., Molteni, D., Besana, R., Tubaldi, L., Perri, F.P., Fusilli, P., D'Incecco, C., & Barlafante, G. (2015b). A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms. *PLoS One*, 10(5):e0127370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127370>
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., D'Incecco, C., Fusilli, P., Perri, P.F., Tubaldi, L., & Barlafante, G. (2013b). Effectiveness of osteopathic manipulative treatment in neonatal intensive care units: protocol for a multicentre randomised clinical trial. *British Medical Journal Open*, 3(2), e002187. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002187>
- Chila, A.G. (2011). *Foundations of Osteopathic Medicine*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cicchitti, L., Di Lelio, A., Barlafante, G., Cozzolino, V., Di Valerio, S., Fusilli, P., Lucisano, G., Renzetti, C., Verzella, M., & Rossi, M.C. (2020). Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units. *Medical Sciences*, 8(2), 24. <https://doi.org/10.3390/medsci8020024>
- Comer, A.M., Perry, C.M., & Figgitt, D.P. (2001). Caffeine citrate: A review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatric Drugs*, 3(1), 61-79. <https://doi.org/10.2165/00128072-200103010-00005>
- Cunningham, S., Fleck, B.W., Elton, R.A., & McIntosh, N. (1995). Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*, 346(8988):1464-1465. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92475-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92475-2)

- Curzi-Dascalova, L., Aujard, Y., Gaultier, C., & Rajguru, M. (2002). Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 140(6), 766-771. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.124383>
- Davis, P.G., Schmidt, B., Roberts, R.S., Doyle, L.W., Asztalos, E., Haslam, R., Sinha, S., & Tin, W. (2010). Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *The Journal of Pediatrics*, 156(3), 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.069>
- De Paoli, A.G., Davis, P.G., Faber, B., & Morley, C.J. (2008). Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD002977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002977.pub2>
- Degenhardt, B.F., Darmani, N.A., Johnson, J.C., Towns, L.C., Rhodes, D.C., Trinh, C., McClanahan, B., & DiMarzo, V. (2007). Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study. *The Journal of the American Association*, 107(9), 387-400.
- Delnord, M. & Zeitlin, J. (2019). Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 24(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.001>
- DeMarsh, S., Huntziger, A., Gehred, A., Stanek, J.R., Kemper, K.J., & Belsky, J.A. (2021). Pediatric Osteopathic Manipulative Medicine: A Scoping Review. *Pediatrics*, 147(2), e2020016162. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-016162>
- Diego, M.A., Field, T., & Hernandez-Reif, M. (2005). Vagal activity, gastric motility, and weight gain in massaged preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*, 147(1), 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.02.023>

- Diego, M.A., Field, T., & Hernandez-Reif, M. (2014). Preterm infant weight gain is increased by massage therapy and exercise via different underlying mechanisms. *Early Human Development*, 90(3), 137-140. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.009>
- Diego, M.A., Field, T., Sanders, C. & Hernandez-Reif, M. (2004). Massage therapy of moderate and light pressure and vibrator effects on EEG and heart rate. *The International Journal of Neuroscience*, 114(1), 31-44. <https://doi.org/10.1080/00207450490249446>
- Dorey, F.J. (2011). Statistics in brief: Statistical power: what is it and when should it be used? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(2), 619–620. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1435-0>
- Downs, S.H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377-384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
- Edraki, M., Pourpulad, H., Kargar, M., Pishva, N., Zare, N., & Montaseri, H. (2013). Olfactory stimulation by vanillin prevents apnea in premature newborn infants. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(3), 261-268.
- Field, T., & Diego, M. (2008). Cortisol: The culprit prenatal stress variable. *The International Journal of Neuroscience*, 118(8), 1181. <https://doi.org/10.1080/00207450701820944>
- Flor, H., & Turk, D.C. (1989). Psychophysiology of chronic pain: do chronic pain patients exhibit symptom-specific psychophysiological responses? *Psychological Bulletin*, 105(2): 215-259. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.105.2.215>
- Flynn, J.T., & Bancalari, E. (2000). On "supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes". *Journal of AAPOS*, 4(2), 65-66. <https://doi.org/10.1067/mpa.2000.105823>

- Flynn, J.T., Bancalari, E., Snyder, E.S., Goldberg, R.N., Feuer, W., Cassady, J., Schiffman, J., Feldman, H.I., Bachynski, B., & Buckley, E. (1992). A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 326(16), 1050-1054. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204163261603>
- Gamsa, A. (1994). The role of psychological factors in chronic pain II. A critical appraisal. *Pain*, 57(1), 17-29. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90104-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90104-X)
- Gausepohl, H.J., & Pöschl, J. (2020). *Heidelberger Leitfaden Neonatologie 2020*. Universitätsklinikum Heidelberg. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/Abt.4_Neonatologie/downloads/Neonatologie_Leitfaden_2020.pdf
- Georgieff, M., Hoffman, J.S., Pereira, G.R., Bernbaum, J., & Hoffman-Williamson, M. (1985). Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 107(4), 581-587. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80028-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80028-7)
- Gross, S. J. (1983). Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *New England Journal of Medicine*, 308(5), 237-241.
- Hack, M., Cartar, L., Schluchter, M., Klein, N., & Forrest, C.B. (2007). Self-perceived health, functioning and well-being of very low birth weight infants at age 20 years. *The Journal of Pediatrics*, 151(6), 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.063>
- Hayden, C., & Mullinger, B. A. (2006). Preliminary assessment of the impact of cranial osteopathy for the relief of infantile colic. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(2),83-90. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2005.12.005>

- Henderson-Smart, D.J. (1981). The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Australian Paediatric Journal*, 17(4), 273-276. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1981.tb01957.x>
- Hensel, K.L., & Roane, B.M. (2019). Does compression of the fourth ventricle cause preterm labor? Analysis of data from the PROMOTE study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 119(10), 668-672. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.114>
- Hess, W.R. (1954). *The Diencephalon—Autonomic and Extraparamidal Functions*; Grune & Stratton.
- Hooper, P., Jutai, J.W., Strong, G., & Russell-Minda, E. (2008). Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: a systematic review. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 43(2), 180-187. <https://doi.org/10.3129/i08-001>
- Hruby, R., Tozzi, P., Lunghi, C., & Fusco, G. (2020). *Die fünf Modelle der Osteopathie*. Urban & Fischer.
- Isaacs, E.B., Morley, R., & Lucas, A. (2009). Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *The Journal of Pediatrics*, 155(2), 229-234. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.030>
- Jenni, O.G., Von Siebenthal, K., Wolf, M., Keel, M., Duc, G., & Bucher, H.U. (1997). Effect of nursing in the head elevated tilt position (15 degrees) on the incidence of bradycardic and hypoxemic episodes in preterm infants. *Pediatrics*, 100(4), 622-625. <https://doi.org/10.1542/peds.100.4.622>
- Kaila-Kangas, L., Kivirmäki, M., Riihimäki, H., Luukkonen, R., Kirjonen, J. & Leino-Arjas, P. (2002). Psychosocial factors at work as predictors of hospitalization for back disorders: a 28-year follow-up of industrial employees. *Spine*, 29(16), 1823-1830. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000134572.46151.0a>

- Krauth, J. (2000). *Experimental Design: A Handbook and Dictionary for Medical and Behavioral Research*. Elsevier Science.
- Kuusela, A.L., Mäki, M., Ruuska, T., & Laippala, P. (2000). Stress-induced gastric findings in critically ill newborn infants: Frequency and risk factors. *Intensive Care Medicine*, 26(10), 1501-1506. <https://doi.org/10.1007/s001340051346>
- Lakshminrusimha, S., Manja, V., Mathew, B., & Suresh, G.K. (2015). Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *Journal of Perinatology*, 35(1), 8-15. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.199>
- Lanaro, D., Ruffini, N., Manzotti, A., & Lista, G. (2017). Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(12), e6408. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006408>
- Levi, J.R., Brody, R.M., McKee-Cole, K., Pribitkin, E., & O'Reilly, R. (2013). Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(6), 926-931. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.03.009>
- Liddle, S.D., & Pennick, V. (2015). Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD001139. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001139.pub4>
- Lienert, G.A., & Raatz, U. (1998). *Testaufbau und Testanalyse*. Beltz.
- Lissauer, T., & Fanaroff, A. (2013). *Neonatalogie. Eine Einführung*. Huber.
- Longin, E., Gerstner, T., Schaible, T., Lenz, T., & König S. (2006). Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(4), 303-308. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.058>
- Lund, I., Lundeberg, T., Kurosawa, M., & Uvnäs-Moberg, K. (1999). Sensory stimulation (massage) reduces blood pressure in unanaesthetized rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 78(1), 30-37. [https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(99\)00055-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(99)00055-7)

- Magoun, H. (1976). *Osteopathy in the Cranial Field*. Southerland Cranial Teaching Foundation.
- Major, B., Rattazzi, L., Brod, S., Pilipovic, I., Leposavic, G., & D'Acquisto, F. (2015). Massage-like stroking boosts the immune system in mice. *Scientific Reports*, 5, 10913. <https://doi.org/10.1038/srep10913>
- Manzotti, A., Cerritelli, F., Lombardi, E., La Rocca, S., Chiera, M., Galli, M., & Lista, G. (2020). Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39, 101116. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101116>
- Manzotti, A., Cerritelli, F., Lombardi, E., Monzani, E., Savioli, L., Esteves, J.E., Galli, M., La Rocca, S., Biasi, P., Chiera, M., & Lista, G. (2022). Osteopathic Manipulative Treatment Regulates Autonomic Markers in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Healthcare*, 10(5), 813. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050813>
- Marlier, L., Gaugler, C., & Messer, J. (2005). Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics*, 115(1), 83-88. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0865>
- Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M.A., & Samara, M. (2005). Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *The New England Journal of Medicine*, 352(1), 9-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041367>
- Martelli, M., Cardinali, L., Barlafante, G., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., & Cerritelli, F. (2014). Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(2), 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.01.009>
- McCracken, L.M., Gross, R.T., Sorg, P.J., & Edmands, T.A. (1993). Prediction of pain in patients with chronic low back pain: effects of inaccurate prediction and pain-related anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 31(7): 647-652. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(93\)90117-d](https://doi.org/10.1016/0005-7967(93)90117-d)

- McEvoy, C., Durand, M., & Hewlett, V. (1993). Episodes of spontaneous desaturations in infants with chronic lung disease at two different levels of oxygenation. *Pediatric Pulmonology*, 15(3), 140-144. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950150303>
- McGlone, F., Cerritelli, F., Walker, S., & Esteves, J. (2017). The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 72, 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.009>
- Meltzer, K.R., & Standley, P.R. (2007). Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 107(12), 527–536.
- Mihatsch, W.A., & Pohlandt, F. (2013). Enterale Ernährung von Frühgeborenen. In B. Rodeck & K.P. Zimmer (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (S. 611-617). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24710-1>
- Molinari, A.M. & Shubrook, J.H. (2021). Treatment options and current guidelines of care for pediatric type 2 diabetes patients: a narrative review. *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(4), 431-440. <https://doi.org/10.1515/jom-2020-0172>
- Nakamura, T., Horio, H., Miyashita, S., Chiba, Y., & Sato, S. (2005). Identification of development and autonomic nerve activity from heart rate variability in preterm infants. *Bio Systems*, 79(1-3), 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2004.09.006>
- Narendran, V., Visscher, M.O., Abril, I., Hendrix, S.W., & Hoath, S.B. (2010). Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatric Research*, 67(4),382-386. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d00b73>
- National Library of Medicine. (2012, March 5). *Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Length of Stay in Preterms*. Identifier NCT01544257. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01544257>

- National Library of Medicine. (2013, February 6). Early Exposure to OMT Prevents Long LOS. Identifier NCT01784835. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01784835>
- National Library of Medicine. (2013, May 13). Are Newborns Conscious of the Placebo Effect? Result From an RCT in Osteopathy. Identifier NCT01852500. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01852500>
- National Library of Medicine. (2023, May 17). *Effects of Touch on Brain Connectivity and Metabolic Biomarkers in Preterm Infants*. Identifier NCT05853991. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05853991>
- Pandit, P.B., Courtney, S.E., Pyon, K.H., Saslow, J.G., & Habib, R.H. (2001). Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics*, 108(3), 682-685. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.682>
- Pantalitschka, T., Sievers, J., Urschitz, M.S., Herberts, T., Reher, C., & Poets, C.F. (2009). Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F245-F248. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148981>
- Parige, R. (2018). Intrauterine exposure to methadone or buprenorphine: incidence and severity of neonatal abstinence syndrome. *The American Journal on Addictions*, 27(4), 298-299. <https://doi.org/10.1111/ajad.12753>
- Patural, H., Barthelemy, J.C., Pichot, V., Mazzocchi, C., Teyssier, G., Damon, G., & Roche, F. (2004). Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clinical Autonomic Research*, 14(6), 391-395. <https://doi.org/10.1007/s10286-004-0216-9>
- Perlman, J.M., & Volpe, J.J. (1985). Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics*, 76(3), 333-338.
- Philippi, H., Faldum, A., Schleupen, A., Pabst, B., Jung, T., Bergmann, H., Bieber, I., Kaemmerer, C., Dijs, P., & Reitter B. (2006). Infantile postural asymmetry and

- osteopathic treatment: a randomized therapeutic trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(1), 5-9. <https://doi.org/10.1017/s001216220600003x>
- Pillekamp, F., Hermann, C., Keller, T., von Gontard, A., Kribs, A., & Roth, B. (2007). Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity – implications for neurodevelopment. *Neonatology*, 91(3), 155-61. <https://doi.org/10.1159/000097446>
- Pizzolorusso, G., Cerritelli, F., Accorsi, A., Lucci, C., Tubaldi, L., Lancellotti, J., Barlafante, G., Renzetti, C., D'Incecco, C., & Perri, F.P. (2014). The Effect of Optimally Timed Osteopathic Manipulative Treatment on Length of Hospital Stay in Moderate and Late Preterm Infants: Results from a RCT. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 243539. <https://doi.org/10.1155/2014/243539>
- Pizzolorusso, G., Turi, P., Barlafante, G., Cerritelli, F., Renzetti, C., Cozzolino, V., D'Orazio, M., Fusilli, P., Carinci, F., & D'Incecco, C. (2011). Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropratic & Manual Therapies*, 19(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2045-709X-19-15>
- Poder, T.G., & Lemieux, R. (2013). How effective are spiritual care and body manipulation therapies in pediatric oncology? A systematic review of the literature. *Global Journal of Health Science*, 6(2), 112-127. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n2p112>
- Poets, C., Bohnhorst, B., & Roth, B. (2014). *Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen*. Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. S2k-Leitlinie Nr. 024-013. AWMF.
- Posadzki, P., Lee, M.S., & Ernst, E. (2013). Osteopathic Manipulative Treatment for Pediatric Conditions: a systematic review. *Pediatrics*, 132(1), 140-152. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3959>

- Prevost, C. P., Gleberzon, B., Carleo, B., Anderson, K., Cark, M., & Pohlman, K.A. (2019). Manual therapy for the pediatric population: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1) 60. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2447-2>
- Raith, W., Marschik, P.B., Sommer, C., Maurer-Fellbaum, U., Amhofer, C., Avian, A., Löwenstein, E., Soral, S., Müller, W., Einspieler, C., & Urlesberger, B. (2016). General Movements in preterm infants undergoing craniosacral therapy: a randomised controlled pilot-trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(12), 2-9. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-0984-5>
- Ramanathan, R., Corwin, M.J., Hunt, C.E., Lister, G., Tinsley, L.R., Baird, T., Silvestri, J.M., Crowell, D.H., Hufford, D., Martin, R.J., Neuman, M.R., Weese-Mayer, D.E., Cupples, L.A., Peucker, M., Willinger, M., & Keens, G. (2001). Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *Journal of the American Medical Association*, 285(17), 2199-2207. <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2199>
- Rebitzer, M. (2016). *Stellenwert der Logopädie auf der Neonatologie*. (Bachelorarbeit, FH Campus Wien). <https://pub.fh-campuswien.ac.at/>
- Reher, C., Kuny, K.D., Pantalitschka, T., Urschitz, M.S., & Poets, C.F. (2008). Randomised crossover trial of different postural interventions on bradycardia and intermittent hypoxia in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 93(4), F289-F291. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.132746>
- Robel-Tillig, E. (2010). Richtwerte für Herzfrequenz und Blutdruck. In G. Jorch & A. Hübler (Hrsg.), *Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen* (S. 227-228). Thieme. <https://DOI.org/10.1055/b-002-85528>
- Roland, H., Brown, A., Rousselot, A., Freeman, N., Wieting, J.M., Bergman, S., & Mondal, D. (2022). Osteopathic Manipulative Treatment Decreases Hospital Stay and Healthcare

- Cost in the Neonatal Intensive Care Unit. *Medicines*, 9(10), 49.
<https://doi.org/10.3390/medicines9100049>
- Rönz, B., & Strohe, H.G. (1994). *Lexikon Statistik*. Gabler Verlag.
- Sachs, L., & Hedderich, J. (2006). *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Springer Spektrum.
- Saigal, S. & Doyle, L.W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 371(9608), 261-269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Saigal, S., Stoskopf, B., Boyle, M., Paneth, N., Pinelli, J., Streiner, D., & Goddeeris, J. (2007). Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics*, 119(3), e562-e573. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2328>
- Schmidt, B., Anderson, P.J., Doyle, L.W., Dewey, D., Grunau, R.E., Asztalos, E.V., Davis, P.G., Tin, W., Moddemann, D., Solimano, A., Ohlsson, A., Barrington, K.J., & Roberts, R.S. (2012). Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Journal of the American Medical Association*, 307(3), 275-282. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2024>
- Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., Solimano, A., & Tin, W. (2007). Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 357(19), 1893-1902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679>
- Schwerla, F., Daake, B., Moeckel, E., & Resch, K.L. (2021). Osteopathic Treatment of Infants in Their First Year of Life: A Prospective Multicenter Observational Study (OSTINF Study). *Complementary Medicine Research*, 28(5), 395-406. <https://doi.org/10.1159/000514413>

- Sekar, K.C., Duke, J.C., Toubas, P.L., & McCaffree, M.A. (1988). Elevated central apnea and oxygen desaturation occurs among bronchopulmonary dysplasia infants recently weaned off oxygen. *Pediatric Research*, 23, 524a.
- Simakajornboon, N., Beckerman, R.C., Mack, C., Sharon, D., & Gozal, D. (2002). Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics*, 110(5), 884-888. <https://doi.org/10.1542/peds.110.5.884>
- Slocum, C., Hibbs, A.M., Martin, R.J., & Orenstein, S.R. (2007). Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. *Current Gastroenterology Reports*, 9(3), 219-224. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0022-3>
- Smith, C.A., Levett, K.M., Collins, C.T., Dahlen, H.G., Ee, C.C., & Sukanuma, M. (2018). Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD009290. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009290.pub3>
- Sreenan, C., Etches, P.C., Demianczuk, N., & Robertson, C.M. (2001). Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: Association with prolonged doxapram therapy for apnea. *The Journal of Pediatrics*, 139(6), 832-837. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119592>
- Stanton, D.F., & Wieting, J.M. (1999). Osteopathic medicine and the role of manipulation in the treatment of chronic pain. In K.N. Anchor, & T.C. Felicetti, *Disability Analysis in Practice: Framework for an Interdisciplinary Science* (pp. 11-22). Kendall Hunt Publishing.
- Stumptner, V. (2016). *Ergotherapie mit Frühgeborenen in der Neonatologie: Vergleich von internationaler Literatur und österreichischer Praxis*. (Bachelorarbeit, FH Campus Wien). <https://pub.fh-campuswien.ac.at/>

- Tozzi, P. (2012). Selected fascial aspects of osteopathic practice. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 16(4), 503–519. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2012.02.003>
- Trac, M.H., McArthur, E., Jandoc, R., Nixon, S.N., Nash, D.M., Hackam, D.G., & Carg, A.X. (2016). Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *Canadian Medical Association Journal*, 188(7), 120-129. <https://doi.org/10.1503%2Fcmaj.150901>
- Uehara, H., Yoshioka, H., Nagai, H., Ochiai, R., Naito, T., Hasegawa, K., & Sawada, T. (2000). Doxapram accentuates white matter injury in neonatal rats following bilateral carotid artery occlusion. *Neuroscience Letters*, 281(2-3), 191-194. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00859-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00859-4)
- Van Someren, V., Linnett, S.J., Stothers, J.K., & Sullivan, P.G. (1984). An investigation into the benefits of resiting nasogastric feeding tubes. *Pediatrics*, 74(3), 379-83.
- Vandenplas, Y., Denayer, E., Vandenbossche, T., Vermet, L., Hauser, B., Deschepper, J., & Engelen, A. (2008). Osteopathy may decrease obstructive apnea in infants: a pilot study. *Osteopathic Medicine and Primary Care*, 2, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-4732-2-8>
- Vismara, L., Manzotti, A., Tarantino, A.G., Bianchi, G., Nonis, A., La Rocca, S., Lombardi, E., Lista, G., & Agosti, M. (2019). Timing of oral feeding changes in premature infants who underwent osteopathic manipulative treatment. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.003>
- Vlaeyen, J.W., Kole-Snijders, A.M., Boeren, R.G., & van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62(3), 363-372. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00279-N](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00279-N)
- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., & Main, C.J. (1993). A fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*, 52(2), 157-168. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90127-B](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90127-B)

- Ward, R.C., Hruby, R.J., Jerome, J.A., Jones, J.M., Kappler, R.E., Kuchera, M.L., Kuchera, W.A., Patterson, M.M., & Rubin, B.R. (2002). *Foundations for Osteopathic Medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins.
- Westkamp, E., Soditt, V., Adrian, S., Bohnhorst, B., Groneck, P., & Poets, C.F. (2002). Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biology of the Neonate*, 82(4), 228-232. <https://doi.org/10.1159/000065891>
- Wheatley, E., & Kennedy, K.A. (2009). Cross-over trial of treatment for bradycardia attributed to gastroesophageal reflux in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 155(4), 516-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.044>
- WHO/DIMDI (2019). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10-GM Version 2020). <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>
- Zeiner, V., Storm, H., & Doheny, K.K. (2016). Preterm infants' behaviors and skin conductance responses to nurse handling in the NICU. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(15), 2531-2536. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1092959>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Suche in elektronischen Datenbanken.....	14
Tabelle 2: Auswahlkriterien für die Auswertung der 21 Studien und zwei Reviews.....	15
Tabelle 3: Bewertung der Studien durch zwei Beurteiler*innen.....	25
Tabelle 4: Bewertungsergebnisse und Power der Studien A-I	26

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowdiagramm.....	18
Abbildung 2: Berichtsqualität, Validität und Power der einzelnen Studien.....	26
Abbildung 3: Signifikante Effekte von OMT in %.....	27
Abbildung 4: Verteilung der Ergebnisse in %.....	27

Abkürzungsverzeichnis

BLT	Balanced ligamentous tension
CA	Corrected Age (korrigiertes Alter)
CCT	Controlled Clinical Trial (kontrollierte klinische Studie)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EPICE	Effective Perinatal Intensive Care in Europe
GA	Gestational Age (Gestationsalter)
ICD-10	International Classification of Diseases Version 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10)
LOS	Length of Stay (Dauer des Spitalsaufenthaltes)
LPT	Lymphatic Pump Technique (Lymphpumpentechnik)
MOSAIC-Projekt	Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Births
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit (Neugeborenen- Intensivstation)
OCM	Osteopathic Cranial Manipulation (Osteopathische Schädelmanipulation)
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OMT	Osteopathische Manipulative Therapie
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SHIPS	Screening for Health in Infants born very Preterm
VPT	Very Preterm Neonates (sehr früh geborene Säuglinge)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Anhang A

Liste der 23 eingeschlossenen Datensätze

1. Neonatology and Osteopathy (NEO) Study: effect of OMT on preterms' length of stay (Cerritelli et al., 2012b)
2. Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Length of Stay in Preterms (National Library of Medicine 2012)
3. Early Exposure to OMT Prevents Long LOS (National Library of Medicine 2013)
4. Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Pain in Preterms (Cerritelli et al., 2015b)
5. Is the placebo effect revealable in newborns? Results from an RCT in osteopathy (Cerritelli et al., 2012a)
6. Osteopathic manipulative treatment and pain in preterms: study protocol for a randomised controlled trial (Cerritelli et al., 2015a)
7. The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: results from a RCT (Pizzolorusso et al., 2014)
8. Osteopathic Manipulative Treatment Regulates Autonomic Markers in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial (Manzotti et al., 2022)
9. Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial (Cerritelli et al., 2013a)
10. Are Newborns Conscious of the Placebo Effect? Result From an RCT in Osteopathy (National Library of Medicine 2013)
11. Osteopathic Manipulative Treatment in Neonatal Intensive Care Units (Cicchitti et al., 2020)
12. Does Compression of the Fourth Ventricle Cause Preterm Labor? Analysis of Data From the PROMOTE Study (Hensel & Roane, 2019)
13. Neonatology-osteopathy (NE-O) study: RCT on the effect of osteopathic manipulative treatment on LOS (Accorsi et al., 2012)

14. Effects of Touch on Brain Connectivity and Metabolic Biomarkers in Preterm Infants (National Library of Medicine 2017)
15. Effects of osteopathic treatment versus static touch on heart rate and oxygen saturation in premature babies: a randomized controlled trial (Manzotti et al., 2020)
16. General Movements in preterm infants undergoing craniosacral therapy: a randomised controlled pilot-trial (Raith et al., 2016)
17. Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study (Pizzolorusso et al., 2011)
18. Effectiveness of osteopathic manipulative treatment in neonatal intensive care units: protocol for a multicentre randomised clinical trial (Cerritelli et al., 2013b)
19. Intrauterine exposure to methadone or buprenorphine: incidence and severity of neonatal abstinence syndrome (Parige, 2017)
20. A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms (Cerritelli et al., 2015b)
21. Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial (Martelli et al., 2014)

zwei Reviews:

22. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy (Liddle & Pennick, 2015)
23. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour (Smith et al., 2018)

Modifizierte Downs and Black-Checkliste für die Bewertung der methodischen Qualität sowohl randomisierter als auch nicht randomisierter Studien (übersetzt von der Autorin)

1. Ist die Hypothese/das Ziel/die Zielsetzung der Studie klar beschrieben? Ja = 1 Nein = 0

2. Sind die wichtigsten zu messenden Ergebnisse im Abschnitt „Einführung“ oder „Methoden“ klar beschrieben? Wenn die Hauptergebnisse erstmals im Abschnitt „Ergebnisse“ erwähnt werden, sollte die Frage mit „Nein“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0

3. Sind die Merkmale der in die Studie einbezogenen Patienten klar beschrieben? In Kohortenstudien und Studien sollten Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien angegeben werden. Bei Fall-Kontroll-Studien sollten eine Falldefinition und die Quelle für die Kontrollen angegeben werden. Ja = 1 Nein = 0

4. Sind die Interventionen von Interesse klar beschrieben? Die zu vergleichenden Behandlungen und Placebo (sofern relevant) sollten klar beschrieben werden. Ja = 1 Nein = 0

5. Sind die Verteilungen der wichtigsten Störfaktoren in jeder zu vergleichenden Gruppe von Probanden klar beschrieben? Es wird eine Liste der wichtigsten Störfaktoren bereitgestellt. Ja = 2 Teilweise = 1 Nein = 0

6. Sind die Hauptergebnisse der Studie klar beschrieben? Für alle wichtigen Ergebnisse sollten einfache Ergebnisdaten (einschließlich Nenner und Zähler) angegeben werden, damit der Leser die wichtigsten Analysen und Schlussfolgerungen überprüfen kann. (Diese Frage deckt nicht die unten betrachteten statistischen Tests ab). Ja = 1 Nein = 0

7. Bietet die Studie Schätzungen der zufälligen Variabilität in den Daten für die Hauptergebnisse? Bei nicht normalverteilten Daten sollte der Interquartilbereich der Ergebnisse angegeben werden. Bei normalverteilten Daten sollten der Standardfehler, die Standardabweichung oder die Konfidenzintervalle angegeben werden. Wird die Verteilung der Daten nicht beschrieben, muss davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Schätzungen angemessen waren, und die Frage sollte mit Ja beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0

8. Wurden alle wichtigen unerwünschten Ereignisse gemeldet, die eine Folge des Eingriffs sein könnten? Dies sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn die Studie zeigt, dass ein umfassender Versuch unternommen wurde, unerwünschte Ereignisse zu messen. (Eine Liste möglicher unerwünschter Ereignisse wird bereitgestellt). Ja = 1 Nein = 0

9. Wurden die Merkmale von Patienten beschrieben, die der Nachbeobachtung nicht zugänglich waren? Dies sollte mit „Ja“ beantwortet werden, wenn es keine Verluste für die Nachverfolgung gab oder wenn die Verluste für die Nachverfolgung so gering waren, dass die Ergebnisse durch ihre Einbeziehung nicht beeinträchtigt würden. Dies sollte mit „Nein“ beantwortet werden, wenn in einer Studie nicht die Anzahl der Patienten angegeben wird, die für die Nachuntersuchung verloren gingen. Ja = 1 Nein = 0

10. Wurden tatsächliche Wahrscheinlichkeitswerte (z. B. 0,035 statt $<0,05$) für die Hauptergebnisse gemeldet, es sei denn, der Wahrscheinlichkeitswert beträgt weniger als 0,001? Ja = 1 Nein = 0

1-10: Externe Validität

11. Wurden die Probanden zur Teilnahme an der Studie gebeten, die repräsentativ für die Gesamtpopulation waren, aus der sie rekrutiert wurden? Die Studie muss die Ausgangspopulation der Patienten identifizieren und beschreiben, wie die Patienten ausgewählt wurden. Patienten wären repräsentativ, wenn sie die gesamte Quellpopulation, eine nicht ausgewählte Stichprobe aufeinanderfolgender Patienten oder eine Zufallsstichprobe umfassen würden. Eine Zufallsstichprobe ist nur dann möglich, wenn eine Liste aller Mitglieder der relevanten Grundgesamtheit vorliegt. Wenn eine Studie den Anteil der Ausgangspopulation, aus der die Patienten stammen, nicht angibt, sollte die Frage mit „nicht bestimmbar“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

Anhang zu: Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. Makrolid-Antibiotika und das Risiko ventrikulärer Arrhythmien bei älteren Erwachsenen. CMAJ 2016. DOI:10.1503/cmaj.150901. Copyright © 2016 Die Autoren oder ihre Arbeitgeber. Um diese Ressource in einem zugänglichen Format zu erhalten, kontaktieren Sie uns bitte unter cmajgroup@cmaj.ca.

12. Waren die zur Teilnahme bereiten Probanden repräsentativ für die gesamte Bevölkerung, aus der sie rekrutiert wurden? Anzugeben ist der Anteil der Befragten, die zustimmten. Die Validierung, dass die Stichprobe repräsentativ war, würde den Nachweis umfassen, dass die

Verteilung der wichtigsten Störfaktoren in der Studienstichprobe und der Quellpopulation gleich war. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

13. Waren das Personal, die Orte und die Einrichtungen, in denen die Patienten behandelt wurden, repräsentativ für die Behandlung, die die Mehrheit der Patienten erhält? Damit die Frage mit „Ja“ beantwortet werden kann, sollte die Studie zeigen, dass die Intervention repräsentativ für die in der Ausgangspopulation verwendete Intervention war. Die Frage sollte mit „Nein“ beantwortet werden, wenn der Eingriff beispielsweise in einem Fachzentrum durchgeführt wurde, das nicht repräsentativ für die Krankenhäuser ist, die der Großteil der Ausgangsbevölkerung besuchen würde. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0 Interne Validität – Bias

14. Wurde versucht, die Probanden für die Intervention, die sie erhalten haben, blind zu machen? Bei Studien, bei denen die Patienten keine Möglichkeit hätten zu wissen, welche Intervention sie erhalten haben, sollte dies mit „Ja“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Nicht bestimmbar = 0

15. Wurde versucht, diejenigen zu blenden, die die Hauptergebnisse der Intervention messen? Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

16. Wenn eines der Ergebnisse der Studie auf „Datenausbaggerung“ beruhte, wurde dies klargestellt? Auf Analysen, die zu Beginn der Studie nicht geplant waren, sollte deutlich hingewiesen werden. Wenn keine retrospektiven ungeplanten Subgruppenanalysen gemeldet wurden, antworten Sie mit „Ja“. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

17. Passen sich die Analysen in Studien und Kohortenstudien an unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern von Patienten an, oder ist in Fall-Kontroll-Studien der Zeitraum zwischen der Intervention und dem Ergebnis gleich? für Fälle und Kontrollen? Wenn die Nachsorge für alle Studienpatienten gleich war, sollte die Antwort „Ja“ lauten. Wenn unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern beispielsweise durch eine Überlebensanalyse berücksichtigt würden, sollte die Antwort „Ja“ lauten. Studien, bei denen Unterschiede im Follow-up ignoriert werden, sollten mit „Nein“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

18. Waren die zur Bewertung der Hauptergebnisse verwendeten statistischen Tests angemessen? Die verwendeten statistischen Verfahren müssen für die Daten geeignet sein. Beispielsweise sollten für kleine Stichprobengrößen nichtparametrische Methoden verwendet werden. Wenn nur wenige statistische Analysen durchgeführt wurden, aber keine Hinweise auf eine Verzerrung vorliegen, sollte die Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Wenn die Verteilung der Daten (normal oder nicht) nicht beschrieben wird, muss davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Schätzungen angemessen waren, und die Frage sollte mit „Ja“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

19. War die Einhaltung der Intervention(en) zuverlässig? Wenn die zugewiesene Behandlung nicht eingehalten wurde oder eine Gruppe kontaminiert war, sollte die Frage mit „Nein“ beantwortet werden. Bei Studien, bei denen die Auswirkung einer Fehlklassifizierung wahrscheinlich zu einer Verzerrung der Assoziation zur Null führen würde, sollte die Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

20. Waren die verwendeten Hauptergebnismaße genau (gültig und zuverlässig)? Bei Studien, in denen die Ergebnismaße klar beschrieben sind, sollte die Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Bei Studien, die sich auf andere Arbeiten beziehen oder die die Genauigkeit der Ergebnismaße belegen, sollte die Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Nicht bestimmbar = 0 Interne Validität – Confounding (Auswahlbias)

21. Gehörten die Patienten zu unterschiedlichen Interventionsgruppen (Studien und Kohortenstudien) oder wurden die Fälle und Kontrollen (Fall-Kontroll-Studien) aus derselben Population rekrutiert? Beispielsweise sollten Patienten für alle Vergleichsgruppen aus demselben Krankenhaus ausgewählt werden. Die Frage sollte bei Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, für die keine Informationen vorliegen, nicht bestimmt werden können. Ja = 1. Nein = 0. Nicht bestimmbar = 0 bezüglich der Herkunft der in die Studie einbezogenen Patienten.

22. Waren die Probanden in verschiedenen Interventionsgruppen (Studien und Kohortenstudien) oder wurden die Fälle und Kontrollen (Fall-Kontroll-Studien) über denselben Zeitraum rekrutiert? Bei einer Studie, in der der Zeitraum, über den Patienten rekrutiert wurden, nicht angegeben ist, sollte die Frage so beantwortet werden, dass keine Bestimmung möglich ist. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

23. Wurden die Probanden in Interventionsgruppen randomisiert? Studien, in denen angegeben wird, dass die Probanden randomisiert wurden, sollten mit „Ja“ beantwortet werden, es sei denn, die Randomisierungsmethode würde keine zufällige Zuordnung gewährleisten. Beispielsweise

würde die alternative Zuordnung mit „Nein“ bewertet, da sie vorhersehbar ist. Ja = 1 Nein = 0
Kann nicht bestimmt werden = 0

24. Wurde die randomisierte Interventionszuweisung sowohl den Patienten als auch dem Gesundheitspersonal verborgen, bis die Rekrutierung abgeschlossen und unwiderruflich war? Alle nicht randomisierten Studien sollten mit „Nein“ beantwortet werden. Wenn der Auftrag vor den Patienten, aber nicht vor dem Personal verborgen war, sollte die Frage mit „Nein“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

25. Gab es in den Analysen, aus denen die Hauptergebnisse gezogen wurden, eine angemessene Anpassung für Confounding? Diese Frage sollte für Studien mit „Nein“ beantwortet werden, wenn: die Hauptschlussfolgerungen der Studie auf Analysen der Behandlung und nicht auf der Absicht zur Behandlung beruhten; die Verteilung bekannter Störfaktoren in den verschiedenen Behandlungsgruppen wurde nicht beschrieben; oder die Verteilung bekannter Störfaktoren unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen, wurde jedoch in den Analysen nicht berücksichtigt. In nicht randomisierten Studien sollte die Frage mit „Nein“ beantwortet werden, wenn die Wirkung der wichtigsten Störfaktoren nicht untersucht wurde oder ein Störfaktor nachgewiesen wurde, aber in der Endanalyse keine Anpassung vorgenommen wurde. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

26. Wurden Verluste von Patienten zur Nachsorge berücksichtigt? Wenn die Anzahl der Patienten, die zur Nachsorge verloren gingen, nicht gemeldet wird, sollte die Frage mit „nicht bestimmbar“ beantwortet werden. Wenn der Anteil, der bis zur Nachuntersuchung verloren ging, zu gering war, um die Hauptergebnisse zu beeinflussen, sollte die Frage mit „Ja“ beantwortet werden. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0 Aussagekraft

27. Hatte die Studie eine ausreichende Aussagekraft, um einen klinisch wichtigen Effekt zu erkennen, bei dem der Wahrscheinlichkeitswert für einen zufälligen Unterschied weniger als 5 % beträgt? Die Stichprobengrößen wurden berechnet, um einen Unterschied von x % und y % festzustellen. Ja = 1 Nein = 0 Kann nicht bestimmt werden = 0

Modified Downs and Black checklist for the assessment of the methodological quality of both randomized and non-randomized studies (Trac et al., 2016)

Item	Criteria	Possible Answers
Reporting		
1	Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?	Yes = 1 No = 0
2	Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.	Yes = 1 No = 0
3	Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.	Yes = 1 No = 0
4	Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.	Yes = 1 No = 0
5	Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.	Yes = 2 Partially = 1 No = 0
6	Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).	Yes = 1 No = 0
7	Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0

8	Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).	Yes = 1 No = 0
9	Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.	Yes = 1 No = 0
10	Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?	Yes = 1 No = 0
External validity		
11	Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
13	Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

Internal validity - bias		
14	Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
15	Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	If any of the results of the study were based on “data dredging”, was this made clear? Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
19	Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

20	Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - confounding (selection bias)		
21	Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time? For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	Were study subjects randomized to intervention groups? Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
24	Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable? All non-randomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
25	Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn? This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

26	Were losses of patients to follow-up taken into account? If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Power		
27	Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0