

Einfluss der Osteopathie auf das Hormon Cortisol

Systematisches Review

MASTER - THESIS

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Universitätslehrgang Osteopathie

vorgelegt von

Christoph Lederbauer, BSc

11846423

Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin 1: Mag. Dr. Astrid Grant Hay



23. Oktober 2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Christoph Lederbauer, BSc, geboren am 24.11.1988 in St. Leonhard am Forst 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.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Das Ziel dieses systematischen Reviews ist die Effektivität der Osteopathie auf den Cortisolspiegel anhand der bestehenden wissenschaftlichen Evidenz zu untersuchen.

Methodik: Für diese Übersichtsarbeit wurden die Datenbanken PubMed, Cochrane Library, Ostmed-Dr, Research Gate, Osteopathic Research Web sowie im „Journal of the American Osteopathic Association“ und im „International Journal of Osteopathic Medicine“ nach geeigneten Studien anhand spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien gesucht. Die Literaturrecherche fand im Zeitraum vom 15. Februar bis 5. Juni 2020 statt. Für die Qualitätsanalyse der ausgewählten Studien wurden die Downs und Black Checkliste verwendet. Die Übersichtsarbeit wurde in Anlehnung an das PRISMA Statement verfasst.

Resultate: 15 Studien wurden in das systematische Review für die weitere Analyse aufgenommen. Bei neun von 15 Studien zeigten die Messungen keine signifikante Änderung des Cortisols. Eine von zwei Studien mit osteopathischen Behandlungen und eine von zwei Studien mit Techniken aus der craniosacralen Osteopathie zeigten eine signifikante Reduktion von Cortisol. High Velocity Low Amplitude Thrust (HVLAT) Techniken bzw. Manipulation der Wirbelsäule konnten bei fünf von neun Studien keine signifikanten Veränderungen des Cortisolspiegels erzielen. Einzelne Techniken wie die Myofascial-Release-Technik oder die Rib-Raising-Technik konnten in den Studien keine signifikanten Unterschiede der Cortisolwerte direkt nach der Intervention bewirken.

Conclusion: Durch die geringe Probandenzahl in beinahe allen Studien und vorhandene Mängel in der Studiendurchführung bleibt unklar, ob die Osteopathie Cortisol wesentlich beeinflussen kann. Die ausbleibenden Effekte und die teils widersprüchlichen Ergebnisse bei der Mehrzahl an Studien könnten auf die Limitationen insbesondere auf die Messmethodik und die mangelhafte Berücksichtigung der Störfaktoren zurückzuführen sein.

Schlüsselwörter: Osteopathie, Manual Therapie, Cortisol, Stress

ABSTRACT

Objective: The objective of this systematic review was to evaluate the current scientific evidence concerning the influence of osteopathy on cortisol levels.

Method: To find relevant Articles for this systematic review, an electronic literature search in the databases of PubMed, Cochrane Library, Ostmed-Dr, Research Gate, Osteopathic Research Web as well as in the „Journal of the American Osteopathic Association“ and the „International Journal of Osteopathic Medicine“, was conducted. The selection was based on specific inclusion and exclusion criteria. The literature search was performed between the 15th of February to the 5th of June 2020. The systematic review was done according to the PRISMA Statement and the quality of the selected studies was evaluated using the Downs and Black Checklist.

Results: 15 studies were included in this review for further assessment. Nine of 15 articles showed no significant change in cortisol levels both within- and between- groups. One of two studies using an osteopathic manipulative treatment intervention and one of two studies using craniosacral techniques found a significant reduction of cortisol. Five of nine studies did not find significant differences in the proportion of cortisol after High Velocity Low Amplitude Thrusts of the spine or spinal manipulations. A rib raising and a myofascial release technique could not alter cortisol levels significantly immediately after the intervention.

Conclusion: Due to small sample sizes and low quality in almost all studies, it remains unclear, if osteopathic manipulative treatment has a sufficient effect on cortisol. Limitations in cortisol collection methods and the inadequate control of confounding factors are possible reasons for the missing effects and the mixed evidence in the majority of the studies.

Keywords: osteopathy, manual therapy, cortisol, stress

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
KURZZUSAMMENFASSUNG	II
ABSTRACT	III
1 EINLEITUNG	4
2 HINTERGRUND	6
2.1 Cortisol	6
2.1.1 Definition	6
2.1.2 Produktion	6
2.1.3 Ausschüttung von Cortisol.....	7
2.1.4 Steuerung des Cortisolspiegels.....	8
2.1.5 Wirkungen von Cortisol	9
2.2 Stress und Cortisol	12
2.2.1 Definition Stress	12
2.2.2 Physiologische und pathologische Reaktionen auf Stress.....	12
2.3 Krankheitsbilder in Verbindung mit Cortisol	14
2.3.1 Erkrankungen der Nebennierenrinde	14
2.3.2 Hypocortisolismus	14
2.3.3 Hypercortisolismus	15
2.4 Diagnostik	16
2.5 Einflussfaktoren von Cortisol	17
2.6 Behandlungsansätze von Cortisol in der Osteopathie	18
2.6.1 Behandlungen der Nebenniere	19
2.6.2 Behandlung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.....	20
2.6.3 Behandlung des autonomen Nervensystems.....	20
2.6.4 Weitere Behandlungsansätze	20
2.7 Bisherige Reviews zu Cortisoluntersuchungen in der manuellen Medizin	21
2.7.1 Massage und Cortisol.....	21
2.7.2 Manualtherapie und Cortisol	23

2.7.3	Osteopathie und Cortisol.....	23
3	METHODIK	25
3.1	Ziel der Studie.....	25
3.2	Suchstrategie.....	25
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
3.4	Methodik der Studienauswahl.....	26
3.5	Datenverarbeitung und Qualitätsbeurteilung	26
4	ERGEBNISSE.....	28
4.1	Studienselektion.....	28
4.2	Studiencharakteristika.....	29
4.2.1	Studiendesign.....	29
4.2.2	Probanden/innen	29
4.2.3	Interventions- und Kontrollgruppen	33
4.2.4	Cortisol Messung und Messzeitpunkte.....	34
4.3	Methodologische Qualitätsbeurteilung der Studien	35
4.4	Ergebnisse der Studien	36
5	DISKUSSION	37
5.1	Effekte der Techniken	37
5.1.1	Osteopathie Behandlung.....	37
5.1.2	Craniosacrale Osteopathie.....	38
5.1.3	HVLAT und Wirbelsäulenmanipulation.....	40
5.1.4	Myofascial Release Technik.....	48
5.1.5	Rib Raising Technik	49
5.2	Beurteilung der Ergebnisse	49
5.2.1	Limitationen aufgrund der untersuchten Probanden/innen	50
5.2.2	Limitationen aufgrund der verwendeten Messmethodik.....	51
5.2.3	Limitationen aufgrund der Einflussfaktoren auf Cortisol.....	52
5.2.4	Limitationen aufgrund der verwendeten Intervention bzw. Technik	54
5.2.5	Limitationen aufgrund der Qualitätsanalyse	55
5.2.6	Limitationen von Cortisol als Indikator für Stress	55

5.3	Limitationen des systematischen Reviews	56
6	CONCLUSION	58
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	58
6.2	Studienaussichten	59
6.3	Interessenskonflikt.....	60
	LITERATURVERZEICHNIS	61
	TABELLENVERZEICHNIS.....	66
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68
	ANHANG A SUCHPROTOKOL.....	69
	ANHANG B PRISMA 2009 CHECKLIST	73
	ANHANG C DOWNS AND BLACK CHECKLIST.....	75
	ANHANG D STUDIENANALYSE NACH DOWNS UND BLACK.....	77

1 Einleitung

Das Hormonsystem ist neben dem Nervensystem, das zweite große Koordinations- und Kommunikationssystem. Fast alle wichtigen Vorgänge von Geburt bis zum Tod werden im Körper durch Hormone gesteuert oder beeinflusst (Liem & Tsolodimos, 2016). Das Steroidhormon Cortisol ist an vielen wesentlichen Funktionen des Stoffwechsels, des Immunsystems und der Stressreaktion beteiligt. Es liefert für den Stoffwechsel die nötige Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Dies wird bewerkstelligt durch die Lipolyse (Spaltung von Fettsäuren) und die Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch die Förderung von Glucoseumwandlungsprozesse in der Leber. Weiters fördert Cortisol den Eiweiß- und Aminosäurenabbau (Schweitzer, 2014).

Glukokortikoide wie Cortisol haben entzündungshemmende Eigenschaften und unterdrücken das Immunsystem und sind hilfreich bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen und Allergien. Jedoch können sie Wundheilungsprozesse verlangsamen und in hohen Dosen zu körperlichen und psychischen Störungen führen (Tortora & Derrickson, 2006).

Psychischer und physischer Stress führen zur Aktivierung des Sympathikus und zur Ausschüttung von den Stresshormonen Cortisol und Adrenalin (Schweitzer, 2014). Die natürlichen Stressreaktionen des Körpers können, wenn sie über längere Zeit anhalten, schädlich werden und durch erhöhte Cortisolspiegel zu Infektionen, Magen- und Darmbeschwerden, Erhöhung des Blutzuckerspiegels und Osteoporose führen (Liem & Tsolodimos, 2016). Weiters kann ein lang erhöhter Cortisolspiegel Bluthochdruck und schwere Depressionen sowie Psychosen begünstigen (Schweitzer, 2014).

Aufgrund der vielseitigen Wirkungsweise auf unterschiedliche Körpersysteme haben Hormone wie Cortisol einen wichtigen Stellenwert in der ganzheitlichen Betrachtungsweise der Osteopathie. Laut Liem und Tsolodimos (2016) können osteopathische Behandlungen auf die Durchblutung und Nervenversorgung der Hormondrüsen einwirken und somit ihre Aktivität normalisieren. Nach derzeitigem Wissensstand des Autors sind die Wirkmechanismen auf das endokrine System durch die Osteopathie jedoch kaum belegt. Perstling und Porthun (2017) untersuchten zwar in einem systematischen Review die Wirkung von osteopathischen Techniken auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HHN-Achse) in Bezug auf den psychischen Bereich, sie konnten jedoch keine Aussage treffen, weil es zu wenige Studien gab.

Im Bereich der manuellen Medizin gibt es ein narratives Review von Colombi und Testa (2019) und eine Meta-Analyse von Kovanur-Sampath, Mani, Cotter, Gisselman, und Tumilty (2017). Beide Artikel haben ähnliche Studien zu Wirbelsäulenmanipulation und Cortisol untersucht. Colombi und Testa (2019) haben zwar Effekte auf das Cortisol gefunden, jedoch zweifeln sie

an der klinischen Relevanz aufgrund der mangelnden Qualität und Methodik der untersuchten Studien. Sampath et al. (2017) konnten signifikante Unterschiede der Cortisolveränderungen direkt nach der Intervention zeigen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Qualität der Evidence bezeichneten die Autoren als moderat.

Im Bereich Massage konnte Field mit ihren beiden Reviews zeigen, dass Massage Therapie eine Reduktion von Cortisol bei Patienten/innen mit unterschiedlichen Erkrankungen erzielen kann (Field, 2014, 2016). Bei diesen Reviews wurden jedoch eine mangelnde systematische Vorgehensweise und Qualitätsbeurteilung festgestellt. Im Gegenzug dazu konnten zwei Meta-Analysen und ein quantitatives Review mit meta-analytischen Methoden größtenteils keine signifikante Reduktion von Cortisol durch Massage feststellen (Moyer, Rounds, & Hannum, 2004; Moyer, Seefeldt, Mann, & Jackley, 2011; Pan, Yang, Wang, Zhang, & Liang, 2014).

Die bisherige Evidenz ist von widersprüchlichen Ergebnissen und mangelhafter Qualität der Studien mit geringer Probandenzahl geprägt. Dem Autor sind keine systematischen Reviews bekannt, die den Einfluss der Osteopathie auf Cortisol analysiert haben. Das Ziel dieses systematischen Reviews ist eine Übersicht der wissenschaftlichen Studien zu geben, die osteopathische Behandlungen bzw. Techniken und die Wirkung auf das Hormon Cortisol untersucht haben.

In der Praxis gilt das endokrine System als möglicher Behandlungsansatz in der Osteopathie. Das Steroidhormon Cortisol ist Bestandteil und Biomarker der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HHN-Achse) und hat wesentliche Einflüsse auf die Stressreaktion und somit auf unterschiedliche Körpersysteme wie das Nervensystem, den Stoffwechsel und das Immunsystem. Dieses Review könnte möglicherweise helfen, die Wirkungsweise der Osteopathie auf Schmerz, Immunsystem oder Stoffwechsel über die Zusammenhänge mit Cortisol zu verstehen.

Der Speichelcortisol wird außerdem als nützlicher Biomarker in der Stressforschung eingesetzt (Hellhammer, Wüst, & Kudielka, 2009). Somit kann möglicherweise gezeigt werden, ob osteopathische Behandlungen Stress über die HHN-Achse beeinflussen kann. Dies würde ein weiteres Behandlungsfeld aus dem psychischen Bereich für die Osteopathie wissenschaftlich bestätigen.

2 Hintergrund

2.1 Cortisol

2.1.1 Definition

Cortisol ist ein Steroidhormon und wird auch als Hydrocortison bezeichnet. Es gehört genauso so wie Cortison und Corticosteron zur Gruppe der Glukokortikoide, wobei das Cortisol sowohl von seiner Wirksamkeit als auch mengenmäßig weit überwiegt. Deswegen gilt Cortisol auch als Hauptvertreter der Glukokortikoide (Schweitzer, 2014).

2.1.2 Produktion

Cortisol wird in der Nebenniere (Glandula suprarenalis) gebildet. Sie sitzt kappenartig auf dem oberen Nierenpol auf und liegt wie die Nieren selbst retroperitoneal (Schweitzer, 2014). Die Nebennieren befinden sich in einer Nebennierenloge, die durch die Fascia renalis (Gerota-Faszie) gebildet wird. Diese Faszie umschließt die Niere und die Nebenniere, die wiederum in einer Bindegewebskapsel und einer Fettkapsel umgeben sind (Camirand, 2019).

Die Nebenniere besteht aus zwei endokrinen Drüsen. In der Nebennierenrinde (NNR) werden die Steroidhormone (Mineral- und Glukokortikoide, Androgene) synthetisiert und im Nebennierenmark wird Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet (Tortora & Derrickson, 2006).

Die Nebennierenrinde wird histologisch in 3 Schichten unterteilt:

- Zona glomerulosa: Diese schmale Schicht liegt direkt unterhalb der Kapsel und bilden Mineralkortikoide. Mineralkortikoide beeinflussen den Stoffwechsel der Mineralien (vor allem Natrium und Kalium). Aldosteron ist der wichtigste Vertreter. Mineralkortikoide spielen eine Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts und Blutdrucks.
- Zona fasciculata: die mittlere Schicht ist sehr breit und bildet somit den Hauptanteil der NNR. Hier werden die Glukokortikoide wie Cortisol hergestellt.
- Zona reticularis: Sie ist die innerste Schicht und grenzt an das Nebennierenmark an. Dort werden hauptsächlich Geschlechtshormone (Androgene) produziert. Dazu wird auch das Hormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) gezählt. Es wird in die anabolen Hormone Estradiol und Testosteron umgewandelt und ist damit ein Gegenspieler von Cortisol (Ebner, 2019; Schweitzer, 2014).

Die in der Nebennierenrinde produzierten Hormone basieren auf dem Grundgerüst des Cholesterins bzw. Sterans und werden deshalb Steroidhormone genannt. Sie werden aus

Cholesterin synthetisiert, das größtenteils aus der körpereigenen Produktion der Leber stammt und nur zu einem kleinen Teil aus der Nahrung kommt (Schweitzer, 2014).

Die Steroidhormone wie Cortisol sind lebenswichtig. Der gänzliche Verlust von Hormonen der Nebennierenrinde führt in wenigen Tagen bis zu einer Woche zum Tod aufgrund von Austrocknung und einer Störung des Elektrolytgleichgewichts, wenn keine Hormonersatztherapie eingesetzt wird (Tortora & Derrickson, 2006).

Das Nebennierenmark befindet sich zentral in der Nebenniere umgeben von der Zona reticularis. Die beiden Hormone Adrenalin und Noradrenalin, die dort gebildet werden, werden auch Katecholamine genannt. Sie haben gänzlich andere Aufgaben wie die Steroidhormone (Schweitzer, 2014). Adrenalin und Noradrenalin dienen als „Verstärker“ des sympathischen Nervensystems. Die Zellen des Nebennierenmarks werden unmittelbar durch das autonome Nervensystem (ANS) gesteuert und können dadurch schnell auf Stress reagieren. Sie erweitern die Bronchien und die Blutgefäße in den Muskeln und beschleunigen den Herzrhythmus (Camirand, 2019).

Die Nebennieren sind sehr gut durchblutet. Die Blutversorgung erfolgt über drei Arterien und Venen (Schweitzer, 2014):

- Arteria suprarenalis superior: Ast der A. phrenica inferior
- Arteria suprarenalis media: direkter Abgang aus der Aorta abdominalis
- Arteria suprarenalis inferior: Ast der Arteria renalis
- Die Vv. suprarenales superior, media und inferior münden rechts in die Vena cava inferior und links in die Vena renalis sinistra.

Die Nervenversorgung der Nebenniere besteht aus folgenden Bereichen (Camirand, 2019):

- Der Plexus Suprarenalis aus dem Plexus coeliacus besteht aus sympathischen Fasern der Nn. splanchnici major und minor und aus parasympathischen Fasern aus dem Truncus vagalis posterior.
- Das Ganglion aorticorenale wird aus sympathischen Fasern des N. splanchnicus minor (TH10 bis TH12) und parasympathischen Fasern aus dem N. vagus gebildet.

2.1.3 Ausschüttung von Cortisol

Die Sezernierung von Cortisol erfolgt synergistisch zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin sowie der Aktivierung des Sympathikus. Die Wirkung der Hormone, die im Blut zirkulieren hält zehnmals länger an als die der Nervenstimulation (Camirand, 2019).

Die Menge, die ins Blut sezerniert wird liegt bei 15-30 mg pro Tag und ist damit weit höher als bei Aldosteron. Im Blut wird Cortisol zu 95 % an Transportproteine wie Cortisol bindendes Globulin (CBG) und teilweise auch an Albumin gebunden. Aufgrund des geringen freien Anteils

führt es zu einer wesentlich längeren Verweildauer als bei Aldosteron. Die Serumspiegel steigen langsamer an und fallen langsamer ab mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden (Schweitzer, 2014).

Cortisol unterliegt einem ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus (zirkadiane Rhythmik). Die höchsten Serumspiegel werden am frühen Morgen zum Zeitpunkt des Erwachens zwischen 6 und 8 Uhr erreicht und die niedrigsten Werte sind gegen Mitternacht bzw zur Zeit des üblichen Zubettgehens (Schweitzer, 2014).

2.1.4 Steuerung des Cortisolspiegels

Cortisol gehört zum Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse). Die HHN-Achse ist eine Hormonachse, die aus dem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus, dem Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und dem Steroidhormon Cortisol aus der Nebennierenrinde besteht. Der Hypothalamus kann

von verschiedene Hormone wie Noradrenalin, Acetylcholin oder Serotonin stimuliert werden und dadurch die HHN-Achse aktivieren (Eppler-Hämmerli, 2018).

Die Steuerung des Cortisols spielt sich über eine typische negative Rückkopplung ab (siehe Abbildung 1). Niedrige Cortisolblutspiegel stimulieren neurosekretorische Zellen im Hypothalamus, CRH zu sezernieren. CRH fördert gemeinsam mit dem niedrigen Cortisolspiegel die Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen. ACTH gelangt mit dem Blut zur Nebennierenrinde, wo es die Cortisolsekretion stimuliert (Tortora & Derrickson, 2006).

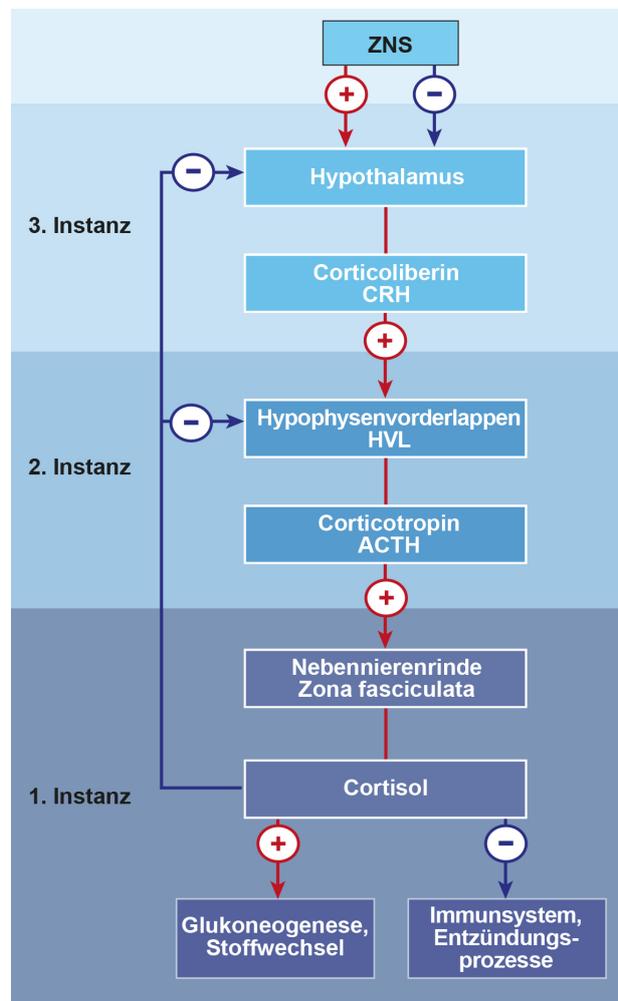


Abbildung 1 Regelkreislauf des Cortisols

Adaptiert von Henriette Rintelen, Velbert aus *Endokrinologie mit Stoffwechsel: die Heilpraktiker-Akademie* (2. Aufl.,S. 32), von R. Schweitzer, 2014, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. Copyright 2014 Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. mit Erlaubnis zur Neuauflage

Hohe Cortisolspiegel reduzieren die ACTH-Sekretion. ACTH hat nahezu die vollständige Kontrolle über die Bildung und Sekretion von Cortisol. Neben dem Cortisolspiegel und dem CRH des Hypothalamus führt eine periphere Hypoglykämie zur vermehrten Sekretion von ACTH (Schweitzer, 2014).

Im Hypothalamus laufen alle Informationen zusammen, die eine etwaige Änderung des Cortisolspiegels erfordern können. Das können Faktoren wie emotionaler oder körperlicher Stress sein, z.B. durch eine Operation oder Depressionen. Die CRH-Produktion wird dadurch erhöht mit der Folge erhöhter Cortisol-Serumspiegel bis hin zu einer aufgehobenen zirkadianen Rhythmik beim Distress-Syndrom (Schweitzer, 2014).

Über hypothalamische Verschaltungen wird gleichzeitig der Sympathikus aktiviert. Auch die Makrophagen-Interleukine IL-1, IL-6 und TNF-alpha fördern die CRH-Produktion und führen so zu einem höheren Cortisol-Serumspiegel bei systematischen und vor allem bei bakteriellen Infektionen (Schweitzer, 2014).

2.1.5 Wirkungen von Cortisol

2.1.5.1 Kohlenhydratstoffwechsel

Cortisol erhöht den Blutzuckerspiegel durch vermehrte Neubildung (Glukoneogenese) aus Aminosäuren, die vorwiegend aus der Leber stammen. Derselbe Effekt bewirkt Cortisol durch den Antagonismus gegenüber Insulin, dessen Sekretion aus dem Pankreas gehemmt wird. Bei ständiger Erhöhung des Serumspiegels (z.B. durch Distress) kann die Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigt werden (Schweitzer, 2014).

2.1.5.2 Aminosäurestoffwechsel

Für die Glukoneogenese werden die benötigten Aminosäuren besonders von eiweißreichen Geweben, also der Muskulatur, der Haut und dem Knochen entnommen. Diese katabole (Eiweiß abbauende) Wirkung von Cortisol führt bei erhöhten Spiegeln zur Atrophie von Muskulatur und Haut sowie zur Osteoporose, die zuerst in den Wirbelkörpern stattfindet. Vermehrter Knochenabbau führt zu einem Überangebot von Calcium und erhöht die Gefahr der Hyperkalzämie. Um dieses Überangebot auszugleichen wird die Calcium Resorption aus dem Darm durch die Glukokortikoide gehemmt (Schweitzer, 2014).

Die Atrophie der Muskulatur bedingt eine körperliche Schwäche und magere Extremitäten. Besonders die großen, proximal der Extremitäten liegenden Muskeln sind von der Muskelschwäche betroffen. Bei der Haut kommt es zur Ausdünnung mit verminderter Widerstandskraft und über Einrisse zu einer rötlich-livide Streifenbildung (Striae distensae) Zusätzlich gibt es eine Neigung zu Hämatomen (Schweitzer, 2014).

2.1.5.3 Fettstoffwechsel

Cortisol erhöht durch den Abbau aus dem Fettgewebe (Lipolyse) den Blutfettspiegel. Dadurch wird dem Körper neben Glukose auch Fettsäuren als Energieträger zur Verfügung gestellt. Wenn jedoch die Cortisolspiegel ständig erhöht sind, findet eine Umverteilung statt. Wird das aus den Extremitäten entnommene Fett nicht verbraucht, wird es vermehrt in Stamm, Gesicht und Nacken eingelagert. Bei Erkrankungen mit ständig erhöhten Cortisolspiegeln bzw. bei therapeutischer Zufuhr über längere Zeit, kann diese Fettumverteilung sehr ausgeprägt sein. Dies führt zum typischen Bild des Morbus Cushing (Schweitzer, 2014). (siehe auch Kapitel 2.3 Krankheitsbilder in Verbindung mit Cortisol).

2.1.5.4 Immunsystem und die Wirkung auf Entzündungsprozesse

Im Rahmen der Immunabwehr hat Cortisol die Aufgabe ein Überschießen der Immunreaktion zu unterbinden, was zu einer immunsuppressiven Wirkung führt (Eppler-Hämmerli, 2018). Cortisol tonisiert die Blutgefäße und macht sie dadurch empfindlicher gegenüber der Wirkung von Sympathikus und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Es stabilisiert und dichtet die Membran der Kapillaren ab. Dadurch werden die Kapillaren auch undurchlässig für die Zellen des Immunsystems. Zusätzlich wird die entzündungsfördernde Wirkung von Faktoren wie Bradykinin, Histamin oder Serotonin gehemmt. Die Produktion von verschiedenen Interleukinen, von Prostaglandinen und Leukotrienen wird unterdrückt. Dies hat zur Folge, dass die Ödembildung im Interstitium sowie alle weiteren Entzündungsprozesse vermindert oder unterbunden werden (Schweitzer, 2014).

Prostaglandin ist für das Entstehen von Fieber und die Steigerung der Schmerzempfindlichkeit verantwortlich. Durch das Hemmen der Herstellung von Prostaglandin hat Cortisol somit eine fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkung (Eppler-Hämmerli, 2018).

Cortisol hat weitere, sehr ausgeprägte Wirkungen auf das Immunsystem: Es erhöht die Zahl der Granulozyten durch Stimulierung des Knochenmarks und aktiviert und vermehrt daneben auch die regulatorischen T-Lymphozyten. Gleichzeitig hemmt es aber die Bildung aller weiteren Immunzellen (Lymphozyten, Makrophagen) und sämtliche Immunorgane (z.B. Lymphknoten und Thymus). Die Unterdrückung der Immunantwort wird therapeutisch genutzt bei Transplantationen oder Autoimmunkrankheiten (Schweitzer, 2014). Im Gegenzug erhöhen hohe Cortisolspiegel die Infektanfälligkeit des Organismus durch die Unterdrückung des Immunsystems (Eppler-Hämmerli, 2018).

Obwohl hohe Dosen schwere körperliche und psychische Störungen verursachen können, sind die Glukocorticoide sehr hilfreich bei der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis. Glukocorticoide können jedoch aufgrund der

entzündungshemmenden Eigenschaften die Gewebsreparatur und somit die Wundheilung verlangsamen (Tortora & Derrickson, 2006).

2.1.5.5 Zentralnervensystem (ZNS) und Psyche

Durch die lipophilen Eigenschaften kann Cortisol die Blut-Hirn-Schranke mühelos überwinden und wirkt dadurch auf die Nervenzellen im ZNS. Dies bewirkt eine gesteigerte Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft (Eppler-Hämmerli, 2018). Ein Mangel als auch ein Überschuss an Cortisol kann zu Wesensänderungen bis hin zu schweren Depressionen oder Psychosen führen. Bei Depressionen ist der typische Tagesverlauf des Cortisols nicht mehr gegeben. Die Suizidalität ist gesteigert (Schweitzer, 2014). Hypercortisolismus kann Lernschwierigkeiten, Appetit- und Schlafstörungen sowie eine Verringerung der Libido verursachen. Tiefe Cortisolspiegel führen zu chronischer Schwäche, Müdigkeit und zu Verwirrtheit (Eppler-Hämmerli, 2018).

Ein niedriger Cortisolspiegel ist während der ersten Hälfte der Nacht erforderlich um das tagsüber Gelernte und im Hippocampus Zwischengespeicherte ins Langzeitgedächtnis des Großhirns zu übertragen. Bei nächtlich erhöhten Cortisolspiegeln wird das Gelernte umgehend wieder vergessen. Darum ist es sinnvoll, das Lernen nicht allzu großen Stress bereitet (Schweitzer, 2014).

Erhöhte vagale Aktivität wird assoziiert mit geringerer Herzrate und Blutdruck als auch mit verringerten Cortisolwerten. Verringerte vagale Aktivität steht wiederum mit einem erhöhten Cortisolspiegel in Verbindung. Außerdem gibt es einen inhibitorischen Effekt des Vagus auf die HHN-Funktion (Field, 2014).

2.1.5.6 Weitere Wirkungen

Cortisol erhöht die Zahl der Thrombozyten im Blut durch die Stimulation des Knochenmarks. Wird Cortisol über einen längeren Zeitraum verabreicht, steigt durch eine ständig erhöhte Zahl an Gerinnungskörperchen die Thrombosegefahr z.B. durch eine tiefe Beinvenenthrombose. Es kann jedoch auch zur Behandlung von einer Thrombopenie (Thrombozytenmangel) therapeutisch genutzt werden (Schweitzer, 2014). Bei ständig hohen Cortisolspiegeln fällt auch die schwache mineralokortikoide Wirkung ins Gewicht. Zusätzlich zu einer Verstärkung durch die Tonisierung der Gefäßwände kommt es zum erhöhten Blutdruck und eventuell zur Hyperkaliämie. Extrem hohe Cortisolspiegel hemmen den Hypothalamus in einem Ausmaß, sodass nicht nur die CRH Produktion davon betroffen ist, sondern auch weitere Releasing-Hormone wie das Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) oder die Gonadotropine. Die Folgen sind eine Hypothyreose mit Gewichtszunahme, Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhö bei der Frau (Schweitzer, 2014).

2.2 Stress und Cortisol

2.2.1 Definition Stress

Stress wird unter anderem definiert als die Summe aller Reaktionen unseres Körpers auf sogenannte „Stressoren“, also auf Ereignisse, negative Situationen, Anforderungen und Bedürfnisse unseres Umfelds. Der Organismus setzt eine Vielzahl an Reaktionen ein um sein Gleichgewicht aufrechtzuerhalten (Camirand, 2019). Diese Anpassungsreaktion wird bewerkstelligt durch die Produktion von Mediatoren wie Cortisol, Adrenalin und anderen chemischen Botenstoffen. Diese Mediatoren erleichtern zwar die Anpassung, können jedoch auch zu einer Belastung und somit zur „Abnutzung“ von Körper und Geist durch „gestresst sein“ führen (McEwen, 2005).

Es ist nicht möglich Stress und stressige Situationen aus unserem täglichen Leben fern zu halten. Mancher Stress, der Eustress, bereitet uns auf bestimmte Herausforderungen vor und ist damit hilfreich. Heutzutage wird Stress hauptsächlich jedoch mit negativen Dingen assoziiert. Führt Stress zu schädlichen Auswirkungen, wird er als Distress bezeichnet (Tortora & Derrickson, 2006).

Nach Kirschbaum und Hellhammer (1994) gilt psychologischer Stress als anerkannter Stimulus, welcher die Aktivität der HHN-Achse erhöht. Besonders unvorhersehbare, unkontrollierbare oder neuartige Situationen fördern die Ausschüttung von CRH, ACTH und in der Folge auch Cortisol.

2.2.2 Physiologische und pathologische Reaktionen auf Stress

Der kanadische Arzt und Pionier der Stressforschung Hans Selye (1907-1982) entwickelte das Modell des allgemeinen Adaptationssyndroms, auch Stresssyndrom genannt (Camirand, 2019). Es umfasst vier aufeinanderfolgende Phasen: die Alarmreaktion, die Erholungsphase, die Widerstands- oder Adaptationsphase und die Erholungsphase.

In der Phase der Alarmreaktion werden die Abwehrkräfte für die Flucht- oder Kampfreaktion mobilisiert. Diese Reaktion wird durch den Hypothalamus ausgelöst, der das ANS bzw. den Sympathikus stimuliert und über die Hypophyse das Nebennierenmark aktiviert. Abhängig von der Stresssituation wird wenige Minuten oder mehrere Stunden lang vermehrt Adrenalin ausgeschüttet. In dieser Phase verspürt der Mensch mehr Energie, die periphere Muskelkraft nimmt zu, Herz- und Atemrhythmus werden beschleunigt, der Blutdruck steigt und die Verdauungsfunktion wird verlangsamt (Camirand, 2019).

Zusätzlich sezerniert die Hypophyse nach wenigen Minuten ACTH. Mit einer Verzögerung von rund 30 Minuten wird dadurch das Cortisol aus der Nebennierenrinde freigesetzt. Bei einer

kurzzeitigen Stresssituation hat Cortisol somit keinen Einfluss auf die Stressreaktion selbst (Eppler-Hämmerli, 2018).

Neben Cortisol werden auch Mineralokortikoide (Aldosteron) und DHEA ausgeschüttet. Die Alarmreaktion führt somit auch zur vermehrten Zufuhr an Blutzucker und Sauerstoff, zur Wasseransammlung und zu einer entzündungshemmenden Reaktion und einer Reduktion der Sexual- und Immunfunktionen. Zusätzlich steigen wegen eventuell drohender Verletzungsgefahr die Blutgerinnungsfaktoren an (Camirand, 2019; Eppler-Hämmerli, 2018).

Wenn der Stressreiz vorbei ist, kommt es zur Erholungsphase. In dieser Phase sinkt der Adrenalin- und Cortisolspiegel ab und der Körper kann weniger gut auf Stress reagieren. Der Organismus kann sich regenerieren und neue Kräfte sammeln. Dies ist die Aufgabe des Parasympathikus und des Neurotransmitters Serotonin. Während dieser Phase fühlt sich der Mensch besonders müde und braucht Ruhe. Der Körper kann also von einer Drüsenüberfunktion während der Alarmphase zu einer Drüsenunterfunktion während der Erholungsphase wechseln. Das gilt besonders für die Nebennieren (Camirand, 2019; Eppler-Hämmerli, 2018).

Die nächste Phase wird Widerstands- oder Adaptationsphase genannt. Diese Phase spiegelt die langfristige und vollständige Anpassung an den „Stressor“ durch die Ausschüttung von den Releasing-Hormonen CRH, TRH und Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) aus dem Hypothalamus wider. Die Folge ist wieder eine vermehrte Ausschüttung von ACTH und dadurch auch von Mineralkortikoiden und Cortisol mit den bereits genannten Wirkungen. GHRH bewirkt im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung des Wachstumshormons „Growth Hormone“ (GH), das die Leber zur Umwandlung von Glykogen zu Glucose veranlasst. TRH stimuliert ebenfalls die Hypophysenvorderlappen und die Sezernierung vom Thyroidea-stimulierenden Hormon (TSH). Das führt in der Schilddrüse zur Freisetzung von T3 und T4 und somit zur Energieproduktion in Form von ATP. Der Sympathikus steht dabei weniger im Vordergrund (Camirand, 2019).

Wird der Körper über längere Zeit erhöhten Cortisol-Konzentrationen ausgesetzt, werden verschiedene Erkrankungen wie Muskelatrophien, Magen-Darmgeschwüre, Erkrankungen des Dickdarms und der Bauchspeicheldrüse, Immunsuppression und Bluthochdruck begünstigt. Zu diesen pathologischen Veränderungen kommt es mitunter dann, wenn die Widerstandsphase anhält, obwohl die Stressfaktoren nicht mehr vorhanden sind (Camirand, 2019).

Die Erschöpfungsphase tritt ein, wenn die Stressfaktoren zu groß sind oder zu lange anhalten. Dadurch wird die bei allen Lebewesen begrenzte Adaptationsfähigkeit des Körpers und damit der Nebennieren überstiegen (Camirand, 2019).

Die Erschöpfungsphase kann zu folgenden Problemen führen:

- Unterfunktion bzw. Schwäche der Nebennieren, niedrige Cortisol- und DHEA-Werte mit einer gestörten Immunantwort und Arthritis
- Hypoglykämie, aus der sich in der Folge eine Hyperglykämie entwickeln kann
- Erschöpfung der Schilddrüse
- Ovariales Ungleichgewicht, oftmals mit niedrigen Progesteron- bzw. Testosteronspiegel und relativem Hyperöstrogenismus: dieser Zustand kann zu vermehrter Angst, Ungeduld, Wassereinlagerungen sowie verringerter Libido und Fruchtbarkeit führen
- Beeinträchtigung des Gedächtnisses
- Immunschwäche: es kommt häufiger zu immer wiederkehrenden chronischen Infekten, besonders im Bereich der Lungen
- allgemeine Erschöpfung und Depression: Wiederholtes Auftreten solcher Stressreaktionen kann das Gehirn biochemisch überlasten und seine Fähigkeit, Stressreaktionen „abzuschalten“, einschränken. Das ist der Beginn einer Angststörung. Übermäßige lang andauernde Stressreaktionen können die chemischen Prozesse im Gehirn dauerhaft verändern und die Reserven von Serotonin und Noradrenalin erschöpfen. Dies kann in Folge zu einer Depression führen (Camirand, 2019).

2.3 Krankheitsbilder in Verbindung mit Cortisol

2.3.1 Erkrankungen der Nebennierenrinde

Erkrankungen der NNR äußern sich in Mehr- oder Minderproduktion sämtlicher oder einzelner Hormone. Die Krankheiten können sich akut und dramatisch oder auch langsam progredient entwickeln. Die wichtigste Unterfunktion ist der Morbus Addison. Die wesentlichen Überfunktionen werden Morbus Cushing genannt (Schweitzer, 2014).

2.3.2 Hypocortisolismus

Eine chronisch erniedrigte Cortisol-Konzentration wird als Hypocortisolismus bezeichnet. Typische Beschwerden sind unter anderem Schwäche, Leistungsabfall, Übelkeit und niedriger Blutdruck. Die Ursache ist eine Nebenniereninsuffizienz (Machetanz & Rudolf-Müller, 2019).

Je nach Ort der Störung wird in primäre, sekundäre und tertiäre Formen der Insuffizienz unterschieden:

Primärer Hypocortisolismus (Morbus Addison)

Der primäre Hypocortisolismus wird auch Morbus Addison genannt. Die Störung liegt direkt in der NNR. In fast allen Fällen liegt dabei eine Autoimmunerkrankung vor, die zur Zerstörung der Nebennierenrinde führt. Seltener Ursachen sind Blutungen, Tumore der

Nebennierenrinde (auch Metastasen von Tumoren in anderen Körperregionen), Infektionen wie zum Beispiel Tuberkulose, Entfernung der Nebenniere bei einer Operation, Einnahme gewisser Medikamente z.B. das schlaffördernde Anästhetikum Etomidat. Neben den allgemeinen Symptomen des niedrigen Cortisolspiegels leiden Patienten/innen mit der Addison-Krankheit an Unterzucker, Verlust von Flüssigkeit und Natrium über die Nieren, Übersäuerung (Azidose) und einer starken bronzefarbenen Pigmentierung der Haut (Machetanz & Rudolf-Müller, 2019).

Sekundärer und tertiärer Hypocortisolismus

Wenn die Schädigung im Gehirn liegt, also in der Hirnanhangsdrüse oder im Thalamus, spricht man von sekundärem beziehungsweise tertiärem Hypokortisolismus. Diese Formen sind sehr selten. Die häufigste Ursache ist das abrupte Absetzen einer Langzeittherapie mit Cortisol. Manchmal können aber auch Traumata oder große gutartige Wucherungen (Adenome) dafür verantwortlich sein (Machetanz & Rudolf-Müller, 2019).

2.3.3 Hypercortisolismus

Ist das Cortisol zu hoch spricht man von Hypercortisolismus oder Cushing-Syndrom. Die Hauptursache des Cushing-Syndroms ist eine Überproduktion von ACTH aufgrund eines hormonproduzierenden Hypophysenadenoms. Diese Form wird auch als Morbus Cushing bezeichnet (Machetanz & Rudolf-Müller, 2019). Das periphere Cushing-Syndrom macht etwa 10 % der Fälle eines Hypercortisolismus aus und entsteht aufgrund eines Adenoms oder Karzinoms in der Zona fasciculata der Nebenniere. Es gibt auch ACTH-produzierende Tumore, die sowohl in der Hirnanhangsdrüse als auch in anderen Regionen des Körpers entstehen können (Schweitzer, 2014).

Die Ursache des sog. iatrogenen (ärztlich bedingten) Cushing-Syndroms ist die langandauernde und hochdosierte Therapie mit Glukokortikoiden, z.B. bei Rheuma- oder Asthmapatienten/innen. Diese Form war in früheren Jahren aufgrund der zahlreichen undifferenzierten Cortisoltherapien sehr häufig, ist aber inzwischen kaum noch zu sehen (Schweitzer, 2014).

Ein dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel führt unter anderem zu:

- Osteoporose
- Verkümmern der Muskulatur
- Fetteinlagerung am Körperstamm (Stammfettsucht mit Stiernacken und rundem Vollmondgesicht)
- Bluthochdruck
- Bindegewebsschwäche
- dünner Haut
- verzögerter Wundheilung
- Magengeschwüren
- diabetischer Stoffwechsellage
- Ödemen
- depressiver Stimmung
- erhöhte Infektanfälligkeit (Machetanz & Rudolf-Müller, 2019)

Es kann aber auch eine Dysfunktion im Cortisolhaushalt bestehen. Das bedeutet nicht automatisch ein Problem von zu viel oder zu wenig Cortisol, sondern eine falsche Menge zur falschen Zeit. Da die Cortisolsekretion ohne zusätzliche Einflussfaktoren der zirkadianen Rhythmik unterliegt, kann es dazu kommen, dass morgens z. B. zu wenig Cortisol sezerniert wird, während abends der Spiegel zu hoch ist. Das kann verschiedenste Symptome nach sich ziehen, die von starker Erschöpfung morgens und/oder tagsüber bis hin zu Agitiertheit am Abend und Schlaflosigkeit reichen. Bei einem dysfunktionellen Cortisolhaushalt fühlt man sich müde, aber ist trotzdem aufgedreht und kann nicht schlafen („Tired, but wired“). Cortisol ist ein sehr potentes Hormon ist, weil es auch andere Hormone mit in die Dysfunktion ziehen kann. Dies kann unter anderem zu einem Mangel bei den Geschlechtshormonen und damit zu entsprechenden Symptomen und Problemen führen (Ebner, 2019).

2.4 Diagnostik

Um die Aktivität der HHN-Achse zu messen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die häufigste Methode ist die Messung des Cortisols. Dies ist durch eine Analyse des Speichels, des Blutes, des Urins oder des Liquors möglich. Jede Flüssigkeit zeigt ein gewisses zeitliches Fenster zur Messung von Cortisol. Messungen im Blut und im Speichel spiegeln die HHN-Achsen Aktivität der letzten 10 bis 60 Minuten wider (Miller, Chen, & Zhou, 2007).

Normalerweise werden die Cortisolwerte im Urin über eine 15 bis 24 Stunden Periode gemessen und zeigen damit genauere Verlaufswerte des Cortisols. Cortisol hat einen typischen Tagesverlauf - am höchsten in der Früh und am niedrigsten am Abend. Daher ist

der Zeitpunkt der Messung ein entscheidender Faktor. Aus diesem Grund messen einige Studien den Cortisolspiegel zu gewissen Tageszeiten z.B. am Morgen oder am Abend. Es gibt auch Studien die mehrere Messungen am Tag durchführen um den Cortisolrhythmus des gesamten Tages festzustellen (Tagesprofil). Weitere Messmöglichkeiten sind die Hormone CRH (aus dem Liquor) oder ACTH (aus dem Blut) um zusätzliche Indikatoren für die HHN-Achse und dessen Aktivität zu bestimmen (Miller et al., 2007).

Wenn drei Messwerte des Cortisol-Tagesprofils im Referenzbereich liegen spricht man von einem unauffälligen Verlauf und der Körper zeigt keine erhöhte Stressbelastung. Wenn ein oder mehrere Werte erhöht sind, kann das auf eine derzeitige erhöhte Stressbelastung hinweisen. Bei einer chronischen Stressbelastung sind ein oder mehrere Werte erniedrigt. Dies geht mit einem anhaltenden Verbrauch an Cortisol einher und weist auf einen drohenden Erschöpfungszustand oder Burnout hin. Mischbilder mit sowohl erhöhten als auch erniedrigten Werten können auftreten, was für einen Übergang von einer akuten in eine chronische Stressbelastung sprechen kann (Eppler-Hämmerli, 2018).

Die Messung von Cortisol im Speichel wird als valides und reliables Abbild der ungebundenen Hormone im Blut gesehen und wird auch in der Psycho-Neuro-Endokrinologie als weit verbreitete Methode verwendet. Es gibt eine hohe Korrelation zwischen den Speichelcortisol und dem Serumcortisol. Die Vorteile gegenüber Blutanalysen sind die nicht-invasive und stressfreie Erhebung von Cortisol und die geringeren Kosten. Die Methode kann auch in beliebiger Frequenz und unter verschiedenen klinischen Bedingungen gemessen werden. Weitere Vorteile von Speichelcortisolproben sind die einfache Erhebung der Proben in jeder beliebigen Umgebung und die leichte Handhabung in der Lagerung (Kirschbaum & Hellhammer, 1994).

2.5 Einflussfaktoren von Cortisol

Die Besonderheit bei der Untersuchung von Speichelcortisol ist die große Variation an Reaktionen bei Menschen in verschiedenen Situationen als auch bei Testungen. Wenn Cortisol wissenschaftlich untersucht wird, ist ein umfangreiches Wissen über die Stressoren und Stimuli, die die Cortisol Antwort beeinflussen können, wesentlich (Kudielka, Hellhammer, & Wüst, 2009).

Kirschbaum und Hellhammer (1994) haben herausgefunden, dass es sehr unterschiedliche Reaktionen der Cortisolwerte auf pharmakologische, physikalische und psychologische Stimulation bei Personen geben kann. Nach einer synthetischen CRH-Gabe konnte eine unterschiedliche Ausschüttung von Cortisol bei den Probanden/innen beobachtet werden. Eine Vielzahl von möglichen Variablen können dafür verantwortlich sein, dass CRH nicht direkt proportional das Cortisol steigen lässt. Einige Einflussfaktoren wie Genetik, Geschlecht,

Rauchen und körperliche Betätigung konnten in Studien bereits bestätigt werden (Kirschbaum & Hellhammer, 1994).

Ein wesentlicher Faktor, den es zu kontrollieren gilt, ist der Tageszeitpunkt, wo die Studienteilnehmer/innen der Intervention ausgesetzt sind. Dieser sollte immer gleich sein, um diese Variable konstant zu halten. Die günstigste Zeit ist der späte Nachmittag. Die zweite wichtige Variable ist das Geschlecht der Probanden/innen (Kudielka et al., 2009).

Weitere Störfaktoren bei Cortisol können der Tag der Datenerhebung (Wochentag vs Wochenende), Trinkgewohnheiten (z.B. Kaffee), Essgewohnheiten (Essen mit erhöhten Zuckergehalt), Zahnhygiene und intensive körperliche Aktivität vor den Cortisolmessungen sein (Sampath et al., 2017). Auch Vreede (2010) fand in ihrer Recherche heraus, dass es verschiedene Einflussfaktoren gibt, welche die Cortisolausschüttung beeinflussen können wie der derzeitige Stresslevel, Affektstörungen, Drogen, die auf das endokrine System wirken, Fasten und Essen (z.B. der Glukosespiegel). Gewisse chronische Systemerkrankungen können ebenfalls die Cortisol Produktion verändern. Eine erhöhte Cortisolproduktion wird mit Erkrankungen wie Depression, Blutdruck, Insulinresistenz, Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht. Auch Alkohol kann die Cortisolreaktion auf Stress unterdrücken (Vreede, 2010). Mit fortschreitendem Alter enthalten die Nebennieren zunehmend mehr Fasergewebe und bilden daher weniger Cortisol. Die Adrenalin- und Noradrenalinbildung bleibt jedoch normal (Tortora & Derrickson, 2006). Um reliable Veränderungen von Cortisol messen zu können, ist eine adäquate Kontrolle der erwähnten Störfaktoren und Erkrankungen vor und nach der Intervention wesentlich (Sampath et al., 2017).

Nach Miller et al. (2007) ist die Wirkung vom Hormon Cortisol auf das Zielgewebe von der Bindung an spezifischen Rezeptoren in der Zelle abhängig. Wenn die Zellen einer Person mehr Rezeptoren aufweisen, wird damit eine höhere Cortisolwirkung im Gewebe assoziiert. Ist der Körper vermehrt Cortisolhormonen ausgesetzt, passen sich die Rezeptoren dementsprechend auch an die erhöhten Cortisolwerte an und verringert die Anzahl an Rezeptoren um eine Homöostase zu gewährleisten. In manchen Fällen wird auch die Anzahl der Rezeptoren als Indikatoren für das im Gewebe kürzlich ausgesetzten Cortisol verwendet.

2.6 Behandlungsansätze von Cortisol in der Osteopathie

Die vielseitigen Abläufe im Hormonsystem sind fehleranfällig und haben auch teils sehr weitreichende Folgen. Für die Osteopathie eröffnet sich aber gleichzeitig ein sehr großes Behandlungsfeld, weil viele für das Hormonsystem relevanten Strukturen schon von jeher Teil der osteopathischen Behandlungsspektrums sind. Es muss lediglich der Fokus bzw. der Beweggrund für die Anwendung von bestimmten Techniken oder die Behandlung einer

bestimmten Struktur verändert werden. Somit könnte womöglich ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung von endokrinen Funktionen geleistet werden (Ebner, 2019).

Wie bereits erwähnt hat Cortisol wesentliche Einflüsse auf verschiedene Körpersysteme wie das Immunsystem und Entzündungsprozesse, den Stoffwechsel insbesondere in der Energiebereitstellung und es steht in Wechselwirkung mit dem ZNS und der Psyche. Dabei steht der Wirkmechanismus auf die Stressbewältigung bei Cortisol besonders im Vordergrund. Aufgrund der vielseitigen Wirkweisen erweist sich die Betrachtung von Cortisol und der Nebennieren in der Osteopathie mit seinem ganzheitlichen Behandlungsansatz als Potential für therapeutische Interventionen.

In diesem Kapitel werden einige osteopathische Therapieansätze beschrieben, welche auf den Cortisolspiegel Einfluss haben könnten. Da viele verschiedene Stimuli auf Cortisol und dessen Ausschüttung Auswirkungen haben, kann natürlich hier nicht auf alle potentiellen Möglichkeiten eingegangen werden. Eine Betrachtungsweise aus Sicht der fünf osteopathischen Denkmodelle (biomechanische, neurologische, metabolisch-energetische, respiratorisch-zirkulatorische, biopsychosoziale Modelle) könnte möglicherweise auch hier bei der individuellen und ganzheitlichen Behandlung von Patienten/innen Sinn ergeben. Aufgrund des großen Zusammenhangs von Cortisol auf die Stressreaktion ist die Berücksichtigung der biopsychosozialen Faktoren in der Behandlung auch dementsprechend wichtig.

2.6.1 Behandlungen der Nebenniere

Durch die Lage direkt am oberen Nierenpol ergibt sich für die Nebennieren ein klarer Hauptbezugspunkt. Alle Techniken zum Harmonisieren der Nieren können daher auch einen potenziellen Effekt auf die Nebennieren haben. Jegliche Behandlungen im Bereich der unteren BWS, des thorakolumbalen Übergangs und des Zwerchfells können die Nebennieren beeinflussen und zusätzlich die vaskuläre Versorgung verbessern. Bei der Auswahl der Techniken ist jedoch zu überlegen, ob man die Nebennieren beruhigen oder anregen möchte (Ebner, 2019).

Weitere Behandlungsmöglichkeiten der Nebenniere sind:

- Myofasciale Techniken zur spezifischen Stimulation der Drüse und Normalisierungstechniken der Nebenniere in Hinblick auf Bewegung, Rhythmus und Amplitude
- Techniken für den Plexus solaris für das nervale Gleichgewicht
- der M. psoas, als Schiene für die Gleitbewegung der Niere
- Korrektur von Dysfunktionen bei TH10, TH11, TH12 und L1
- Stimulations- und Inhibitionstechniken bei Unter- und Überfunktion der Drüse über die 10. 11. und 12. Rippe

- Nebennieren-Reflexpunkte von Chapman und kräftige Massage der Nebennierenregion stimuliert die Funktion der Drüse (Camirand, 2019)

Generell ist es sinnvoll alle Verbindungen von Niere und Nebenniere zu normalisieren um die Beweglichkeit der Drüsen zu beeinflussen. Es empfiehlt sich auch vor der Nebennierenbehandlung die Leber und die Nieren zu normalisieren (Camirand, 2019).

Durch einen Mangel an Entspannung und Pausen zum Erholen und Nachdenken wird längerfristig die Reizschwelle der Nebennieren gesenkt, sodass die Drüsen bereits auf den geringsten Reiz reagieren (Camirand, 2019). Alle Stimuli des inneren und äußeren Umfelds bewirken eine Reaktion der Nebenniere. Deshalb haben z.B. Stress, Licht, Blutzuckerspiegel, Entspannung und körperliche Bewegung Einfluss auf die Nebennierenfunktion (Namer & Schilling, 2016). Somit haben Patientinnen und Patienten selbst die Möglichkeit ihre Nebennierenfunktion zu verbessern in Abhängigkeit davon welchen Lebensstil sie führen und welcher dieser Einflüsse sie sich aussetzen bzw. nicht aussetzen.

2.6.2 Behandlung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Wie bereits beschrieben ist die Ausschüttung von Cortisol in der Nebenniere über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse ausschlaggebend. Die craniosacrale Osteopathie bietet über die Synchronosis-Sphenobasilaris (SSB) und über die reziproke Spannungsmembran Techniken um Hypothalamus und Hypophyse indirekt zu beeinflussen (Camirand, 2019). Techniken aus dem Bereich der craniosakralen Osteopathie können hierbei sowohl zentral als auch peripher wirksam sein (Ebner, 2019).

2.6.3 Behandlung des autonomen Nervensystems

Jegliche osteopathischen Techniken, die zu einem Ausgleich von Sympathikus und Parasympathikus führen, können ebenfalls sinnvoll sein. Eine SSB-Kompression und ein in Extension blockiertes Sakrum können beide zu Sympathikotonie aufgrund einer verminderten Wirkung des Parasympathikus führen. Darum ist eine Korrektur der SSB und des Sakrums für das ANS wichtig (Camirand, 2019).

2.6.4 Weitere Behandlungsansätze

Die Berücksichtigung von Stressfaktoren in der Behandlung könnte auch eine wichtige Rolle spielen. Stress ist ein sehr weitgefaster Begriff, dessen Ursachen sehr unterschiedlich sein können: psychologisch, verhaltensbedingt, sozial, gesellschaftlich, finanziell, umweltbezogen, viral, infektiös, ernährungsbedingt (einschließlich Nahrungsmittelunverträglichkeiten und -allergien), elektromagnetisch. Zusätzlich kann Stress durch Fasten, Hypoglykämie, extreme Temperaturen, Mangel an Entspannung oder an körperlicher Aktivität, Schlafstörungen oder

strukturelle osteopathische Dysfunktionen, die das Kompensationssystem des Menschen schwächen, ausgelöst werden (Camirand, 2019).

All diese Stressfaktoren können kumulativ wirken. Es hängt von der Anzahl, Intensität, Frequenz und Dauer der einzelnen Stressfaktoren ab, ob eine Person schrittweise in die Dekompensation abgleitet, weil ihre Adaptationsmöglichkeiten erschöpft sind. Zudem verfügt nicht jeder Mensch über die gleiche Adaptationsfähigkeit gegenüber Stress und diese kann auch bereits ab der Geburt verändert sein (Camirand, 2019). Ein weiterer Behandlungsansatz ist die Untersuchung und Behandlung von Schilddrüse und Bauchspeicheldrüse, die häufig ebenfalls eine Dysfunktion aufweisen (Camirand, 2019). Das Potential der Osteopathie besteht möglicherweise in der Behandlung von osteopathischen Dysfunktionen und körperlichen Stressfaktoren um die Adaptationsfähigkeit von Patienten/innen zu verbessern und um eine Dekompensation zu verhindern.

2.7 Bisherige Reviews zu Cortisoluntersuchungen in der manuellen Medizin

2.7.1 Massage und Cortisol

Die Amerikanerin Tiffany Field ist bekannt für ihre Forschungsarbeit über die Effektivität von Massagetherapie bei Babies mit Frühgeburten. Sie untersuchte in zwei Reviews die Auswirkungen von Massagetherapie auf den Cortisolspiegel bei Patienten/innen mit verschiedensten Erkrankungen. In den analysierten Studien wirkte sie auch selbst teilweise in der Forschungsarbeit mit.

In ihrem Review von 2014 untersuchte sie eine Studie mit frühgeburtlichen Babies, die eine Massage und eine passive Mobilisation ihrer Mütter erhalten hatten. Neben vielen anderen positiven Aspekten auf die Entwicklung wiesen die Babies verringerte Cortisolspiegel und eine erhöhte vagale Aktivität als auch eine verbesserte Immunfunktion und verringerte Sepsis auf (Field, 2014).

In vier weiteren Studien fand Field (2014) heraus, dass Massage bei deprimierten schwangeren Frauen zu verringerten Cortisol- und Noradrenalinspiegel und in Folge zu einem verringerten Widerstand der intrauterinen Arterien führt. Im Gegensatz dazu kann eine Konstriktion dieser Arterien zu Frühgeburt und verringerten Geburtsgewicht führen. Die Autorin zitierte weitere Studien, die Patienten/innen mit Schmerzsyndrome untersuchten. Diese Autoren konnten durch Einzelbehandlungen ebenfalls weniger Speichelcortisol und eine verringerte Herzrate feststellen. Der Cortisol- und der Noradrenalinspiegel, die durch Depression erhöht waren, konnten bei einer weiteren Studie durch moderate Druckmassage reduziert werden.

Im Review von Field (2016) stellte die Autorin ebenfalls Studien bei unterschiedlichen Patienten/innen vor, die reduzierte Cortisolwerte nachweisen konnten. Bei Babies mit einer gastroösophageale Refluxerkrankung konnten Mütter durch Massage über 6 Wochen den Cortisolspiegel reduzieren. Auch bei Erkrankungen wie Bluthochdruck, HIV, Herzerkrankungen, Demenz und bei Verbrennungsnarben konnte durch Massage-Therapie das Cortisol reduziert werden. Durch die Massage von den Begleiter/innen der Patienten/innen, die intensivmedizinische Betreuung erhielten, wurden ebenfalls die Cortisolwerte reduziert.

Die beiden Reviews von Tiffany Field waren narrativ und es fehlte eine systematische Vorgehensweise und Qualitätsbeurteilung. Außerdem ging nicht hervor wie groß die Effekte der Cortisolveränderungen waren. Von Störfaktoren wurde nicht berichtet und es wurden fast ausschließlich Studien erwähnt, die positive Aspekte der Massage hervorhoben. Diese Faktoren und der daraus mögliche Publikationsbias verzerren die Ergebnisse.

Moyer et al. (2011) betrachteten in ihrem quantitativen Review die Frage kritisch, ob Massage das Cortisol wirklich reduzieren kann. Sie nutzten meta-analytische Methoden um die Zwischengruppen Effektgrößen in Prozent zu berechnen. Die Analyse der Studien lieferten fast ausschließlich insignifikante Ergebnisse im Vergleich zwischen den Gruppen. Nur bei drei Studien mit Kindern konnten die Autoren größere und signifikante Effekte berechnen. Vergleiche innerhalb der Gruppen führte allgemein nur zu geringen Reduktion von Cortisol. Die Autoren schließen daraus, dass andere kausale Mechanismen für die positiven Effekte auf Schmerz, Angst und Depression durch Massage Therapie verantwortlich sein müssen.

In einer Meta-Analyse von Moyer et al. (2004) sollte ebenfalls erhoben werden, ob durch eine Massage Therapie Effekte auf den Cortisolspiegel erzielt werden können. Von den sieben evaluierten Studien verwendeten fünf Studien Speichelproben, zwei Studien Urinproben und eine Studie Blutproben. Die Messungen wurden 20 Minuten nach der Intervention erhoben. Als Population der einzelnen Studien wurden Kinder mit ADHD, Patienten/innen nach Operationen, Rückenschmerzpatienten/innen, medizinisches Personal, Parkinson Patienten/innen, Erwachsene mit erhöhtem Blutdruck und Universitätsstudenten/innen für Tanz gewählt. Das Ergebnis der Meta-Analyse lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Blutdruck und Herzrate hatten sich zwar durch die Massagetherapie reduziert, was Hinweise auf eine parasympathische Reaktion hinweisen würde. Somit wären auch verringerte Cortisolwerte zu erwarten gewesen, was sich aber nicht bewahrheitet hat.

Die Ergebnisse decken sich wiederum mit der Meta-Analyse von Pan et al. (2014). Die Autoren analysierten 18 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), um die positive Wirkung von Massage Interventionen bei Brustkrebs Symptomen zu untersuchen. Sie konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei Cortisol feststellen. Die Messmethode und die Zeiten der

Cortisolmessungen waren unterschiedlich in den Studien und könnten für die fehlenden Effekte auf die Cortisolkonzentration im Speichel verantwortlich sein.

2.7.2 Manualtherapie und Cortisol

In der Manualtherapie gibt es zwei Reviews, die Cortisolveränderungen nach Techniken mit Wirbelsäulenmanipulation untersucht haben. Kovanur-Sampath et al. (2017) untersuchten in ihrer Meta-Analyse drei Studien, die die Effektivität von Wirbelsäulenmanipulationen auf den Cortisolspiegel getestet hatten. Die Ergebnisse lieferten signifikante Unterschiede der Cortisolwerte direkt nach der Intervention zugunsten der Wirbelsäulenmanipulationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Qualität der Evidenz wurde als moderat beurteilt. Bei kurzfristigen Messungen war die Evidenz mit niedriger Qualität nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse bei Adrenalin- und Noradrenalinspiegel bei Studien mit niedriger Qualität waren ebenfalls nicht signifikant (Kovanur-Sampath et al., 2017).

Im narrativen kritischen Review von Colombi und Testa (2019) wurden neun Studien evaluiert, die auch die Effekte von Wirbelsäulenmanipulationen bzw. High Velocity Low Amplitude Thrusts (HVLAT) auf Cortisol untersucht haben. Die Ergebnisse lassen laut Autoren keine klaren Aussagen zu, weil die Studien eine geringe Qualität und Probandenzahl, heterogene Untersuchungsmethoden von Cortisol und unterschiedliche Arten von Interventions- und Scheinbehandlungen aufwiesen. Die klinische Relevanz muss nach Angaben der Autoren erst festgestellt werden (Colombi & Testa, 2019).

2.7.3 Osteopathie und Cortisol

Nach derzeitigem Wissensstand des Autors gibt es noch kein systematisches Review, das den Einfluss von Osteopathie auf Cortisol untersucht haben. Perstling und Porthun (2017) führten ein systematisches Review durch um die Wirkungen der Osteopathie im psychischen Bereich insbesondere in Bezug auf Depression zu erheben. Die beiden Autoren konnten zeigen, dass osteopathische Behandlungen einen signifikanten positiven Einfluss auf das vegetative Nervensystem, das Immunsystem und auf die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin haben. Die Wirkung auf die HHN-Achse durch die Osteopathie konnte durch die systematische Literaturrecherche nicht nachgewiesen werden, da es zu wenige Studien gab. Nur eine Studie aus dem Review zeigte einen signifikanten Einfluss auf das endocannabinoide System, dem eine HHN modulierende Wirkung nachgesagt wird.

Berdux (2011) schreibt in seiner Masterthese von Stress und stellt über den Einfluss von manuellen Techniken einen Bezug zur Osteopathie her. In diesem Literatur Review analysiert der Autor unter anderem Studien mit Massage als auch HVLAT Techniken, die gewisse Stressparameter wie Cortisol gemessen hatten. Bei Massage konnte er größtenteils keine relevanten Effekte auf Cortisol in den Studien feststellen. Bei Studien mit HVLAT Intervention

schreibt er nur von einer Studie, die einen relevanten Einfluss auf das Cortisol hatte. Die Literaturrecherche ist jedoch bei Berdux (2011) nicht nachvollziehbar und es mangelt an systematischer Vorgehensweise und Qualitätsbeurteilung. Die Ergebnisse aus diesem Review sind daher nur bedingt aussagekräftig.

In der allgemeinen Literatur gibt es derzeit nur ein Buch über die Endokrinologie in der Osteopathie. Nathalie Camirand, eine kanadische Osteopathin, beschreibt darin osteopathische Ansätze und Techniken für endokrine Drüsen und den Einfluss von Stress auf die Hormonkreisläufe (Camirand, 2019).

3 Methodik

3.1 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden These war eine Übersicht der derzeitigen Studienlage zu geben, um eine Aussage über die Effektivität von osteopathischen Behandlungen bzw. Techniken und die Wirkung auf das Hormon Cortisol treffen zu können. Dabei sollte geklärt werden, ob Effekte nachweisbar sind und wenn ja, wie groß diese Effekte der Osteopathie sind. Zusätzlich wurden die untersuchten Studien und deren Ergebnisse nach ihrer Qualität bewertet. Es sollte auch dargestellt werden, welche Techniken aus der Osteopathie auf das Stresshormon wirken könnten und welche möglicherweise weniger geeignet sind. Um alle relevanten Studien zu analysieren wurde ein systematisches Review durchgeführt.

3.2 Suchstrategie

Für diese Übersichtsarbeit wurde in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library, Ostmed-Dr., Research Gate sowie in zwei osteopathischen Zeitschriften, dem „Journal of the American Osteopathic Association“ und im „International Journal of Osteopathic Medicine“, gesucht. Graue Literatur wurde aus dem Osteopathic Research Web berücksichtigt.

Folgende Suchbegriffe wurden in den Datenbanken verwendet:

- „cortisol“, „*cortisone“
- „osteopath*“, „manipulative treatment“, „visceral manipulation“, „craniosacral“
- „spinal manipulation“, „spinal mobilisation“, „spinal mobilization“, „manual therapy“

Die Suchbegriffe wurden mit den Booleschen Operatoren „AND“ und „OR“ verknüpft. Eine genaue Auflistung der Suchstrategie mit den verwendeten Suchbegriffen und deren Verknüpfungen ist im Suchprotokoll (Anhang A) zu finden.

Die Suchstrategie wurde ergänzt durch eine manuelle Suche von Literaturverzeichnissen und Zitierungen von relevanten Studien insbesondere in systematischen Reviews und Metaanalysen, die in der oben erwähnten Internetrecherche gefunden wurden. Diese Suche nach dem Schneeballsystem ermöglicht Einschluss von Studien, die in den Datenbanken möglicherweise nicht zu finden sind.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Studien richtete sich nach spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden folgenden Einschlusskriterien verwendet:

- Probanden/innen unabhängig von Alter, Geschlecht, Gesundheits- bzw. Krankheitszustand
- deutsche oder englische Sprache
- Studien, die als Zielparamester Cortisol verwendet haben
- Verwendung von osteopathischen Techniken: dazu zählen alle Techniken aus den craniosacralen, viszeralen und strukturellen Bereichen der Osteopathie sowie Techniken aus der manuellen Medizin
- kontrollierte Studien

Das einzige Ausschlusskriterium waren Studien mit Tierversuchen.

3.4 Methodik der Studiena Auswahl

Der Autor dieser Übersichtsarbeit filterte die Resultate der Datenbanken anhand der genannten Suchstrategie und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien mithilfe von Titel und Abstracts (1. Auswahl). Relevante Artikel wurden danach weiter im Volltext analysiert und bei Erfüllung aller Kriterien in das vorliegende systematische Review aufgenommen. (2. Auswahl)

3.5 Datenverarbeitung und Qualitätsbeurteilung

Die Datenverarbeitung und die Studienanalyse wurden vom Autor selbst durchgeführt. Das systematische Review wird in Anlehnung an das PRISMA Statement von Moher, Liberati, Tetzlaff und Altman (2009) verfasst (siehe Anhang B).

Die inkludierten Studien wurden nach Autor, Studiendesign, Probanden/innen, Intervention, Messmethodik und Ergebnisse in Bezug auf das Hormon Cortisol aufgelistet. Für die kritische Beurteilung der Qualität von kontrollierten randomisierten und nicht-randomisierten Studien wurde die „Downs and Black Checklist“ verwendet.

Die „Downs and Black Checklist“ weist eine hohe interne Validität ($r = 0.89$), eine gute Test-Retest ($r = 0.88$) und Interrater Reliabilität ($r = 0.75$) auf. Hingegen ist die externe Validität ($r = 0,54$) gering (Downs & Black, 1998). Diese Checkliste besteht aus insgesamt 27 Fragen bzw. Punkten (siehe Anhang C). Je nach Punkteverteilung (Ja = 1 Punkt, Nein = 0 Punkte, Unklar = 0 Punkte) wird die Qualität der Studien in 4 Kategorien eingeteilt: hoch, moderat, eingeschränkt und mangelhaft. Diese Auswertung richtet sich nach einer adaptierten

Punkteverteilung wie sie auch im Review von Jäkel und von Hauenschild (2011) verwendet wurde (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Qualitätseinteilung nach Downs and Black (Jäkel & von Hauenschild, 2011)

Qualitätsindex	Prozente	Methodologischer Qualitätswert (0–27)
hoch	≥ 75 %	21–27
moderat	50–75 %	14–20
eingeschränkt	25–49 %	7–13
mangelhaft	< 25%	0–7

Im Kapitel „Diskussion“ werden weitere Limitationen und Verzerrungen der evaluierten Studien beschrieben.

4 Ergebnisse

4.1 Studienselektion

Im Zeitraum vom 15. Februar bis 5. Juni 2020 erfolgte eine Internetrecherche nach der bereits beschriebenen Suchstrategie. Die Suche in den Datenbanken führte insgesamt zu 751 Artikeln (siehe Abbildung 2). 691 Artikel, die nicht den Kriterien erfüllten, wurden anhand von Titel und Abstracts aussortiert. Die 1. Auswahl ergab somit 60 für das Review relevante Studien. Nach dem Ausschluss der Duplikate (n=39) blieben 21 Studien übrig. Vier Studien mussten ausgeschlossen werden, da eine Beschaffung der Volltexte nicht möglich war. Durch die Recherche nach dem Schneeballprinzip konnten keine zusätzlichen Studien akquiriert werden.

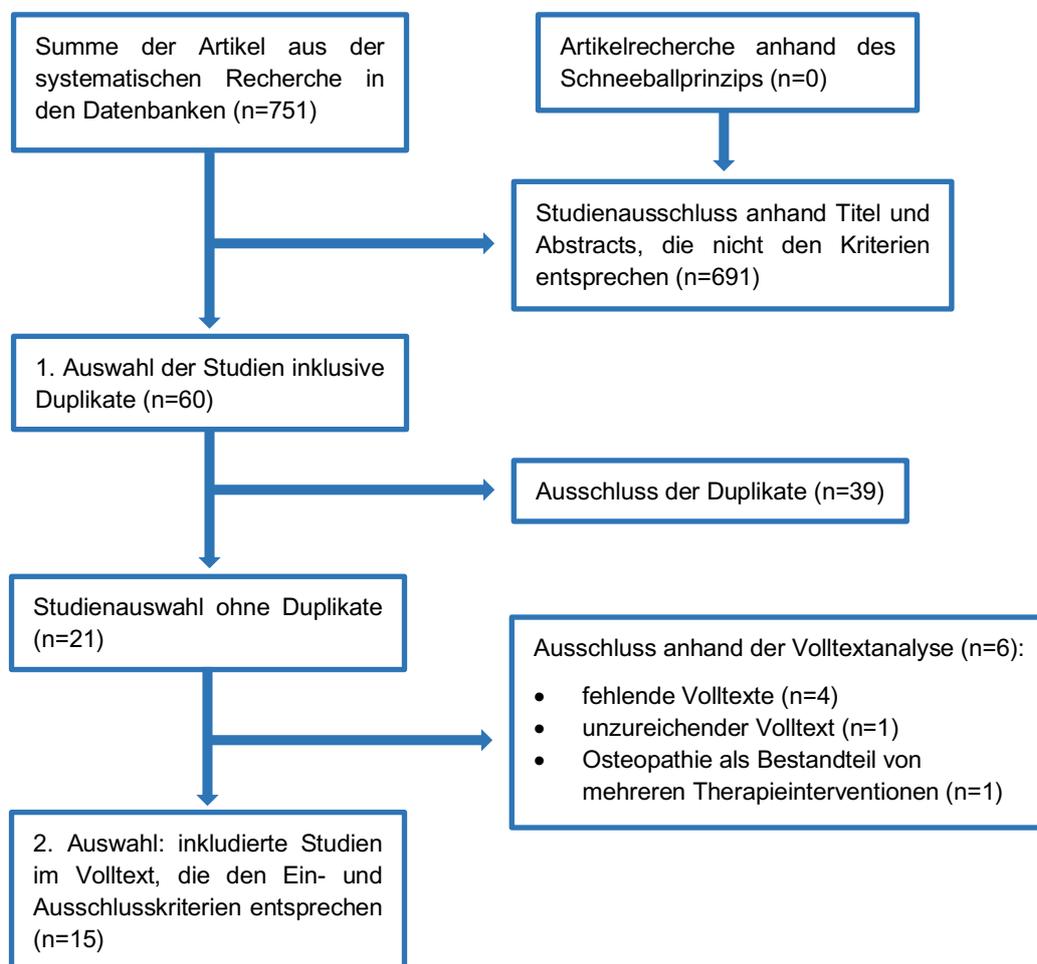


Abbildung 2 Flussdiagramm über die Studienselektion

Die restlichen Studien wurden weiter im Volltext analysiert: Die Studie von Gallagher et al. (2018) konnte nicht bearbeitet werden, da der Volltext nur unzureichende Informationen enthielt. Eine Studie musste ausgeschieden werden, weil Osteopathie als Teil von anderen Therapieinterventionen (Homöopathie, Akupunktur und Reflexologie) gemeinsam analysiert

wurden und daher eine genaue Zuordnung der Effekte auf die Osteopathie nicht möglich ist (Oberbaum, 2018). Somit führte die systematische Literaturrecherche zu insgesamt 15 Studien, die für die vorliegende Übersichtsarbeit nach Qualität beurteilt wurden und deren Charakteristika und Resultate in den folgenden Kapiteln präsentiert werden.

4.2 Studiencharakteristika

In diesem Kapitel werden die analysierten Studien des Reviews nach folgenden Charakteristika beschrieben: Studiendesign, Probanden/innen, Intervention und Kontrollgruppen, Messart von Cortisol und Messzeitpunkte. Eine genaue Auflistung über die Beschreibung der einzelnen Studien ist in Tabelle 2 (siehe nächste Seite) zu finden.

4.2.1 Studiendesign

Von den 15 Studien waren elf als randomisierte kontrollierte Studien bzw. „randomised controlled trials“ (RCTs) definiert. Drei dieser RCT's verwendeten Cross-over Designs. Eine Studie war eine kontrollierte Studie aber ohne Randomisierung. Drei Studien verwendeten das Within-subject Design, wo die Interventionsgruppe auch zusätzlich als Kontrollgruppe genutzt wurde.

4.2.2 Probanden/innen

Bei sieben Studien waren die Probanden/innen gesund (Fornari, Carnevali, & Sgoifo, 2017; Henderson et al., 2010; Plaza-Manzano et al., 2014; Rojoa, 2018; Sampath et al., 2017; Vreede, 2010; Whelan, Dishman, Burke, Levine, & Sciotti, 2002). In drei Artikeln wurden symptomatische Probanden/innen mit Schmerzen im Bereich der HWS (Lohman et al., 2019; Valera-Calero, Lluch Girbés, Gallego-Izquierdo, Malfliet, & Pecos-Martín, 2019) und in der LWS untersucht (Padayachy, Vawda, Shaik, & McCarthy, 2010). In einer Masterthese waren die Studienteilnehmer/innen zwar gesund, fühlten sich aber subjektiv chronisch gestresst (Eppler-Hämmerli, 2018). In einem Artikel wurde nicht genau definiert, ob die Teilnehmer/innen symptomatisch oder asymptotisch waren (Nuño, Siu, Deol, & Juster, 2019). Die Autoren nahmen jedoch an, dass sich die teilnehmenden Studenten und Studentinnen im ersten Semester des Masters of Science in Medical Health in einer hohen Stressumgebung befinden. Bei einer Studie war nicht klar beschrieben, ob die Probanden/innen Symptome zum Zeitpunkt der Studie hatten oder nicht (Tuchin, 1998). Bei einer älteren Studie aus 1988 wurden sowohl Studienteilnehmer/innen mit Symptomen (Schmerzen) und ohne Symptome untersucht (Christian et al., 1988). In einem Artikel waren die Probanden/innen ehemalige Brustkrebspatientinnen, die zwar ihre onkologische Behandlungen wie zB Chemotherapie und Bestrahlung abgeschlossen hatte, aber noch am Fatigue-Syndrom liden (Fernández-Lao et al., 2012).

Tabelle 2 Studiencharakteristika

Autor	Studien- design	Probanden/innen	Intervention	Kontrollgruppe	Cortisol Messart und Messzeitpunkte	Ergebnis Cortisolspiegel
Christian et al. (1988)	Kontrollierte Studie ohne Randomisierung	40 männliche Probanden der chiropraktischen Klinik (mit und ohne Symptome) zwischen 18 und 30 Jahren	Gruppe A: Wirbelsäulenmanipulation bei Probanden ohne Symptome (Schmerzen) Gruppe B: Manipulation bei Probanden mit Symptomen	Gruppe C: Scheinmanipulation bei Probanden ohne Symptome Gruppe D: Scheinmanipulation bei Probanden mit Symptomen	Blutabnahme mit 3 Messungen: vor der Intervention, 5 min und 30 min nach der Intervention	Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, leichter Abfall des Cortisols in allen Gruppen entsprechend den typischen Tagesverlauf von Cortisol (p=?)
Eppler-Hämmerli (2018)	With-subject design	20 gesunde Probanden/innen, 16 Frauen und 4 Männer, die sich subjektiv chronisch gestresst fühlen	3 osteopathische Behandlungen im Black-Box Format à 45 min innerhalb von 3 Wochen	Zeitraum ohne Behandlung derselben Interventionsgruppe	Speichelmessung mit 4 Messzeitpunkten im Tagesprofil	Keine signifikante Cortisolveränderung (p<0,05), Tendenz zur Verringerung der Cortisolwerte (morgens, mittags und abends)
Fernández-Lao et al. (2012)	RCT im Crossover Design	20 Frauen zwischen 25 und 65 Jahren, die Brustkrebs hatten	Myofascial Release Techniken nach Barnes (Streichungen, suboccipitaler Druck, „Frontalis Bone Spread“, „Ear Pull Technik) an HWS und Schultern für 40 min	Aufklärung über einen gesunden Lebensstil bezüglich Ernährung, Entspannungstechniken, Bewegungsübungen für ehemalige Brustkrebspatientinnen	Speichelmessungen direkt vor und direkt nach der Intervention	Keine signifikante Veränderung des Cortisolspiegels (p=0,363)
Fornari et al (2017)	RCT	20 gesunde männliche Universitätsstudenten zwischen 20 und 30 Jahre	Craniosacrale Osteopathie Einheit für 20 min nach einer Stressorepisode (lösen einer mathematische Aufgabe vor einem Komitee für 5 Minuten)	Scheinbehandlung bestehend aus leichten Berührungen an den typischen Bereichen einer craniosacralen Behandlung ebenfalls nach Stressor	5 Speichelmessungen: 15 min und 5 min vor Intervention und 20, 35 und 50 min danach, sowie 2 morgendliche Messungen einen Tag vor und einen Tag nach dem Behandlungstag zur Bestimmung des Morgencortisols	Verhindert den typischen kurzfristigen Anstieg des Cortisols nach 20 min und 35 min nach der Stressorepisode im Vergleich zur Kontrollgruppe (p<0,05), Unterschiede des Morgencortisols im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt
Henderson et al (2010)	RCT	14 gesunde Probanden/innen zwischen 21 und 60 Jahren (9 Frauen, 5 Männer)	Rib raising Technik für 5 min	Placebogruppe mit einer leichten Berührung im selben Bereich der Rippen aber Technik ohne Lift	3 Speichelmessungen: direkt vor der Intervention, direkt nach der Intervention und 10 min nach der Intervention	Leichte aber insignifikante Reduktion in beiden Gruppen (p=0,059)
Lohman et al. (2019)	RCT	28 Frauen zwischen 20 und 45 Jahren mit unspezifischen mechanischen HWS Schmerzen	HVLA Thrust der HWS	Scheinmanipulation ohne Thrust	Blutabnahme mit 2 Messungen: direkt vor und direkt nach der Intervention	Kein Effekt auf Cortisol direkt nach der Intervention für beide Gruppen (p=0,052)

Tabelle 2 Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Autor	Studien- design	Probanden/innen	Intervention	Kontrollgruppe	Cortisol Messart und Messzeitpunkte	Ergebnis Cortisolspiegel
Nuño et al (2019)	Within-subject, design	1 Student und 1 Studentin im 1. Semester des Studiums für Master of Science in Medical Health	3 individuelle osteopathische Behandlungen entsprechend der Dysfunktionen innerhalb von 7 Wochen	keine	2 Urin Selbstmessungen im Tagesprofil (4 Zeitpunkte): vor der 1. Behandlung und nach der letzten Behandlung nach 7 Wochen	Reduzierter Nachtcortisollevel (p=?) bei einem Probanden und allgemeine Reduktion von allen Biomarker, die die allostatische Last messen
Padayachy et al. (2010)	RCT	30 Erwachsene, männliche Patienten zwischen 18 und 35 Jahre mit Schmerzen der LWS	Manipulation der LWS im Segment mit der größten Restriktion	Manipulation der LWS wie in Interventionsgruppe mit einer 5 minütigen Ruhephase vor der Manipulation und einer zusätzlichen Blutabnahme, die Pause wurde als zusätzliche Kontroll-intervention ausgewertet	Blutabnahme: in Interventionsgruppe: vor und nach der Intervention, Kontrollgruppe: dreimalige Blutabnahme: Blutabnahme-Pause-Blutabnahme-Intervention-Blutabnahme	Keine signifikante Reduktion nach der Manipulation in beiden Gruppen (p=0,126), signifikante Reduktion in der Pausenphase der Kontrollgruppe (p=0,018), Autor interpretiert das Ergebnis als einer relativen Erhöhung des Cortisols im Vergleich Manipulation zu einer Pausenphase
Plaza-Manzano et al. (2014)	RCT	30 gesunde Student/innen	2 Interventionsgruppen: HWS Manipulation BWS Manipulation	Keine Manipulation	Blutabnahme mit 3 Messungen: direkt vor der Intervention, 1 Messung direkt nach der Intervention und 2 Stunden nach der Intervention	Signifikante Erhöhung direkt nach der HWS Manipulation im Vergleich zu Ausgangswerte (p<0,001), signifikante Reduktion 2 h nach der BWS Manipulation im Vergleich zu Ausgangswerte (p<0,05), signifikante Erhöhung Cortisol der HWS Gruppe im Vergleich zu BWS (p<0,04) und zu keiner Manipulation (p<0,018)
Rojoa (2018)	RCT im Crossover Design	9 gesunde Studenten (5 Männer und 4 Frauen) der British College of Osteopathic Medicine	1. Gruppe: HVLAT im Segment C4/5 mit Stressor (Capsaicin Creme auf Dermatome C5 links) vor der Intervention 2. Gruppe: HVLAT ohne Stressor vor Intervention	Scheinmanipulation mit derselben Einstellung wie bei HVLAT, ohne Thrust mit Stressor (Capsaicin Creme)	2 Speichelmessungen: 15 min vor der Intervention und 30 min nach der Intervention	Keine signifikante Reduktion von Cortisol im Pre- und Posttest in allen Interventionsgruppen (p=0,126), keine signifikante Veränderung des Cortisolspiegels im Gruppenvergleich (p=0,067)
Sampath et al. (2017)	RCT	24 gesunde Männer zwischen 18 und 45 Jahren	HVLAT der BWS am 5 Brustwirbel (Dog Technik)	Scheinmanipulation ohne Thrust und ohne Fixationshand auf der BWS	4 Speichelmessungen: 5 min vor Intervention, 5 min, 30 min und 6 h nach Intervention	Signifikante Reduktion 5 min nach Intervention (p<0,01), keine signifikanten Unterschied nach 30 min und nach 6 h im Gruppenvergleich, signifikante Reduktion in Interventionsgruppe im Vergleich zu den Ausgangswerten (p<0,05)

Tabelle 2 Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Autor	Studien- design	Probanden/innen	Intervention	Kontrollgruppe	Cortisol Messart und Messzeitpunkte	Ergebnis Cortisolspiegel
Tuchin (1998)	within- subject Design	9 angestellte Probanden/innen aus einem Unternehmen (6 Männer und 3 Frauen) zwischen 22 und 51 Jahre, unklar ob symptomatisch oder asymptomatisch	4 Wirbelsäulen- manipulation über 2 Wochen im Wirbelsäulensegment mit vorangegangenen Beschwerden oder laut Untersuchung relevant	2 Wochen ohne Behandlung vor Interventionsphase	Speichelmessung über 5 Wochen: 3 Messung jeden Mittwoch zur Mittagszeit (vor der Interventionsphase), 2 Messungen sonntags vor und 15 min nach der Intervention, letzte Messung 1 Woche nach der letzten Intervention	Keine signifikante Veränderung direkt nach der Intervention und über 5 Wochen, signifikante Reduktion von Cortisol über 5 Wochen bei Ausschluss von einem Ausreißer ($p < 0,001$)
Valera- Calero et al. (2019)	RCT	83 Büroangestellte zwischen 18 und 65 Jahren mit mechanischen HWS Schmerz für mind. drei Monate	2 Interventionsgruppen: HWS Manipulation C5/C6 und HWS Mobilisation C5/C6 über 3x1min	Scheinmanipulation ohne Thrust, aber mit einem „Drop“ zur Reproduktion des typischen assoziierten „scharfen Geräuschs“	2 Speichelmessungen: direkt vor und direkt nach der Intervention	Signifikante Erhöhung direkt nach der Intervention in beiden Interventionsgruppen ($p < 0,001$), signifikante Reduktion in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), im Gruppenvergleich keine signifikante Änderung
Vreede (2010)	RCT im Crossover Design	10 gesunde Erwachsene (5 Frauen und 5 Männer) zwischen 20 und 60 Jahren	Eine Craniosacrale Osteopathie Einheit für 20 min nach einer Stressepisode (lösen einer Zahlenaufgabe unter Zeitdruck und unter Aufsicht))	Scheinbehandlung bestehend aus dem Kontakt an den typischen Bereichen einer cranosacralen Behandlung, durchgeführt ebenfalls nach dem Stressor (Zahlenaufgabe)	3 Speichelmessungen: Baseline, nach dem Stressor (vor Intervention), nach der Intervention	Keine signifikante Veränderung bei allen Messzeitpunkten in der Interventionsgruppe ($p = 0,5$) und keine Unterschiede zwischen Interventions und - Kontrollgruppe ($p = 0,8$),
Whelan et al. (2002)	RCT	30 gesunde, männliche Studenten einer Universität für Chiropraktik	HVLA Manipulation der oberen HWS einmal pro Woche über 4 Wochen	2 Kontrollgruppen: Gruppe ohne Intervention und Gruppe mit Scheinmanipulation ohne Thrust und ohne Einstellung in der Endposition,	Speichelmessung: an den Tagen, wo die Intervention stattgefunden hat: 5 min vor der Intervention, 5, 15, 30 und 60 Min nach der Intervention, sowie Messungen in der Früh (Montag bis Freitag) über 5 Wochen während der gesamten Zeit der Studie	Kein signifikanter Effekt im Gruppenvergleich an den Tagen der Intervention, allgemeiner Cortisolrückgang in allen Gruppen entsprechend des zirkadianen Rhythmus ($p < 0,05$), kein signifikanter Unterschied des Morgen- Cortisols weder in der Woche vor der Intervention noch in den Wochen während der Interventionszeit zwischen den Gruppen

Die Probandenzahl reichte von zwei bis 83 Probanden/innen. Fünf Studien untersuchten nur Männer in den Studien, zwei Studien nahmen nur Frauen in ihre Studie auf. Der Großteil der Studien entschied sich für eine gemischte Population aus Männern und Frauen. Das Geschlecht hat Einfluss auf den Cortisolspiegel. Das war der Grund, warum sich einige Studien entschieden haben, nur ein Geschlecht zu untersuchen um diese mögliche Störvariable auszuschließen.

4.2.3 Interventions- und Kontrollgruppen

Eppler-Hämmerli (2018) und Nuño et al. (2019) verwendeten als einzige Studien individuelle osteopathische Behandlungen als Intervention. Beide Studien nutzten in ihrer Studie im within-subject Design eine interventionsfreie Zeit als Kontrolle.

Craniosacrale Behandlungen wurden bei Fornari et al. (2017 und Vreede (2010) untersucht und die Ergebnisse wurden mit einer Scheinbehandlung verglichen. Diese bestand aus leichten Berührungen an den typischen Stellen, wie sie auch bei einer herkömmlichen craniosacralen Intervention stattfinden würden.

Eine Studie verwendete die osteopathische Technik „Rib raising“ (Henderson et al., 2010). Die Technik wurde verglichen mit einer Placebogruppe, die als Kontrollintervention leichte Berührungen im selben Bereich der Rippen wie bei der Interventionsgruppe erhielt. Ein Anheben der Rippen (engl. „Lift“) wie bei der Interventionsgruppe wurde jedoch nicht durchgeführt.

Fernández-Lao et al. (2012) nutzten eine „Myofascial Release Technik“ an der HWS und am Schultergürtel zur Behandlung der Probanden/innen. Die Kontrollgruppe war eine Aufklärungseinheit über den Lebensstil bezüglich Ernährung, Entspannungstechniken und Bewegungsübungen für ehemalige Brustkrebspatientinnen.

Beim Großteil der analysierten Studien (n=9) wurden Wirbelsäulenmanipulationen bzw. High Velocity Low Amplitude Thrusts (HVLAT) als Intervention untersucht. Es gab fünf Studien, die die Manipulation an der Halswirbelsäule (HWS) durchgeführt haben (Lohman et al., 2019; Plaza-Manzano et al., 2014; Rojoa, 2018; Valera-Calero et al., 2019; Whelan et al., 2002). Plaza-Manzano et al. (2014) machten zusätzlich eine Manipulationsintervention an der Brustwirbelsäule (BWS). Valera-Calero et al. (2019) hatten als einzige Studie auch eine HWS Mobilisation als Interventionsgruppe untersucht. Neben Plaza-Manzano et al. (2014) hatte auch Sampath et al. (2017) BWS Manipulationen durchgeführt. Eine Studie verwendete Manipulationen der Lendenwirbelsäule (LWS) (Padayachy et al., 2010). Bei zwei Studien ging nicht klar hervor, welche Wirbelsäulensegmente behandelt wurden (Christian et al., 1988; Tuchin, 1998).

Die Kontrollgruppen dieser Studien waren meistens Scheinmanipulationen (n=6), mit derselben motorischen Einstellung des Gelenks, ohne dass ein mechanischer Impuls (Thrust) im Wirbelsäulensegment durchgeführt wurde (Christian et al., 1988; Lohman et al., 2019; Rojoa, 2018; Sampath et al., 2017; Valera-Calero et al., 2019; Whelan et al., 2002). Zusätzlich hatten Whelan et al. (2002) eine weitere Kontrollgruppe ohne Intervention. Plaza-Manzano et al. (2014) hatten nur eine Kontrollgruppe, wo keine Manipulation gemacht wurde. Die Studie von Padayachy et al. (2010) hatte die LWS-Manipulationsintervention mit einer anderen Gruppe verglichen, die zuerst eine Ruhephase und danach ebenfalls eine Manipulation der LWS erhielten. Die Manipulationsintervention wurde auch mit dieser Ruhephase verglichen.

Im vorliegenden Review werden die Bezeichnungen HVLAT und Manipulation der Wirbelsäule so verwendet, wie sie auch in den Studien beschrieben werden. Es geht nicht klar hervor ob die Studien, die von Manipulationen schreiben auch gleichzeitig den HVLAT Techniken entsprechen. Jedoch handelt es sich bei all diesen Studien um Techniken, die in einer Gelenksendposition eines Wirbelsäulensegments einen Überdruck (Thrust) durchgeführt haben.

4.2.4 Cortisol Messung und Messzeitpunkte

Die meisten analysierten Studien verwendeten Speichelproben zur Ermittlung des Cortisolwerts (n=10). Vier Studien haben Cortisol über Blutproben (Plasma Cortisol) gemessen und eine Studie bestimmte Cortisol über Urinproben.

13 der 15 Studien untersuchten die kurzfristigen Effekte der Intervention gleich nach der Behandlung bzw. innerhalb von der ersten Stunde und teilweise mit mehrfachen Messungen innerhalb dieser Stunde. Drei Studien ergänzten die kurzfristigen Effekte mit einer Messung nach zwei Stunden (Plaza-Manzano et al., 2014), nach sechs Stunden (Sampath et al., 2017) bzw. am nächsten Tag (Fornari et al., 2017).

Vier Studien untersuchten mittelfristig die Auswirkungen auf Cortisol. Eppler-Hämmerli (2018) verglich eine interventionsfreie Zeit über sechs Wochen mit Messungen vor und nachher mit einer anschließenden Interventionszeit (drei osteopathische Behandlungen) ebenfalls über sechs Wochen. Tuchin (1998) hatte zwar auch die kurzfristigen Effekte seiner Intervention gemessen, nutzte jedoch auch einen ähnlichen Studienaufbau wie Eppler-Hämmerli (2018) mit einer interventionsfreien Zeit und führte regelmäßige Speichelmessungen von Cortisol über fünf Wochen durch. Whelan et al. (2002) untersuchte genauso wie Tuchin kurzfristige Effekte und mittelfristige Effekte über fünf Wochen. Nuño et al. (2019) hat Cortisol mit einer Urinmessung über einen Zeitraum von sieben Wochen gemessen. Zwei dieser Studien, die mittelfristig Untersuchungen durchgeführt haben, führten Messungen im Tagesprofil durch.

Der wahrscheinlichste Grund, dass die Studien überwiegend die kurzfristigen Effekte gemessen hatten, lag am Studienziel und insbesondere an der Intervention. Dadurch dass bei 9 Studien Wirbelsäulenmanipulationen als Intervention gewählt wurden, war für diese Studien das Ziel die direkten Auswirkungen von Cortisol auf die Schmerzverarbeitung zu erheben bzw. ob durch die Manipulationen eine endokrine Reaktion verursacht werden kann. Somit genügten den Studien diesbezüglich die sofortigen Messungen nach der Intervention.

4.3 Methodologische Qualitätsbeurteilung der Studien

Die Beurteilung der Studienqualität nach Downs und Black ergab folgende Ergebnisse: acht Studien wurden mit eingeschränkter Qualität beurteilt und sieben Studien hatten eine moderate Qualität. Es gab keine Studien mit hoher bzw. mangelhafter Qualität. Die Punktwerte reichten von acht Punkte bis maximal 19 Punkte. Eine genaue Auflistung über die Studien mit Qualitätsbeurteilung und Punkteverteilung ist in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3 Ergebnisse der Qualitätsanalyse nach Downs und Black

Autor	Studiendesign	Punkte	Qualitätsindex
Christian et al. (1988)	Kontrollierte Studie ohne Randomisierung	13	eingeschränkt
Eppler-Hämmerli (2018)	With-subject design	13	eingeschränkt
Fernández-Lao et al. (2012)	RCT im Crossover Design	19	moderat
Fornari et al. (2017)	RCT	17	moderat
Henderson et al. (2010)	RCT	17	moderat
Lohman et al. (2019)	RCT	17	moderat
Nuño et al (2019)	Within-subject und pre-postintervention design	9	eingeschränkt
Padayachy et al. (2010)	RCT	9	eingeschränkt
Plaza-Manzano et al. (2014)	RCT	15	moderat
Rojoa (2018)	RCT im Crossover Design	13	eingeschränkt
Sampath et al. (2017)	RCT	19	moderat
Tuchin (1998)	Within-subject Design	8	eingeschränkt
Valera-Calero et al. (2019)	RCT	19	moderat
Vreede (2010)	RCT im Crossover Design	13	eingeschränkt
Whelan et al. (2002)	RCT	11	eingeschränkt

Um nachprüfen zu können, wie jede Frage bei den einzelnen Studien bewertet wurde, gibt es eine zusätzliche Übersicht im Anhang D.

4.4 Ergebnisse der Studien

Die Cortisolmessungen zeigen bei neun von 15 Studien keine signifikante Änderung des Cortisols weder im Vergleich von den Werten vor und nach der Intervention noch im Vergleich von Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe. Tuchin (1998) zeigt in seiner Studie nur eine signifikante Reduktion von Cortisol nach fünf Wochen, wenn ein Ausreißer in den Ergebnissen nicht berücksichtigt wird. Ansonsten sind seine Resultate ebenfalls nicht signifikant.

Sechs Studien zeigten signifikante Veränderungen der Cortisolwerte nach der Intervention. Fornari et al. (2017) konnten durch eine craniosacrale Therapie den typischen Cortisolanstieg nach einer Stressepisode (Lösen einer mathematischen Aufgabe vor einem Komitee) im Vergleich zur Kontrollgruppe verhindern und stellten Unterschiede im Morgencortisol fest. Nuño et al. (2019) konnten bei einem/r Probanden/in einen verringerten Nachtcortisolspiegel nach drei osteopathischen Behandlungen messen. Padayachy et al. (2010) interpretierten das Ergebnis ihrer Studie als eine Erhöhung von Cortisol nach einer Manipulation der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu einer Ruhephase. Im Artikel von Plaza-Manzano et al. (2014) wurde eine signifikante Erhöhung von Cortisol direkt nach einer HWS Manipulation im Vergleich der Werte vor und nach der Intervention. In der Gruppe der BWS-Manipulation wurde eine signifikante Verringerung der Cortisolwerte nach zwei Stunden festgestellt. Im Gruppenvergleich führte jedoch nur die HWS-Manipulation zu einer signifikanten Erhöhung von Cortisol im Vergleich zur BWS-Manipulation und zur Gruppe mit keiner Manipulation. Sampath et al. (2017) stellte ebenfalls eine signifikante Reduktion von Cortisol nach der BWS-Manipulation im Gruppenvergleich fest. Diese Unterschiede waren jedoch nur nach fünf Minuten signifikant. Nach 30 Minuten und sechs Stunden waren keine signifikanten Ergebnisse mehr sichtbar. Eine signifikante Reduktion wurde ebenfalls nach der Intervention im Vergleich zu den Ausgangswerten messbar.

Bei der Studie von Valera-Calero et al. (2019) wurde eine signifikante Erhöhung der Cortisolwerte sowohl nach der HWS Manipulation als auch nach einer HWS Mobilisation gemessen. Das Cortisol in der Kontrollgruppe der Scheinmanipulation verringerte sich signifikant. Im Gruppenvergleich gab es keine signifikanten Veränderungen.

5 Diskussion

5.1 Effekte der Techniken

Um eine Aussage über die Effekte der einzelnen Techniken treffen zu können, werden in diesem Kapitel die Studien entsprechend nach der untersuchten Intervention bzw. Technik analysiert und deren Ergebnisse, Methodik und Limitationen genauer beschrieben.

5.1.1 Osteopathie Behandlung

Durch die Internetrecherche wurden zwei Studien gefunden, die eine gesamte osteopathische Behandlung als Intervention durchgeführt haben. Eppler-Hämmerli (2018) untersuchte in ihrer Studie im within-subject Design und Black-Box Format 20 gesunde Probanden/innen, die sich subjektiv chronisch gestresst fühlen. Sie verglich eine interventionsfreie Zeit über sechs Wochen mit einer Interventionszeit ebenfalls über sechs Wochen, wo drei osteopathische Behandlungen durchgeführt wurden. Diese Studie war einer der wenigen, die über einen längeren Zeitraum Cortisol gemessen hatte. Außerdem wurde Cortisol im Tagesprofil über drei Zeitpunkte gemessen. Dies ermöglicht eine bessere Beurteilung über den Verlauf von Cortisol, da sich die Werte je nach Uhrzeit deutlich unterscheiden. Sie konnte durch ihre Studie keine signifikanten Cortisolveränderungen feststellen, obwohl eine Tendenz zur Verringerung der Cortisolwerte feststellbar waren. Die Messungen waren laut der Autorin stark von der Compliance der Teilnehmer abhängig, da die Speichelproben von den Teilnehmern/innen selbst zuhause durchgeführt wurden.

Die Studie von Nuño et al. (2019) hatte ebenfalls drei individuelle osteopathische Behandlungen durchgeführt. Die teilnehmenden Studenten/innen waren laut der Autoren/innen aufgrund des Studiums im Masterlehrgangs für Medical Health einem erhöhten Stressumfeld ausgesetzt. Über die Studienzeit von 7 Wochen konnten Nuño et al. (2019) eine Reduktion von Stressbiomarker, die als Parameter für die allostatiche Last benutzt wurden, gemessen werden. Da neben Cortisol auch elf andere Biomarker wie zB Adrenalin und Noradrenalin, DHEA, Cholesterin (HDL) und der Blutdruck gemessen wurde, ist eine bessere Beurteilung von der Wirkung der Osteopathie auf Stress möglich. Die Autoren/innen nutzten jedoch einen speziellen Index um die Werte zu interpretieren. Das machte eine Nachvollziehbarkeit der Resultate nicht möglich und eine genaue Interpretation der einzelnen Biomarker war erschwert. Es wurde eine allgemeine Reduktion eines Biomarker-Gesamtwerts berechnet. Bei den Cortisolwerten wurde ein reduzierter Nachtcortisolwert bei einem/r Probanden/in beschrieben. Ein Signifikanzniveau wurde nicht angegeben.

Die Studie von Nuño et al. (2019) ist neben der unzureichenden Darstellung der Ergebnisse stark limitiert durch die geringe Teilnehmerzahl von zwei. Die Studie war als within-subject

Design deklariert, wo die Interventionsgruppe ebenfalls als Kontrollgruppe eingesetzt wurde. Weder in der Methodik noch bei den Ergebnissen wurden jedoch weitere Angaben zu dieser Vorgehensweise gemacht. Somit ist der Vergleich zu einer Kontrollintervention nicht klar ersichtlich. Eine klare Aussage auf den Cortisoleinfluss durch die osteopathischen Behandlungen ist aufgrund dieser Verzerrungen nur unzureichend möglich, auch wenn die Studie indiziert, dass die Osteopathie einen Einfluss auf Stress haben könnte.

Es ging in diesen beiden Studien nicht klar hervor, welche Techniken schlussendlich in den osteopathischen Behandlungen gemacht wurden. Möglicherweise macht es einen Unterschied, welche individuelle Auswahl der Techniken getroffen wurden und ob Strukturen des cranosacralen Systems, das vegetative Nervensystem und der Nebenniere zur Beeinflussung der HHN-Achse behandelt wurden. Aufgrund der Limitationen und der geringen Studienzahl (n=2) kann keine klare Aussage über den Einfluss von osteopathischen Gesamtbehandlungen auf Cortisol getroffen werden.

5.1.2 Craniosacrale Osteopathie

Cortisol wurde bei zwei Studien mit einer Intervention aus dem Bereich der cranosacralen Osteopathie untersucht. Fornari et al. (2017) und Vreede (2010) nutzten dabei einen ähnlichen Studienaufbau. Beide Studien waren RCT's, wobei Vreede (2010) zusätzlich ein Crossover Design nutzte. Die cranosacrale Therapieeinheit dauerte jeweils 20 Minuten. Bei der Studie von Vreede (2010) lautete der Auftrag die Hypothalamus-Hypophysen Achse zu beeinflussen ohne Vorgabe einer gewissen Technik. Die Ergebnisse wurden bei beiden Studien mit einer Scheinbehandlung an den typischen cranosacralen Bereichen verglichen. Bei Vreede (2010) wurde während der Scheinbehandlung ein Film mit Kopfhörer angeschaut, um mögliche Behandlungsabsichten zu vermeiden.

Die Probanden/innen waren alle gesund, wobei Fornari et al. (2017) nur Männer im Alter von 20 bis 30 Jahren in die Studie aufnahm und Vreede (2010) beide Geschlechter im Alter von 20 bis 60 Jahren als Studienpopulation wählte. Bei beiden Studien wurde eine Stressepisode vor der Intervention benutzt und die Reaktion der cranosacralen Therapie daraufhin untersucht. Der Stressor bestand entweder aus dem Lösen einer mathematischen Aufgabe vor einem Komitee für fünf Minuten (Fornari et al., 2017) oder dem Lösen einer Zahlenaufgabe vor einem Supervisor unter Zeitdruck (Vreede, 2010).

Fornari et al. (2017) konnte mit einer cranosacralen Therapieeinheit den typischen, kurzfristigen Anstieg des Cortisols nach einer Stressepisode im Vergleich zur Kontrollgruppe verhindern. Zusätzlich verglichen die Autoren den Morgencortisolwert am Tag vor der Intervention mit dem Morgencortisol am Tag nach der Intervention. Der Cortisolspiegel beim Erwachen am Tag nach der Intervention veränderte sich nicht signifikant durch die

Intervention. Dies fand jedoch im Unterschied zur Kontrollgruppe statt, wo eine signifikante Reduktion des Morgencortisols stattgefunden hatte. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als potentielle Chance durch Osteopathie eine Aktivierung der HHN-Achse zu verhindern und langanhaltende Stressreaktion zu unterbinden. Somit könnten die pathogenen Effekte für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst werden, die bei einer erhöhten Aktivität der HHN-Achse eine Rolle spielen.

Das Ergebnis dieser Studie ist limitiert durch die geringe Anzahl an Probanden/innen. Weiters wurden gesunde Männer zwischen 20 und 30 Jahre untersucht und man kann daher nur begrenzt Rückschlüsse auf Frauen oder ältere und jüngere Personen ziehen.

Vreede (2010) konnte keine Änderung des Cortisols erzielen, obwohl die Teilnehmer/innen sowohl nach der craniosacralen Therapie als auch nach der Scheinbehandlung subjektiv weniger Stress empfanden. Laut Autorin könnte die Ursache an einem Gewöhnungseffekt der wiederholten Intervention aufgrund des Crossover-Designs oder am Messzeitpunkt liegen. In der Studie wurde Cortisol nur direkt nach der Intervention gemessen. Vreede (2010) erklärt, dass Cortisol seinen Ausschüttungshöhepunkt erst nach 25 Minuten zeigt. Somit hätte eine sofortige Messung nach dem Stressor und nach der Intervention keine Veränderung von Cortisol feststellen können. Weiters erklärte Vreede (2010), dass die Studienteilnehmer/innen keine adäquate Stressreaktion in Form von reliablen Cortisolwerten hatten, obwohl sie subjektiv höhere Stresswerte laut Fragebogen angaben.

Die Aussagekraft der Ergebnisse sind auch hier limitiert durch die kleine Probandenanzahl von 10. Außerdem könnte auch das Therapiesetting Einfluss auf die Cortisolwerte haben. Die Behandlung wurde hinter einem Vorhang durchgeführt um eine bessere Blindierung der Teilnehmer/innen zu gewährleisten. Die Therapie wurde nur am Kopf durchgeführt mit dem Auftrag die HHN-Achse zu beeinflussen. Dieser Behandlungsaufbau erhöhte zwar die interne Validität, entspricht aber keiner Behandlung aus der gängigen Praxis, die Techniken in allen Körperbereichen ermöglicht und häufig dysfunktionsbasiert fungiert. Die Messungen fanden zwischen 9 und 16 Uhr statt, somit könnte der Cortisolspiegel, der vom Tageszeitpunkt abhängig ist, ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen führen.

In beiden Studien wurden nur kurzfristige Effekte nach einem Stressor und kein Cortisol im Tagesprofil gemessen. Deshalb können keine Aussagen auf chronischen Stress und die Langzeitwirkung der craniosacralen Osteopathie auf Cortisol getroffen werden. Außerdem wurde die Studie nur an gesunden Menschen durchgeführt. Möglicherweise gäbe es andere Therapieeffekte bei symptomatischen oder chronisch gestressten Patienten/innen bzw. bei Patienten/innen mit psychischen Erkrankungen und chronisch veränderten Cortisolwerten.

5.1.3 HVLAT und Wirbelsäulenmanipulation

In diesem Review wurde nach Studien gesucht, die Techniken auch aus der manuellen Medizin verwendet haben um Cortisol zu untersuchen. Es wurden 9 Studien mit HVLAT Techniken an der Wirbelsäule bzw. Wirbelsäulenmanipulationen gefunden. Nur eine Studie untersuchte neben einer Manipulation auch eine Mobilisationstechnik (Valera-Calero et al., 2019).

Die Zielsetzung dieser Studien war meistens den analgetischen Mechanismus von Manipulationstechniken zu ergründen, der möglicherweise mit Cortisol in Zusammenhang steht und ob diese Techniken allgemein eine Änderung im endokrinen System auslösen können. Es gab nur zwei Studien, welche die Stresswirkung durch Wirbelsäulenmanipulationen in Form von Cortisol messen wollten (Tuchin, 1998; Whelan et al., 2002). Aufgrund dieser Zielsetzung waren es auch nur Tuchin (1998) und Whelan et al. (2002), die auch mittelfristige Effekte über 5 Wochen gemessen hatten. Alle anderen Studien hatten nur Messungen direkt nach der Intervention gemacht bzw. kurzfristige Effekte innerhalb der ersten Stunden nach der Intervention erhoben.

Christian et al. (1987) verwendeten in ihrem RCT zwei Gruppen jeweils mit und ohne Symptome, die eine Wirbelsäulenmanipulation als Intervention erhielten und verglichen sie mit einer Scheinmanipulationsgruppe, wo die Probanden/innen ebenfalls entweder Symptome oder keine Symptome angaben. Sie konnten keine signifikanten Cortisol Unterschiede zwischen allen vier Gruppen feststellen. Den Abfall von Cortisol in allen Gruppen entspricht laut Autoren den typischen Tagesverlauf von Cortisol, der tagsüber stetig abnimmt. Auch der ACTH Spiegel und die Beta-Endorphin Werte wurden erhoben. Da auch bei diesen Parametern keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden, konnte eine Aktivierung der HHN-Achse durch die Manipulationsintervention ausgeschlossen werden. Die Schlussfolgerung war, dass bei Wirbelsäulenmanipulationen der analgetische Effekt nicht auf ACTH, Beta-Endorphin und Cortisol rückzuführen ist. Die Autoren interpretierten daher, dass diese Manipulationen keine Stresssituation darstellen.

Ob diese Aussagen auf eine breite Population übertragbar sind, ist fraglich, da die männlichen Probanden aus der chiropraktischen Klinik stammten und daher mit der Intervention sehr vertraut waren. Eine genaue Durchführung der Manipulationen wurde nicht beschrieben und es wurde auch nicht angeführt auf welcher Höhe der Hals- bzw. Brustwirbelsäule, die Intervention gemacht wurde. Zusätzlich könnten die Ergebnisse verzerrt sein, weil keine adäquate Randomisierung zwischen den vier Gruppen durchgeführt wurde.

Das RCT von Lohman et al. (2019) führte HVLAT's an der HWS bei 28 Frauen mit unspezifischen mechanischen HWS Schmerzen durch und verglich die Ergebnisse mit einer Scheinmanipulation. Wie bei Christian et al. (1987) konnten keine Effekte auf den

Cortisolspiegel festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterscheiden sich zu der Studie von Plaza-Manzano et al. (2014), die eine signifikante Erhöhung von Cortisol in der HWS Manipulationsgruppe gemessen hatten. Der Unterschied könnte an den Messzeitpunkten liegen, weil Lohman et al. (2019) nur direkt nach der Intervention und Plaza-Manzano et al. (2014) auch nach zwei Stunden gemessen hatte. Somit berücksichtigte Lohman et al. (2019) die verzögerte Ausschüttung von Cortisol nicht.

Die wesentlichste Limitation der Studie war laut Autoren die geringe Anzahl an Teilnehmer/innen. Die Probanden/innen waren alle weiblich und daher können keine Rückschlüsse auf die Männer gezogen werden. Eine Einschlusskriterium war das Vorhandensein von unspezifischen Halswirbelsäulenschmerzen und darum bleiben die Effekte auf Wirbelsäulenerkrankungen und -problemen wie zB Bandscheibenprolaps, Spondylose unklar. Ein positiver Aspekt dieser Studie war die Durchführung der Manipulation in dem Wirbelsäulensegment, wo die Richtung eingeschränkt und Schmerzen zu finden waren. Somit war die Behandlung sehr dysfunktionsbasierend, wie sie in regulären osteopathischen HVLAT Techniken auch durchgeführt werden. Dies fand teilweise im Unterschied zu anderen der hier beschriebenen Artikeln statt, die sich für ein spezifisches Segment ohne Befund entschieden haben.

In einem weiteren RCT von Padayachy et al. (2010) wurden 30 Männer mit LWS Schmerzen getestet. Die Manipulation wurde in jenem Segment durchgeführt, welches am meisten eingeschränkt war. In der Studie wurden die Ergebnisse verglichen zwischen einer Manipulationsintervention und einer anderen Manipulationsintervention, die zuvor eine fünf minütige Pausenphase erhalten hatten. Vor und nach der Pausenphase wurden ebenfalls die Cortisolwerte gemessen und zusätzlich mit der Interventionsgruppe verglichen. Die Autoren stellten keine signifikante Reduktion nach den Manipulationen, aber eine signifikante Reduktion nach der Pausenphase fest. Somit hatte die Pausenphase einen höheren Einfluss auf die Verringerung der Cortisolwerte im Vergleich zur Manipulation. Padayachy et al. (2010) interpretierten das Ergebnis als Erhöhung des Cortisols im Vergleich zur Pausenintervention. Sie schließen daraus, dass die verlangsamten Reduktionsrate des Cortisols in der Manipulationsgruppe die Entzündung minimieren könnte.

Das Studiendesign ist starken Verzerrungen unterworfen, da die Kontrollintervention sowohl eine Pausenphase als auch eine LWS Manipulation erhielten und keine Blindierung vorgenommen wurde. Aufgrund der mangelhaften Kontrollgruppe sind genaue Rückschlüsse, die im Gruppenvergleich getroffen werden, daher schwierig. Auch die Interpretation der Ergebnisse durch die Autoren ist fragwürdig und nicht nachvollziehbar. Die mehrfach entnommenen Blutproben, die auch bereits Stress in Form von erhöhten Cortisolwerten verursachen kann, könnten besonders in einem Studiensetting mit einer Pausenphase zu

unterschiedlichen Messergebnissen führen. Vier Auswertungen konnten in der Analyse laut Autoren nicht berücksichtigt werden und daher die finale statistische Endauswertung beeinflussen. Die Messungen wurden nur direkt nach der Intervention vorgenommen ohne die mögliche verzögerte Cortisolausschüttung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse sind aufgrund der Probandenselektion nur auf Männer zwischen 18 und 35 Jahren übertragbar.

Rojoa (2018) untersuchte in seiner Masterthese HVLAT Techniken im Segment C4/5 der HWS. Die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe, die eine Scheinmanipulation erhielt, wurden einem Stressor vor der Intervention ausgesetzt. Der Stressor bestand aus dem Auftragen einer Capsaicin Creme im Dermatom C5 linksseitig um eine Entzündungsreaktion mit Schmerzen bei den Probanden/innen auszulösen. Eine weitere Interventionsgruppe, die ebenfalls im Segment C4/5 manipuliert wurde, erhielt keine Stressintervention vor der Intervention. Der Autor wollte herausfinden, ob die HVLAT Technik bei einer bestehenden Entzündungsreaktion Cortisol beeinflusst werden kann. Es konnte keine signifikante Reduktion weder im Pre- und Posttest bei allen Gruppen noch im Gruppenvergleich festgestellt werden.

Rojoa (2018) wählte ein RCT im Within-Subject Design als Studienformat. Es ging nicht hervor wie er dieses With-Subject Design durchgeführt hatte und wie die genaue Gruppenverteilung aussah. Die Probandenzahl war sehr gering mit neun und die Studienteilnehmer/innen waren Osteopathie Studenten/innen, die aufgrund ihres Vorwissens der HVLAT Behandlungen möglicherweise stärkeren Placeboeffekten unterworfen sind und auch die Scheinmanipulationen eher erkennen könnten. Zwei statistische Ausreißer wurden nicht berücksichtigt, weil mögliche Störfaktoren nicht berücksichtigt wurden.

Laut Rojoa (2018) hatte die Capsaicin Creme keinen ausreichenden Stresseffekt, obwohl Entzündungszeichen vorhanden waren. Es wurden keine Cortisolspiegel vor dem Stressor erhoben und nur angenommen, dass der Spiegel nach 20 Minuten am höchsten sei. Dies macht eine genaue Nachvollziehbarkeit der Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten von Cortisol schwierig. Der Autor selbst nahm die Manipulationen vor und meinte, dass seine Erfahrung und das verschiedene Ausmaß der Thrusts möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse hätten. Die zahlreichen Limitationen der Studie lässt eine qualitative Interpretation seiner Ergebnisse nicht zu.

Plaza-Manzano et al. (2014) untersuchte 30 gesunde Studenten/innen. Das RCT hatte zwei Interventionsgruppen. Eine HWS Manipulationsgruppe und eine BWS Manipulationsgruppe wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Manipulation erhalten haben. Die Messungen fanden vor der Intervention, direkt nach der Intervention und zwei Stunden danach statt. Es wurde eine signifikante Erhöhung des Cortisols direkt nach der HWS Manipulation im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Intervention festgestellt. Im Unterschied dazu konnte in der Gruppe der BWS Manipulation nach zwei Stunden eine signifikante Reduktion

von Cortisol im Vergleich zu den Ausgangswerten gemessen werden. Im Vergleich zwischen den Gruppen war die Steigerung des Cortisolspiegels in der HWS Gruppe signifikant im Vergleich zu der BWS Gruppe und zur Kontrollgruppe. Plaza-Manzano et al. (2014) lässt daraus schließen, dass die deszendierenden inhibitorischen Mechanismen in den Leitungsbahnen nach Wirbelsäulenmanipulationen eine Rolle spielen.

In dieser Studie wurden keine Messzeitpunkte des Tages angegeben. Darum kann man nicht erkennen, ob dadurch die Messungen einen Einfluss auf die Cortisolkonzentration in den verschiedenen Gruppen hatte, wenn zu unterschiedlichen Tageszeiten gemessen wurde. Die Kontrollgruppe, die keine Manipulation bekommen hatte, wurde nicht genau beschrieben. Es würde womöglich einen Unterschied machen, ob in der Interventionszeit der Kontrollgruppe die Probanden/innen zB in Rückenlage rasten mussten oder eine andere Tätigkeiten ausführen konnten. In diesem RCT waren die Studienteilnehmer gesunde Studenten/innen. Deshalb könnte diese Population auch Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Die Ergebnisse von Plaza-Manzano et al. (2014) bezüglich HWS Manipulationen decken sich mit den Resultaten mit einer kürzlich angelegten Studie von Valera-Calero et al. (2019). Valera-Calero et al. (2019) untersuchte 83 Büroangestellte zwischen 18 und 65 Jahren, die einen mechanischen Schmerz für mindestens drei Monate hatten. Es war die einzige Studie in diesem Review, die neben einer Manipulation auch eine Mobilisation als Intervention verwendete und sie mit einer Scheinmanipulationsgruppe verglich. Beide Interventionen wurden im Segment C5/C6 durchgeführt, wobei die Mobilisation dreimal für eine Minute gemacht wurde. Valera-Calero et al. (2019) konnten eine signifikante Erhöhung von Cortisol sowohl direkt nach der Manipulation als auch nach der Mobilisation der HWS. In der Kontrollgruppe reduzierte sich das Cortisol signifikant. Im Gruppenvergleich waren keine signifikanten Veränderungen ersichtlich.

Die Stärke der Studie ist, dass Cortisolveränderungen bei symptomatischen Probanden/innen gemessen wurden. Dies ermöglicht ein Vergleich zu Patienten/innen, wie sie im Praxisalltag anzutreffen sind. Es ist bekannt, dass eine Population mit Schmerzen eine veränderte Antwort der HCN-Achse aufweisen. Daher sind laut Valera-Calero et al. (2019) die vorliegenden Ergebnisse unterschiedlicher ausgeprägt im Vergleich zu den bisherigen Studien, die ebenfalls Manipulationen und Mobilisationen als Intervention verwendeten. Es konnte bereits Effekte durch den Cortisolspiegel bei chronischen Schmerzpatienten/innen auf die Struktur und Funktion gewisser Hirnareale wie Hippocampus, Amygdala und Präfrontalen Kortex beobachtet werden. Dies zeigt die Wirkung von Cortisol auf das Gehirn selbst und in Folge auf homöostatische Prozesse. Außerdem konnte Valera-Calero et al. (2019) Anzeichen von erhöhten Cortisolkonzentration zu Beginn der Studie feststellen, die auf eine erhöhte allostatiche Last der Studienpopulation schließen lässt.

Die Ergebnisse stützen laut Studie die Tatsache, dass bei Manipulationen und Mobilisationen die Wundheilung über eine Modulation des endokrinen Systems durch Cortisol stattfindet. Wobei diese Aussage der Autoren nicht unbedingt bestätigt werden kann, da sich Schmerz und Beweglichkeit nach der Intervention und nach einer Woche nicht verändert hatten. Weil sich das Schmerzniveau nicht gesteigert hat, lässt das die Autoren wiederum darauf schließen, dass es bei Manipulationen und Mobilisationen nur ein geringes Risiko für negative Effekte gibt. Der Grund für die Reduktion von Cortisol in der Scheinmanipulationsgruppe wurde als Fehlen einer mechanischen Kraft interpretiert, so wie es bei der regulären Manipulation in den beiden Interventionsgruppen der Fall war.

Die Resultate zeigen laut Valera-Calero et al. (2019), dass eine Mobilisation die gleiche Stresswirkung direkt nach der Intervention aufweisen kann wie eine Manipulation. Somit kann eine Mobilisation der HWS ein ähnlich starker Stressor wie bei die HVLAT Techniken an der HWS sein. Schmerz und Beweglichkeit der HWS haben sich auch nach einer Woche nicht signifikant verändert. Aus osteopathischer Sicht könnte man daraus schließen, dass möglicherweise keine primäre Dysfunktion behandelt wurde oder die Ausführung der Intervention unzureichend war. Dies könnte auch daran liegen, dass die Interventionen bei allen Studienteilnehmer/innen nur im Segment C5/C6 durchgeführt wurden unabhängig von einer Testung. Die Hypothese, dass die Behandlungen von primären osteopathischen Dysfunktionen der Wirbelsäule andere Ergebnisse von Schmerz, Beweglichkeit und von Cortisol ergeben würde, müsste erst durch weitere Studien geprüft werden.

Valera-Calero et al. (2019) hatten bei den Messungen Trink- und Essgewohnheiten, Zahnhygiene und körperliche Aktivität bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt. Die individuelle Stresssituation wurde nicht abgefragt. Es wurde nur ein Messzeitpunkt gewählt, der stärker den sozialen Faktoren und den täglichen Zeitplan der Studienteilnehmer/innen unterliegen könnte, als wenn es mehrere Messzeitpunkte gegeben hätte. Die Manipulation wurde in Rückenlage und die Mobilisation in Bauchlage durchgeführt. Diese Faktoren und die Ausgangsposition der Interventionen könnten sich laut Autoren möglicherweise auf die Ergebnisse auswirken. In der Studie wurden nur die Cortisolwerte direkt nach der Intervention gemessen. Dies bildet die Cortisolantwort auf die Interventionen nur unzureichend ab.

Sampath et al. (2017) hatten die Intervention an 24 gesunden Männern zwischen 18 und 45 Jahren HVLATs am fünften Brustwirbel mithilfe der Dog Technik durchgeführt. Die Autoren konnten wie bei Plaza-Manzano et al. (2014) eine signifikante Reduktion von Cortisol nach Intervention feststellen. Sampath et al. (2017) stellte dabei die Veränderung fünf Minuten nach der Intervention im Vergleich zur Scheinmanipulation fest und Plaza-Manzano et al. (2014) konnte die Effekte im Vergleich der Werte vor und zwei Stunden nach der Intervention messen. Die Reduktion des Cortisols bei Sampath et al (2017) war nicht mehr signifikant nach 30

Minuten und nach sechs Stunden. Sie untersuchten zusätzlich das Cortisol-Testosteron Verhältnis und konnten eine signifikante Reduktion nach sechs Stunden im Vergleich zur Scheinmanipulation feststellen. Die Autoren führten diese Veränderung auch auf den Cortisolspiegel zurück, da die Testosteronwerte in beiden Gruppen gleichgeblieben sind. Diese Ergebnisse zeigen laut Sampath et al. (2017), dass HVLAT die HHN Achse aktivieren kann.

Sampath et al. (2017) erklärten im Artikel, dass Feedback Schleifen der Glukokortikoide wie Cortisol in drei Zeitabschnitten ablaufen: schnell (innerhalb Sekunden und Minuten), mittelfristig (nach 2 bis 10 Stunden) und langsam (nach Stunden oder Tagen). Die sofortige Verringerung der Cortisolwerte nach 5 Minuten könnte laut Sampath et al. (2017) auf die reflektorische Inhibition der Nebenniereaktivität durch die Manipulation zurückzuführen sein.

Sampath et al. (2017) schafften es durch ihr Studiendesign sehr viele Einflussfaktoren von Cortisol zu berücksichtigen und sowohl die Gegebenheiten vor Ort wie Temperatur und Feuchtigkeit passend zu wählen, als auch Störvariablen für die Cortisolmessungen durch genaue Verhaltensregeln auszuschließen. Frauen wurden nicht inkludiert in die Studie, weil die Wirkung auf die HHN-Achse zwischen Männern und Frauen unterschiedlich sein kann, besonders während des Menstruationszykluses und bei Verwendung von Verhütungsmethoden. Da die Studie an gesunden Männern durchgeführt wurde, fällt es schwer, ob die Resultate auf Frauen und auf symptomatische Patienten/innen rückzuführen sind.

Tuchin (1998) wählte ein Within-Subject Design und untersuchte im Unterschied zu den bisherigen Studien Manipulationen der Wirbelsäule in Bezug auf Stress. Er verglich eine zweiwöchige Phase ohne Behandlung mit einer zweiwöchigen Phase, in der neun Probanden/innen vier Wirbelsäulenmanipulationen erhielten. Zusätzlich gab es eine einwöchige Evaluierung nach diesen zwei Phasen. Die Wirbelsäulenmanipulation wurde im Segment mit vorrangegangenen Beschwerden durchgeführt oder die laut Untersuchung als relevant eingestuft wurden. Es wurden weder direkt nach der Intervention noch über die fünfwöchige Studienzeit signifikanten Cortisolveränderungen im Speichel festgestellt. Wird jedoch ein Ausreißer in der Studie nicht berücksichtigt, wäre eine Cortisolreduktion über fünf Wochen signifikant. Die Autoren vermuten ein stressvolles Ereignis bei jenem Probanden bzw. jener Probandin.

Die Ergebnisse von Tuchin (1998) sind durch einige Faktoren stark limitiert und machen die Resulte nicht aussagekräftig: Ein wesentliches Problem der Studie war die hohe Ausfallquote von 50 Prozent. Die Gründe der abgängigen Teilnehmer/innen war der Zeitplan der Studie über fünf Wochen bei vier Probanden/innen. Zwei Teilnehmer/innen hatten Schmerzen nach der Manipulation und setzten deshalb die Studie nicht fort. Dies könnte möglicherweise auf

eine inadäquate Ausführung der Technik zurückzuführen sein. Drei weitere Probanden/innen schieden aufgrund anderer Gründe aus der Studie aus. Somit wurde nur eine geringe Anzahl von neun Teilnehmer/innen untersucht. Es ging aus der Studie nicht hervor, ob diese Teilnehmer/innen Symptome hatten oder nicht, obwohl die Teilnehmer untersucht wurden und eine Schmerzanamnese durchgeführt wurde.

Weiters wurden viele potentielle Störfaktoren nicht berücksichtigt und darum kam es vermutlich auch zu einem unerwünschten Ausreißer in der Erhebung. Außerdem fehlten zahlreiche demographische Infos über die Probanden/innen. Die Technik an sich wurde nicht beschrieben und es wurde auch nicht erklärt in welchen Segmenten die Manipulationen stattgefunden hatten. Es gab auch keine Informationen bezüglich einer Wiederbefundung der Wirbelsäule. Es fehlte zusätzlich eine Kontrollgruppe, die Rückschlüsse der Ergebnisse zulassen würde.

Wie Tuchin (1998) untersuchten auch Whelan et al. (2002) HVLAT Manipulationen über 5 Wochen um die Stressauswirkungen zu evaluieren. An 30 gesunden männlichen Studenten einer Universität für Chiropraktik wurden einmal pro Woche über 4 Wochen HVLA Manipulationen der oberen HWS durchgeführt und mit Scheinmanipulationen verglichen. Es konnten wie bei Tuchin (1998) und bei Christian et al. (1987) keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich weder an den den Interventionstagen selbst noch über einen fünf wöchigen Zeitraum festgestellt werden. Der signifikante Cortisolrückgang bei allen Gruppen interpretierten die Autoren wie bei Christian et al. (1987) als Reduktion entsprechend des zirkadianen Rhythmus im Tagesprofil von Cortisol. Auch der Morgencortisolwert, der über die Studienzeit von den Studenten gemessen wurden, hat keine Veränderung gezeigt.

Whelan et al. (2002) gehen durch ihre Resultate davon aus, dass HVLAT Techniken keine Stress- oder Angstzustände auslösen, weil sich die Cortisolwerte nicht erhöht haben. Ein möglicher Einflussfaktor ist die Studienpopulation. Die Studie wurde an Studenten einer chiropraktischen Universität durchgeführt und diese sind vertraut mit HVLAT Manipulationen. Dies könnte auch erklären, warum dieselben Ergebnisse wie bei Christian et al. (1987) gefunden wurden, die ebenfalls Studenten mit demselben medizinischen Hintergrund untersuchten. Eine Übertragung der Resultate auf eine größere Population ist daher nur eingeschränkt möglich.

Die Speichelmessungen, welche die Studenten selbst durchgeführt hatten, verlangte eine hohe Compliance bezüglich der richtigen Umsetzung. Dies könnte die Reliabilität der Messungen beeinflussen. In der Studie wurde nicht beschrieben, ob alle möglichen Störvariablen von Cortisolmessungen abgefragt wurden. Aber Whelan et al. (2002) sorgte dafür, dass das Geschlecht, psychische oder endokrine Erkrankungen berücksichtigt wurden und kurzfristige Störfaktoren wie Essen, sportliche Betätigung, Rauchen vor den Messungen

ausgeschlossen wurden. Außerdem wurde keine Testung der HWS gemacht und die Technik wurde wahrscheinlich an einem Segment ohne Dysfunktion bei gesunden Probanden durchgeführt, was möglicherweise mit einer geringeren Aktivierung der HHN-Achse in Verbindung steht.

Bei alle den Studien, die als Kontrollgruppe Scheinmanipulationen verwendet hatten, könnten Verzerrungen der Ergebnisse in dieser Gruppe vorhanden sein. Lohman et al (2019) erklärte in seiner Studie, dass die Einstellung bei der Scheinmanipulation, die ebenso Druck auf die Wirbeln auslösen, paraspinale propriozeptive Mechanismen in Gang setzen und in der Folge die Cortisolkonzentration verändern könnte. Außerdem könnte die Probanden/innen möglicherweise erkennen, dass bei den Scheinmanipulationen der Überdruck (Thrust) nicht durchgeführt wurde, obwohl die Endposition einer regulären Manipulation entsprochen hatte. Eine ausreichende Blindierung ist diesbezüglich nicht möglich.

Fasst man die Ergebnisse der Studien zusammen kann keine klare Aussage bezüglich Cortisoleinfluss durch Manipulationstechniken getroffen werden. Bei fünf von neun Studien wurden keine kurzfristigen Effekte auf Cortisol direkt und wenige Stunden nach der Intervention durch Manipulationen bzw. HVLTAT Techniken festgestellt. Diese Artikel hatten jedoch größtenteils nur eine geringe Qualität und die Ergebnisse unterliegen zahlreichen Verzerrungen. Einige Studien schließen daraus, dass Wirbelsäulenmanipulationen direkt nach der Intervention keine Stresswirkung haben (Christian et al., 1988; Sampath et al., 2017; Tuchin, 1998; Whelan et al., 2002). Im Gegensatz dazu stellten zwei Studien mit moderater Qualität eine Reduktion von Cortisol nach BWS Manipulationen fest (Plaza-Manzano et al., 2014; Sampath et al., 2017). Zwei Studien ebenfalls mit moderater Qualität konnten eine Erhöhung von Cortisol nach HWS Manipulationen erheben (Plaza-Manzano et al., 2014; Valera-Calero et al., 2019). Eine Mobilisationstechnik der HWS aus der Studie von Valera-Calero et. (2019) konnte Cortisol in einem ähnlichen Ausmaß wie die Manipulation erhöhen. Die Autoren einer Studie mit geringer Qualität interpretierten das Ergebnis als Erhöhung von Cortisol nach einer LWS-Manipulation (Padayachy et al., 2010). Das würde erste Hinweise geben, dass das Wirbelsäulensegment (HWS oder BWS) auch Einfluss auf die Cortisolausschüttung hat. Weiters ist die Frage offen, ob die Manipulationstechniken, die Wirkung auf den Körper selbst verursachen oder ob die Einstellung der behandelten Probanden/innen in Bezug zur Technik, der wesentlichere Faktor ist, der Veränderungen des Cortisols bewerkstelligt. Die Ergebnisse der Studien bleiben weiterhin widersprüchlich.

Aufgrund der geringen Probandenzahl, zum Teil mangelhaften Berücksichtigung von Störvariablen und auftretende Mängel in der Studienqualität insbesondere in der Messmethodik ist die klinische Aussagekraft der Ergebnisse gering. Somit bleibt weiterhin

unklar, ob diese manuellen Techniken Einfluss auf Stress hat und ob die Cortisolantwort auf Manipulationen eine Rolle in der Schmerzverarbeitung durch eine Aktivierung des endokrinen Systems einnimmt. Die Ergebnisse zu diesen Manipulationsstudien decken sich mit denen von Colombi und Testa (2019), die in ihrem Review ebenfalls unterschiedliche Evidenz gefunden hatten und für die klinische Relevanz weitere Untersuchungen empfehlen.

5.1.4 Myofascial Release Technik

Fernández-Lao et al. (2012) untersuchten 20 Frauen zwischen 25 und 65 Jahren, die in ihrer Vergangenheit an Brustkrebs erkrankt waren. Das RCT wurde als Crossover Design geführt, wobei die Probandinnen sowohl eine Myofascial Release Technik (MFR) über 40 Minuten und eine Aufklärung über einen gesunden Lebensstil zum Thema Ernährung, Entspannung und Bewegungsübungen erhielten. Die Aufklärungsintervention war zugleich die Kontrollgruppe. Die Autoren konnten keine signifikante Veränderung des Cortisolspiegels messen.

In dieser Studie waren die Cortisolmessungen direkt vor und direkt nach der Intervention durchgeführt worden. Somit ergibt sich die selbe Problematik wie bei bereits erwähnten Studien, wo Veränderungen des Cortisols aufgrund der verzögerten Ausschüttung möglicherweise gar nicht messbar waren. Die Patientinnen litten an Fatigue. Diese Erschöpfungszustände können laut Autoren die Cortisol Antwort des Körpers beeinflussen. Zusätzlich nahmen viele Patientinnen Medikamente zur Zeit der Studie, was sich ebenfalls auf den Cortisolspiegel auswirken kann. Es wurden einige Störfaktoren vor den Cortisolmessungen berücksichtigt. Jedoch wurde das derzeitige Stressniveau nicht erhoben, obwohl bei ehemaligen Krebspatientinnen Stress durchaus ein beitragender Faktor sein könnte.

Weiters gaben Fernández-Lao et al. (2012) an, dass Placeboeffekte entstehen können, wenn „Hands-On“ Techniken verwendet werden und dadurch positive Effekte antizipiert werden. Die Kontrollgruppe erhielt nur eine Aufklärungseinheit und profitierte daher von diesen Effekten nicht. Da sich Cortisol unabhängig davon nicht verändert hatten, kann davon jedoch nicht ausgegangen werden.

Es wurden keine spezifischen Untersuchungen der Probandinnen durchgeführt, sondern nur allgemein der HWS- und Schulterbereich behandelt ohne Berücksichtigung von Symptomen oder somatischen Dysfunktionen. Die MFR Technik wurde in Anlehnung an den Techniken vom Physiotherapeuten John F. Barnes durchgeführt. Inwieweit diese Behandlung mit der MFR Technik, wie sie in den osteopathischen Schulen gelehrt wird, in Verbindung steht, ist unklar. Diese Faktoren könnten Einfluss auf mögliche Therapieerfolge und Cortisolveränderungen haben.

5.1.5 Rib Raising Technik

Henderson et al. (2010) wollten mit ihrer Studie den Einfluss der Rib Raising Technik auf die HHN-Achse und das ANS erheben. In diesem RCT wurde die Rib Raising Technik verglichen mit einer Placebogruppe, die ebenfalls an denselben Bereichen wie bei der Interventionsgruppe berührt wurden. Jedoch wurde kein Anheben der Rippenköpfchen (Lift) durchgeführt. Anhand von Speichelmessungen konnte zwar eine leichte aber keine signifikante Reduktion von Cortisol in beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigen zwar einen Einfluss auf das sympathische Nervensystem, aber eine Wirkung über den Sympathikus auf Strukturen der HHN-Achse wie zB der Nebenniere konnte nicht ausgelöst werden. Die Resultate sind limitiert, da Henderson et al. (2010) nur 14 Probanden/innen untersuchte. Von diesen Teilnehmer/innen waren alle gesund. Möglicherweise wären andere Ergebnisse zu erwarten, wenn symptomatische Patienten/innen speziell im Bereich des ANS und der Brustwirbelsäule behandelt werden. Außerdem wurde nicht beschrieben, ob die Teilnehmer/innen gestresst waren.

Es wurden nur kurzfristige Effekte direkt nach der Intervention und nach 10 Minuten durchgeführt. Somit ergibt sich dieselbe Problematik wie bei bereits beschriebenen Studien wo mögliche Veränderungen der Cortisolwerte nicht gemessen wurden, weil die Cortisol Ausschüttung erst 25 Minuten nach einer derartigen Intervention seinen Höhepunkt erreicht hätte. Die Technik wurde auch nur einmal für fünf Minuten durchgeführt. Bei dieser Studie und bei der Studie von Fernández-Lao et al. (2012) könnte es sinnvoll sein, die Intervention über mehrere Einheiten und über einen längeren Zeitraum durchzuführen um dadurch Auswirkungen auf Cortisol zu erzielen.

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

Das vorliegende systematische Review zeigt, dass bei 9 von 15 analysierten Studien keine signifikanten Cortisolveränderungen festgestellt werden konnte. Die restlichen 6 Studien stellten entweder signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich fest (n=4) und/oder im Vergleich der Cortisolwerte vor und nach der Intervention (n=4). Drei dieser Studien konnten eine Reduktion von Cortisol feststellen, bei drei Studien erhöhte sich der Cortisolspiegel. Diese widersprüchlichen Ergebnisse liegen zum Teil an der Methodik der Studien (z.B. Messung, Zielsetzung, Intervention). Andererseits sind die Ergebnisse mehreren Limitationen unterworfen. Somit wird die Aussagekraft deutlich reduziert und die Resultate können nur vorsichtig interpretiert werden. Um die Verzerrungen der Ergebnisse in den evaluierten Artikeln besser zu verstehen, werden diese Limitationen in den nächsten Kapiteln zusammengefasst.

5.2.1 Limitationen aufgrund der untersuchten Probanden/innen

Ein Faktor, der die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert, war die Probandenzahl. Nur 3 Studien hatten laut ihrer Fallzahlberechnung ausreichend Probanden/innen aufgenommen (Fernández-Lao et al., 2012; Sampath et al., 2017; Valera-Calero et al., 2019). Alle weiteren Studien berichteten entweder von zu wenigen Studienteilnehmer/innen zur ausreichenden Beurteilung der Ergebnisse oder hatten diesbezüglich keine Angaben bzw. keine Fallzahlberechnungen gemacht. Der Cortisolspiegel wird von vielen Störfaktoren beeinflusst, die bei geringer Probandanzahl noch stärker ins Gewicht fallen.

Verzerrungen könnten aufgrund der Rekrutierung der Probanden/innen entstanden sein. Es gab Studien, die gesunde Studenten/innen als Studienpopulation wählten. Diese waren teilweise aus medizinischen Einrichtungen wie z.B. chiropraktischen Universitäten oder Osteopathieschulen. Das Alter und das Wissen um die verwendeten Interventionen könnten Einfluss auf die Cortisolveränderungen haben. Weiters fehlte es teilweise an exakten Ein- und Ausschlusskriterien bei der Selektion der Teilnehmer/innen. Wie bereits im Kapitel Hintergrund besprochen, unterliegt Cortisol psychosozialen und körperlichen Einflüssen und dem Lebensstil. Werden diese Faktoren nicht abgefragt bzw. in den Einschlusskriterien berücksichtigt, können womöglich die Cortisolwerte Verzerrungen unterliegen.

Es gibt unterschiedliche Cortisolspiegel in Abhängigkeit davon, ob es sich um gesunde Menschen handelt oder ob die Probanden/innen Schmerzen haben bzw. gestresst sind (Hannibal & Bishop, 2014). Hannibal und Bishop (2014) fanden heraus, dass chronischer oder intensiver Schmerz ein Stressor sein kann, der die Cortisol Sekretion verstärkt. Erhöhtes Schmerzempfinden bleibt erhalten, wenn es durch Angst zum Katastrophieren kommt. Vermeidungsverhalten aufgrund von Schmerz geht ebenso mit erhöhten Cortisolwerten einher. Valera-Calero et al. (2019) berichten ebenfalls von einer veränderten Antwort der HCN-Achse bei einer Population mit Schmerzen. Chronischer Stress hat Einfluss sowohl auf das ZNS als auch auf die HCN-Achse (Sampath et al., 2017). Wenn die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen Achse bei gesunden Menschen verringert ist, könnte das der Grund sein, warum bei einigen analysierten Studien die Wirkung der Interventionen auf Cortisol geringer ausfällt.

Aufgrund dieser Tatsache können die Ergebnisse von sieben Studien, die keine symptomatische Studienteilnehmer/innen hatten, nicht auf eine breite Population wie in der üblichen Osteopathiepraxis übertragen werden. Menschen, die einen Osteopathen aufsuchen berichten größtenteils von Schmerzen oder sind teilweise Stresssituationen ausgesetzt sind. Es muss noch genauer untersucht werden, ob andere Ergebnisse ersichtlich werden, wenn die Patienten/innen bereits vor osteopathischen Behandlungen veränderte Cortisolspiegel im Tagesprofil aufweisen. Veränderte Cortisolwerte treten bei gestresster Population auf oder bei

Patienten/innen mit psychischen Erkrankungen wie Burnout oder Depression. Zwei Studien von Eppler-Hämmerli (2018) und Nuño et al. (2018) untersuchten zwar subjektiv gestresste Menschen. Es ging jedoch nicht klar hervor, ob sie chronisch veränderte Cortisolspiegel hatten.

5.2.2 Limitationen aufgrund der verwendeten Messmethodik

Cortisol zirkuliert in Blut Plasma und ist hauptsächlich gebunden an Plasma Proteine und ist physiologisch aktiv in seiner ungebundenen Form. Speichelcortisol zeigte sich als valide und reliable Messform um ungebundene „freie“ Cortisolspiegel zu messen und ist somit vergleichbar zum ungebundenen Hormonspiegel im Blut. Es gibt Studien, die zeigen, dass es eine hohe Korrelation zwischen Plasma- und Speichelcortisol gibt. Zusätzlich ist die Speichelcortisolkonzentration unabhängig von der Speichelflussrate (Kirschbaum & Hellhammer, 1994).

Zehn der analysierten Studien nutzten Speichelmessungen, weil gezeigt werden konnte, dass diese Messungen einfach, stressfrei und nicht invasiv sind (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Cortisolanalysen über Blutabnahme werden kritisch betrachtet, weil der invasive Eingriff und der antizipatorische Stress, der durch den bevorstehende Einstich der Nadel entsteht, den Cortisolspiegel möglicherweise ansteigen lässt (Plaza-Manzano et al., 2014; Tuchin, 1998).

Für die vier analysierten Manipulationsstudien muss sich diese Aussage nicht unbedingt bewahrheiten, da weder bei Christian et al. (1988) noch bei Lohman et al. (2019) die Cortisolwerte signifikant verändert hatten, obwohl sie Blutproben entnehmen ließen. Plaza-Manzano et al. (2014) konnten auch ausschließen, dass die Blutabnahme den Cortisolspiegel ansteigen lässt. Dieser Schluss war möglich, weil in der Kontrollgruppe, wo keine Manipulation gemacht wurden, die Werte nicht erhöht waren so wie in der HWS Manipulationsgruppe und in der BWS Vergleichsgruppe nach zwei Stunden sogar erniedrigt waren.

Im Gegensatz dazu schreibt Vreede (2010) in ihrer These, dass es möglicherweise sinnvoller ist, Plasma Cortisol aus dem Blut zu messen, obwohl die Blutabnahme invasiver ist. Der Grund ist die verringerte Variabilität und die verringerte Beeinflussung durch die Vielzahl an Störfaktoren.

Untersuchungen bezüglich der Validität der Messmethodik zeigen, dass zur Beurteilung der HHN-Achse die Bestimmung des Cortisols im Blutserum weiterhin der Goldstandard ist (Karpman, Neculau, Dias und Kline, 2013, zitiert nach Eppler-Hämmerli, 2018, S. 36). Speichelmessungen bleiben jedoch in der Schulmedizin und in der Stressforschung durchaus akzeptiert, auch wenn die Standardisierung deutlich verbessert werden muss (Baecher, Azad und Vogeser, 2013, zitiert nach Eppler-Hämmerli, 2018, S. 36). Deswegen macht es laut

Sampath et al. (2017) Sinn, einem strikten Protokoll vor den Speichelmessungen zu folgen um die Vielzahl an Störvariablen bei Cortisolmessungen zu verringern.

Urinproben wurden nur bei einer Studie verwendet. Die Urinmessungen sind limitiert durch eine Latenzperiode, wo das Hormon im Urin erst zeitverzögert ersichtlich wird. Außerdem könnte die Messung über Urin als unangenehm von den Probanden/innen empfunden werden.

Ein wesentlicher Faktor, der die Cortisolergebnisse beeinflussen kann, ist der Messzeitpunkt. Sampath et al. (2017) erklärten im Artikel, dass Feedback Schleifen der Glukokortikoide wie Cortisol in drei Zeitabschnitten ablaufen: schnell (innerhalb Sekunden und Minuten), mittelfristig (nach 2 bis 10 Stunden) und langsam (nach Stunden oder Tagen).

Vreede (2010) erwähnte in ihrer Masterthese eine groß angelegte Studie mit 219 Probanden/innen. In dieser Studie fand man heraus, dass der Höhepunkt der ACTH Ausschüttung nach einer psychosozialen Stressepisode erst nach 16 Minuten stattfindet und dass sowohl die Serumcortisol- als auch die Speichelcortisolausschüttung nach 31 bis 36 Minuten seinen Höhepunkt erreicht (Schlotz et al., 2008). Lohman et al. (2019) schreiben in ihrer Studie, dass die Halbwertszeit von Cortisol ungefähr 60 bis 90 Minuten ist. Die Sekretion von Cortisol ist nicht sofort und wird kontrolliert durch die HHN-Achse.

Das würde die widersprüchlichen Ergebnisse laut Vreede (2010) erklären, die Cortisol direkt nach dem Stressor und nach der Intervention gemessen hatten. Somit wäre eine mögliche Veränderung von Cortisol in ihrer Studie gar nicht gemessen worden. Diese Problematik hatten auch andere Studien in diesem Review, die Cortisol ebenfalls nur direkt nach der Intervention gemessen hatten (Henderson et al., 2010; Lohman et al., 2019; Padayachy et al., 2010; Tuchin, 1998; Valera-Calero et al., 2019). Um die Cortisolausschüttung nach einer Intervention oder Stressor dementsprechend abbilden zu können, sind somit mehrere Messzeitpunkte über einen größeren Zeitraum notwendig - entsprechend der Cortisolantwort im Körper.

5.2.3 Limitationen aufgrund der Einflussfaktoren auf Cortisol

Neben der Messmethode gibt es zahlreiche andere Einflussfaktoren, die den Cortisolhaushalt beeinflussen können. Daher ist eine entsprechende Kontrolle dieser Faktoren wesentlich um reliable Unterschiede der Cortisolwerte vor und nach der Intervention messen zu können (Sampath et al., 2017). Eine genaue Aufzählung von den Einflussfaktoren ist in Kapitel 2.5. Einflussfaktoren von Cortisol zu finden. Valero-Calero et al. (2019) gibt an, dass die Diskrepanz zwischen den bisherigen Studienergebnissen möglicherweise aus der unterschiedlichen Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der Störfaktoren bei Cortisolmessungen sind. Diese Aussage könnte auch der Grund für die unterschiedlichen Resultate in dem vorliegenden systematischen Review sein.

Es ist eine herausfordernde Situation die Vielzahl an möglichen Störvariablen in den Studien zu berücksichtigen (Kudielka et al., 2009). Vor diesem Problem standen auch viele der untersuchten Studien. Wegen der Komplexität der Einflussfaktoren auf Cortisol konnte keine der Studien alle wesentlichen Variablen kontrollieren. Die Artikel wiesen eine gewisse Bandbreite auf in wie fern die Störvariablen berücksichtigt bzw. nicht berücksichtigt wurden.

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen betreffend der Aktivierung der HPA-Achse. Besonders der Menstruationszyklus und die Verwendung von Verhütungsmethoden können die endokrine Reaktionen beeinflussen (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999). Das ist der Grund warum sich sechs Studien dazu entschieden haben nur ein Geschlecht zu untersuchen. Die Ergebnisse schränken zwar dadurch die Übertragbarkeit auf das andere Geschlecht ein, jedoch kann dieser Störfaktor besser kontrolliert werden als bei den Studien mit einer gemischten Population.

Erhöhte Cortisolspiegel werden assoziiert mit dysregulierten Insulin, beeinträchtigten Glucosemetabolismus, abdominale Adipositas, Osteoporose, Hyperlipidämie und Bluthochdruck (Sampath et al., 2017). Außerdem haben psychiatrische Erkrankungen Einfluss auf die Cortisolreaktionen. Auch diverse Medikamente wie zB Schmerzmittel oder nichtsteroidales Antirheumatikum haben ebenfalls Einfluss auf Cortisol. Nur wenige Studien haben eine ausreichende Anamnese durchgeführt und die Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert um Verzerrungen bei den Cortisolmessungen entgegenzuwirken. Um Cortisol Verzerrungen zu vermeiden, empfiehlt Tsuchin (1998) und Valero-Calero et al. (2019) einen standardisierten Fragebogen für psychologische Profile zu verwenden wie zB den „Trier Social Stress Test“ um mögliche Ausreißer und Störfaktoren durch Stress zu vermeiden.

Die in diesem Review analysierten Studien hatten größtenteils eine geringe Teilnehmerzahl. In der Folge könnten sich Verzerrungen aufgrund der Störfaktoren verstärkt auswirken. Aufgrund dieser Tatsache und die Variabilität der Cortisolreaktionen können die individuellen Ergebnisse der Artikel nur vorsichtig interpretiert werden.

Wie bereits erwähnt unterliegt Cortisol einen zirkadianen Rhythmus. Daher ist der Tageszeitpunkt der Messungen von Bedeutung. Es gab Studien, in denen die Messungen vormittags oder über einen längeren Zeitraum am Tag durchgeführt worden waren. Somit könnte der Messzeitpunkt Einfluss auf die Cortisolergebnisse in diesen Studien haben. Es konnte gezeigt werden, dass der Cortisolspiegel am Nachmittag stabiler ist als zu anderen Tageszeiten (Sampath et al., 2017; Valero-Calero et al., 2019). Auch der Wochentag hat Einfluss auf Cortisol. Es gibt Unterschiede, ob Cortisol unter der Woche oder am Wochenende gemessen wird in Abhängigkeit auf das Stressniveau der Menschen (Sampath et al., 2017; Tsuchin, 1998).

Nach Miller et al. (2007) ist die Wirkung vom Hormon Cortisol auf das Zielgewebe von der Bindung an spezifischen Rezeptoren in der Zelle abhängig. Wenn die Zellen einer Person mehr Rezeptoren aufweisen, wird damit eine höhere Cortisolwirkung im Gewebe assoziiert. Ist der Körper vermehrt Cortisolhormonen ausgesetzt, passen sich die Rezeptoren dementsprechend auch an die erhöhten Cortisolwerte an und verringert die Anzahl an Rezeptoren um eine Homöostase zu gewährleisten. Inwieweit auch diese Tatsache auf die individuelle Reaktion von Cortisol einwirkt, ist hierbei nicht klar.

5.2.4 Limitationen aufgrund der verwendeten Intervention bzw. Technik

Nur zwei Studien verwendeten individuelle osteopathische Behandlungen. Alle anderen Studien benutzten einzelne Techniken wie HVLAT Techniken, Rib-Raising Technik oder Myofascial Release oder Therapiekonzepte wie die craniosacrale Osteopathie, die zwar auch als osteopathische Techniken definiert werden, jedoch den individuellen, ganzheitlichen Behandlungsansatz nicht gerecht werden können. Osteopathische Behandlungen im Black-Box Format würden diesem Ansatz mehr entsprechen. Ein Problem bei diesem Studiendesign ist die fehlende Reliabilität, Nachvollziehbarkeit und wissenschaftliche Aussagekraft. Liem, Hilbrecht und Schmidt (2012) empfehlen daher eine standardisierte Dokumentation mit objektiven Messmethoden, wie Labortestungen, aber auch subjektiven Tests zB validierte Fragebögen. Eine Kooperation mehrerer Osteopathen könnte die Aussagekraft von osteopathischen Studien erhöhen, wenn diese gemeinsam die Daten der Patienten/innen erheben. Die Behandlungen sollten zusätzlich mit anderen medizinischen Methoden z.B. aus der Orthopädie oder der Physiotherapie verglichen werden um zusätzlich die Aussagekraft zu erhöhen (Liem et al., 2012).

Es wurden keine Studien gefunden, die viszerale Techniken insbesondere an der Nebenniere verwendet oder Behandlungen am endokrinen System durchgeführt haben. Auch bei den osteopathischen Black-Box Behandlungen wurde nicht explizit darüber berichtet. Somit bleibt ein wesentlicher Behandlungsbereich der Osteopathie der Einfluss auf die HHN-Achse hätte, nicht geklärt.

Bei vielen Studien, die Manipulation als Intervention gewählt hatten, sowie bei der Rib-Raising und Myofascial Release Studie wurde die Techniken nicht dysfunktionsbasiert durchgeführt. Das heißt, dass die Techniken an Segmenten oder Teile des Körpers durchgeführt wurden, die womöglich keine Symptome hatten. Geht man davon aus, dass somatische Dysfunktionen die Funktionalität des Körpers und somit Stressoren für den betroffenen Menschen sind, wäre ein Bezug auf das Stresshormon Cortisol nachvollziehbar. Die Hypothese müsste durch weitere Forschung geklärt werden, ob bei der Behandlung von osteopathischen Dysfunktionen mehr Einfluss auf Cortisol gegeben wäre als bei standardisierten Behandlungen in einem nicht betroffenen Segment.

Sowohl bei den osteopathischen Behandlungen als auch bei den Einzeltechniken wurde die Intervention ausschließlich von einem Therapeuten durchgeführt. Der Vorteil ist, dass die Probanden/innen annähernd dieselbe Therapieintervention erhalten haben. Aber besonders bei den osteopathischen Behandlungen sind die Ergebnisse stark von der individuellen Durchführung des Therapeuten abhängig.

5.2.5 Limitationen aufgrund der Qualitätsanalyse

Betrachtet man die Analyse nach der Downs und Black Checkliste gibt es sieben Studien mit moderater Qualität und acht Studien mit eingeschränkter Qualität. Es gab keine Studien, die eine hohe oder eine mangelhafte Qualität aufweisen konnten. Diese qualitative Beurteilung zeigt, dass in vielen Studien sowohl die externe als auch die interne Validität limitiert ist, wobei besonders die wenigen Punkte im Bereich der externen Validität hervorstechen. Die Analyse zeigt, dass die Ergebnisse aufgrund der eingeschränkten Qualität vorsichtig interpretiert werden müssen.

5.2.6 Limitationen von Cortisol als Indikator für Stress

Sechs Studien analysierten die Auswirkungen der Interventionen auf Stress anhand der Cortisolwerte (Eppler-Hämmerli, 2018; Fornari et al., 2017; Nuño et al., 2019; Tuchin, 1998; Vreede, 2010; Whelan et al., 2002). Vier der analysierten Studien untersuchten die Cortisoleffekte über einen längeren Zeitraum von bis zu sieben Wochen (Eppler-Hämmerli, 2018; Nuño et al., 2019; Tuchin, 1998; Whelan et al., 2002). Zwei von diesen Studien maßen das Cortisol im Tagesprofil. Diese beiden osteopathischen Studien stellten eine leichte Tendenz der Cortisolreduktion fest. Diese Resultate waren bei Eppler-Hämmerli (2018) nicht signifikant und bei Nuño et al. (2019) aufgrund von Mängeln im Studiendesign nicht aussagekräftig. Bei den zwei Studien mit der craniosacralen Therapie als Intervention, konnten nur Fornari et al. (2017) signifikante Veränderungen im Gruppenvergleich feststellen. Die Aussagen bezogen sich jedoch auf die Reaktion der Intervention durch einen Stressor (Zahlenaufgabe). Ob die Ergebnisse auf Stresssituationen aus dem Alltag der Patienten/innen und auf chronische Stresszustände übertragbar sind, ist fragwürdig. Die beiden Manipulationsstudien konnten keine Cortisolveränderungen messen, außer bei Tuchin (1998), wenn man einen Ausreißer nicht berücksichtigt. Die geringe Probandenzahl und die Limitationen der Studien lassen daher keine klare Aussage über die osteopathische Wirkung auf Stress anhand gemessener Cortisolwerte zu.

Eppler-Hämmerli (2018) zweifelt anhand ihrer Literaturrecherche daran, ob Cortisol ein adäquater Messparameter für Stress ist, weil es keine einheitlichen Ergebnisse zwischen Stress und Cortisolwerte insbesondere bei Burnoutpatienten/innen gibt. Hellhammer et al. (2009) sind der Meinung, dass Speichelcortisol ein nützlicher Biomarker in der

Stressforschung ist, solange mögliche Störfaktoren in der Messung berücksichtigt werden. Ob diese Abweichungen als Störfaktoren zu sehen sind, hängt von der Forschungsfrage ab. Der wahrgenommene Stress und die Aktivierung der HHN-Achse zeigt sich als komplexes Zusammenspiel zwischen neurobiologischen Vorgängen. Zusätzliche Variablen wie die Sensitivität, Kapazität und Cortisolbindung der Nebennieren beeinflussen den Cortisolspiegel in Blut und schließlich auch im Speichel. Daher kann Stress nur mäßig mit Speichelcortisol in Verbindung gebracht werden. Auch ACTH Messungen können nicht gänzlich den Stress korrekt abbilden, obwohl sie eng mit der HHN-Achse und deren Regulation über das ZNS in Verbindung steht. Somit müssen Rückschlüsse aus den analysierten Studien, die die Stressauswirkungen aufgrund veränderter Cortisolspiegel untersuchten, vorsichtig interpretiert werden (Hellhammer et al., 2009).

Hellhammer et al. (2009) empfiehlt daher ACTH und Gesamtcortisolspiegel in Blut und Speichel in den Messungen zu berücksichtigen. Aus diesen gewonnenen Informationen können die besten Lösungen der Forschungsfragen erzielt werden. In vielen Fällen ist dies jedoch ungeeignet und auch die Messungen von Blut unerwünscht. Auch Eppler-Hämmerli (2018) empfiehlt andere Parameter wie Adrenalin oder zusätzliche Parameter wie DHEA zu verwenden um die Stressreaktion besser abzubilden. Da Stress stark vom subjektiven Empfinden der Menschen abhängt, wird es hilfreich sein, sowohl das subjektive Empfinden anhand Fragebögen als auch objektive messbare Parameter zu verwenden. Welche Parameter und Stress-Biomarker am sinnvollsten sind um Stress der Probanden/innen am besten abzubilden, gilt es in weiteren Forschungsarbeiten zu klären.

5.3 Limitationen des systematischen Reviews

Das vorliegende Review ist limitiert durch die Auswahl an Studien in den Sprachen Deutsch und Englisch. Artikel aus anderen Sprachen würden die derzeitige Evidenz an osteopathischen Studien mit Cortisolmessungen umfangreicher darstellen.

Ein systematisches Review sollte zumindest von zwei Personen beurteilt werden (Whiting et al., 2016). Die Literaturrecherche und die Interpretation der Ergebnisse wurden nur vom Autor selbst durchgeführt, somit sind die Resultate und die Interpretationen stark von einer Person abhängig. Um die Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurde deshalb die Literaturrecherche anhand eines Suchprotokolls genau dokumentiert.

Die verwendeten wissenschaftlichen Datenbanken und Zeitschriften aus der Suchstrategie wurden vom Autor selbst nach Relevanz gewählt um einen Überblick über die vorhandene Evidenz zu gewinnen. Es ist nicht klar, ob durch diese Auswahl alle relevanten Artikel gefunden werden konnten und alle wesentlichen Studien osteopathischen Techniken in diesem Review repräsentiert wurden. Auch die verwendeten Suchbegriffe in diesen Datenbanken könnten die

Suchergebnisse beeinflussen. Mögliche Verzerrungen aufgrund des Publikationsbias sind auch in diesem Review nicht auszuschließen.

Die Osteopathie als Behandlungskonzept ist nicht klar definiert. Somit ist auch nicht beschrieben, welche Behandlungstechniken definitiv als osteopathische Techniken deklariert sind oder nicht. Auch an anerkannten osteopathischen Schulen werden gewisse Techniken mit unterschiedlichen Schwerpunkten gelehrt. Da es nur wenig Evidenz zu osteopathischen Behandlungen gibt, wurde die Suche erweitert mit Techniken aus der manuellen Medizin, die ebenfalls in der Osteopathie zur Anwendung kommen. Die Techniken selbst wurden in den Studien teilweise nicht von einem Osteopathen/einer Osteopathin durchgeführt. Ob die Ergebnisse der einzelnen Techniken somit auf reguläre osteopathische Behandlungen übertragbar sind, ist fragwürdig.

Die Studien aus der manuellen Medizin beinhalteten größtenteils Manipulations bzw. HVLA-Thrust Interventionen an der Wirbelsäule (n=8). Nur eine Studie untersuchte Massage- bzw. Soft-Tissue-Techniken wie sie auch in der Osteopathie vorkommen. Somit ist dieses Review nicht repräsentativ, was die Vielzahl an manuellen Techniken insbesondere der Massage betrifft.

Für die Qualitätsbeurteilung nach Downs und Black wurde eine adaptierten Punkteauswertung aus dem Review von Jäkel und von Hauenschild (2011) verwendet. Die Frage 27 dieser Checkliste ist nicht klar definiert und wird auch im Internet häufig diskutiert. Die Interpretation dieser Frage als auch die adaptierte Auswertung in diesem Review kann durchaus kritisch betrachtet werden, da die Validität wie sie ursprünglich definiert wurde, möglicherweise nicht gegeben ist. Die Qualitätsbeurteilung ist daher vorsichtig zu interpretieren.

6 Conclusion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Neuroendokrine Mechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse spielen eine entscheidende Rolle in der Modulation von Schmerz und Entzündung und können dadurch möglicherweise die Schmerz-Inhibition und Wundheilung beeinflussen (Sampath et al., 2017). Cortisol ist als Hormon der HHN-Achse wesentlich daran beteiligt, die Stressantwort zu regulieren. Außerdem ist das Steroidhormon an vielen wesentlichen Funktionen des Stoffwechsels, des Immunsystems und bei Reparaturprozesse im Gewebe beteiligt. Die bisherigen Studienergebnisse aus der manuellen Medizin waren teilweise widersprüchlich und führten zu keinen klaren Resulten bezüglich deren Wirkung auf Cortisol. Das Ziel dieses systematischen Reviews war eine Übersicht der wissenschaftlichen Studien zu geben, die osteopathische Behandlungen bzw. Techniken und die Wirkung auf das Hormon Cortisol untersucht haben.

Zwei Studien mit osteopathischen Behandlungen im Black-Box-Format und zwei Studien mit Behandlungen aus der craniosacralen Osteopathie zeigten zwar eine Tendenz zur Reduktion von Cortisol, die Ergebnisse sind jedoch teilweise nicht signifikant oder limitiert durch Mängel im Studiendesign. Bei fünf von neun Studien, die HVLAT Techniken bzw. Manipulation der Wirbelsäule als Intervention gewählt hatten, führten die Ergebnisse zu keiner signifikanten Veränderung des Cortisolspiegels weder im Gruppenvergleich noch im Vergleich der Werte vor und nach der Intervention. Diese Artikel hatten jedoch größtenteils nur eine geringe Qualität und die Ergebnisse unterlagen zahlreichen Verzerrungen. Im Gegensatz dazu stellten zwei Studien mit moderater Qualität eine Reduktion von Cortisol nach BWS Manipulationen fest. Zwei Studien ebenfalls mit moderater Qualität konnten eine Erhöhung von Cortisol nach HWS Manipulationen erheben. Eine Mobilisationstechnik der HWS konnte Cortisol in einem ähnlichen Ausmaß wie die Manipulation erhöhen. Die Autoren einer Studie mit geringer Qualität interpretierten ihr Ergebnis als Erhöhung von Cortisol nach einer LWS-Manipulation. Es gibt somit erste Hinweise, dass manuelle Techniken an der Wirbelsäule die Cortisolausschüttung beeinflussen. Die Ergebnisse bleiben jedoch widersprüchlich. Zwei Studien, die einzelne Techniken wie die Myofascial-Release-Technik oder die Rib-Raising-Technik untersuchten, konnten keine signifikanten Unterschiede der Cortisolwerte direkt nach der Intervention bewirken. Durch die geringe Probandenzahl in beinahe allen Studien und vorhandene Mängel im Studiendesign bleibt unklar, ob osteopathische Techniken Cortisol wesentlich beeinflussen kann. Auch die Wirkung der Osteopathie auf Stress anhand von Cortisol konnte aufgrund der beschriebenen Hintergründe nicht beantwortet werden.

Die widersprüchlichen Ergebnisse und die ausbleibenden Effekte bei der Mehrzahl an Studien könnten auf die Limitationen der Studien insbesondere auf die Messmethodik und die mangelhafte Berücksichtigung der Störfaktoren zurückzuführen sein. Andere Gründe für die Resultate könnten der kurzfristige Zeitraum der Messungen und die geringe Anzahl an Interventionen sein, wo Veränderungen von einem Hormon wie Cortisol gar nicht erst zur Geltung gekommen wären. Bei vielen Studien wurden gesunde Probanden/innen untersucht. Womöglich käme es zu anderen Ergebnissen, wenn symptomatische Patienten/innen oder Menschen mit psychischen Erkrankungen wie Depression oder Burnout, die pathologische Cortisolwerte aufweisen, getestet werden.

Sollte die Osteopathie tatsächlich Stress und die analgetische Reaktion in Form von veränderten Cortisolwerten nicht beeinflussen können, müssten die Effekte der Osteopathie möglicherweise anhand anderer physiologischer Vorgänge erklärt werden. Es kann jedoch sein, dass das Hormon Cortisol als einzelner Biomarker die Stressreaktion aufgrund seiner Variabilität und Wirkweise nicht adäquat abbilden kann. Diese Hintergründe und Hypothesen müssen jedoch erst in weiteren Studien geklärt werden.

6.2 Studienaussichten

Die analysierten Studien im vorliegenden Review unterlagen einigen Limitationen. Um deutlichere Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Cortisol durch osteopathische Behandlungen erheben zu können, sind die folgende Punkte essentiell:

Die Berücksichtigung der Störfaktoren bei Cortisolmessungen ist bei zukünftigen Studien besonders wichtig. Eine ausreichende Anzahl an Probanden/innen steigert nicht nur die Aussagekraft der Resultate, sondern auch die Störvariablen werden besser bei einer größeren Studienteilnehmerzahl ausgeglichen. Ein entsprechendes Selektionsverfahren mit ausreichenden Ein- und Ausschlusskriterien in Abhängigkeit von der Forschungsfrage ist wesentlich um mögliche Störfaktoren der Probanden/innen von Beginn an ausschließen zu können. Zusätzliche Informationen bezüglich der demographischen und psychometrischen Daten der Teilnehmer/innen sollten erhoben werden und über die Studienzeit konstant bleiben. Weiters sollten die Teilnehmer/innen über entsprechenden Anweisungen z.B. bezüglich Ess- und Trinkgewohnheiten, Zahnhygiene, intensive sportliche Betätigung und Rauchen vor und während der Datenerhebung informiert werden um mögliche Einflüsse auf die Cortisolmessungen zu reduzieren.

Mehrere Messzeitpunkte von Cortisol nach der Intervention würden eine bessere Aussage auf die Cortisolreaktion ermöglichen. Wenn die Studien das Ziel haben die Stressreaktion anhand der Cortisolwerte zu messen, sind Messungen im Tagesprofil unumgänglich. Zusätzlich ist es wichtig über einen längerfristigen Zeitraum zu messen, da Cortisol von täglichen

Schwankungen unterworfen ist. Messungen von zusätzlichen Parametern wie CRH, ACTH würden umfangreichere Resultate bezüglich der HHN-Achse ermöglichen. Um die Stresswirkung durch die Osteopathie genauer zu erheben, könnte es Sinn machen Cortisol gemeinsam mit Adrenalin bzw. Noradrenalin oder DHEA zu untersuchen.

Nur zwei Studien untersuchten Cortisolveränderungen nach mehreren osteopathischen Behandlungen über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Es sind mehr hochwertige Studien in diesem Black-Box-Design notwendig um deutlichere Aussagen bezüglich der Wirkung von Osteopathie auf die Cortisolwerte treffen zu können. Eine standardisierte Dokumentation der Befundung und Behandlung in der Osteopathie ist hierbei von wesentlicher Bedeutung. Besonders Behandlungen im Bereich der viszeralen Osteopathie sind hierbei von großem Wert, da diesbezüglich keine Evidenz in dieser Übersichtsarbeit gefunden wurde.

6.3 Interessenskonflikt

Dieses systematische Review und eine der analysierten Studien wurden in Zusammenarbeit mit der Donau Universität Krems und der Wiener Schule für Osteopathie durchgeführt. Es liegen keine persönlichen, finanziellen oder institutionellen Interessenskonflikte vor - weder mit der Entstehung, noch mit den Ergebnissen dieser Arbeit aufgrund der Kooperation.

Literaturverzeichnis

- Berdux, J. (2011). *The source, process and effects of stress on health and disease and osteopathy*. European School of Osteopathy, Großbritannien.
- Camirand, N. (2019). *Osteopathische Behandlung hormoneller und nervlich bedingter Störungen*. München: Elsevier.
- Christian, G. F., Stanton, G. J., Sissons, D., How, H. Y., Jamison, J., Alder, B., ... Funder, J. W. (1988). Immunoreactive ACTH, beta-endorphin, and cortisol levels in plasma following spinal manipulative therapy. *Spine*, 13(12), 1411–1417. doi: 10.1097/00007632-198812000-00014
- Colombi, A., & Testa, M. (2019). The effects induced by spinal manipulative therapy on the immune and endocrine systems. *Medicina*, 55(8). doi: 10.3390/medicina55080448
- 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. doi: 10.1136/jech.52.6.377
- Ebner, M. (2019). Endokrinologie und Osteopathie. *Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, (17), 16–23. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0957-6203>
- Eppeler-Hämmerli, U. (2018). *Der Effekt von osteopathischen Behandlungen auf das Tagesprofil des Speichelcortisols*. Donauuniversität, Krems.
- Fernández-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Díaz-Rodríguez, L., Fernández-de-las-Peñas, C., Sánchez-Salado, C., & Arroyo-Morales, M. (2012). The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: A randomized, controlled crossover study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 35(2), 94–100. doi: 10.1016/j.jmpt.2011.09.011
- Field, T. (2014). Massage therapy research review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 20(4), 224–229. doi: 10.1016/j.ctcp.2014.07.002
- Field, T. (2016). Massage therapy research review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 24, 19–31. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.04.005
- Fornari, M., Carnevali, L., & Sgoifo, A. (2017). Single osteopathic manipulative therapy session dampens acute autonomic and neuroendocrine responses to mental stress in healthy male participants. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 117(9), 559–567. doi: 10.7556/jaoa.2017.110

- Gallagher, L., Catterson, C., Martensen, S., McCarty, J., Stoski, M., & Evans, J. (2018). The efficacy of manual physical therapy in the reduction of pain and stress in osteoarthritis. *Winter 2018 In Vivo*, 39(2), 65. doi: DOI: 10.13140/RG.2.2.36497.33128
- Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical Therapy*, 94(12), 1816–1825. doi: 10.2522/ptj.20130597
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.026
- Henderson, A. T., Fisher, J. F., Blair, J., Shea, C., Li, T. S., & Bridges, K. G. (2010). Effects of rib raising on the autonomic nervous system: A pilot study using noninvasive biomarkers. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 110(6), 324–330.
- Jäkel, A., & von Hauenschild, P. (2011). Therapeutic effects of cranial osteopathic manipulative medicine: A systematic review. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 111(12), 685–693.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313–333. doi: 10.1016/0306-4530(94)90013-2
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 154–162. doi: 10.1097/00006842-199903000-00006
- Kovanur-Sampath, K., Mani, R., Cotter, J., Gisselman, A. S., & Tumilty, S. (2017). Changes in biochemical markers following spinal manipulation-a systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Science & Practice*, 29, 120–131. doi: 10.1016/j.msksp.2017.04.004
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.004
- Liem, T., Hilbrecht, H., & Schmidt, T. (2012). Osteopathie und Wissenschaft. *Osteopathische Medizin*, 13(1), 11–18. doi: 10.1016/j.ostmed.2012.01.002
- Liem, T., & Tsolodimos, C. (2016). *Osteopathie: Gezieltes Lösen von Blockaden* (3. Aufl.). Stuttgart: TRIAS.

- Lohman, E. B., Pacheco, G. R., Gharibvand, L., Daher, N., Devore, K., Bains, G., ... Berk, L. S. (2019). The immediate effects of cervical spine manipulation on pain and biochemical markers in females with acute non-specific mechanical neck pain: A randomized clinical trial. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 27(4), 186–196. doi: 10.1080/10669817.2018.1553696
- Machetanz, L., & Rudolf-Müller, E. (2019). Cortisol: Was Ihr Laborwert bedeutet. Abgerufen 20. April 2020, von NetDoktor website: <https://www.netdoktor.de/laborwerte/cortisol/>
- McEwen, B. S. (2005). Stressed or stressed out: What is the difference? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 315–318.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45. doi: 10.1037/0033-2909.133.1.25
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- Moyer, C. A., Rounds, J., & Hannum, J. W. (2004). A meta-analysis of massage therapy research. *Psychological Bulletin*, 130(1), 3–18. doi: 10.1037/0033-2909.130.1.3
- Moyer, C. A., Seefeldt, L., Mann, E. S., & Jackley, L. M. (2011). Does massage therapy reduce cortisol? A comprehensive quantitative review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 15(1), 3–14. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.06.001
- Namer, V., & Schilling, R. (2016). Integrative Behandlung der Nebennieren in der Osteopathie. *DO - Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, 14(4), 23–26. doi: 10.1055/s-0042-112705
- Nuño, V., Siu, A., Deol, N., & Juster, R.-P. (2019). Osteopathic manipulative treatment for allostatic load lowering. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 119(10), 646–654. doi: 10.7556/jaoa.2019.112
- Oberbaum, M. (2018). CAM in post surgical management in cardiothoracic surgery. <https://Clinicaltrials.Gov/Show/NCT01650363>. doi: 10.1002/central/CN-01478286
- Padayachy, K., Vawda, G. H. M., Shaik, J., & McCarthy, P. W. (2010). The immediate effect of low back manipulation on serum cortisol levels in adult males with mechanical low back pain. *Clinical Chiropractic*, 13(4), 246–252. doi: 10.1016/j.clch.2010.05.002

- Pan, Y. Q., Yang, K. H., Wang, Y. L., Zhang, L. P., & Liang, H. Q. (2014). Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(5), 829–841. doi: 10.1007/s10147-013-0635-5
- Perstling, A., & Porthun, J. (2017). Wirkungen der Osteopathie im psychischen Bereich – eine systematische Literaturübersicht. *Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, 15, 6–12. doi: 10.1055/s-0043-106058
- Plaza-Manzano, G., Molina-Ortega, F., Lomas-Vega, R., Martínez-Amat, A., Achalandabaso, A., & Hita-Contreras, F. (2014). Changes in biochemical markers of pain perception and stress response after spinal manipulation. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 44(4), 231–239. doi: 10.2519/jospt.2014.4996
- Rojas, A. (2018). *The investigation on the effect of high velocity low amplitude thrust of the cervical spine to stress response through salivary cortisol*. British College of Osteopathic Medicine, Großbritannien.
- Sampath, K. K., Botnmark, E., Mani, R., Cotter, J. D., Katare, R., Munasinghe, P. E., & Tumilty, S. (2017). Neuroendocrine response following a thoracic spinal manipulation in healthy men. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 47(9), 617–627. doi: 10.2519/jospt.2017.7348
- Schlotz, W., Kumsta, R., Layes, I., Entringer, S., Jones, A., & Wüst, S. (2008). Covariance between psychological and endocrine responses to pharmacological challenge and psychosocial stress: A question of timing. *Psychosomatic Medicine*, 70(7), 787–796. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181810658
- Schweitzer, R. (2014). *Endokrinologie mit Stoffwechsel* (2. Aufl.). München: Elsevier.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2006). *Anatomie und Physiologie*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag.
- Tuchin, P. J. (1998). The effect of chiropractic spinal manipulative therapy on salivary cortisol levels. *Australasian Chiropractic & Osteopathy: Journal of the Chiropractic & Osteopathic College of Australasia*, 7(2), 86–92.
- Valera-Calero, A., Lluch Girbés, E., Gallego-Izquierdo, T., Malfliet, A., & Pecos-Martín, D. (2019). Endocrine response after cervical manipulation and mobilization in people with chronic mechanical neck pain: A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(6), 792–805. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05475-3

- Vreede, J. E. (2010). *The effects of osteopathy in the cranial field on stress as measured by salivary cortisol levels*. Unitec, Neuseeland.
- Whelan, T. L., Dishman, J. D., Burke, J., Levine, S., & Sciotti, V. (2002). The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 25(3), 149–153. doi: 10.1067/mmt.2002.122328
- Whiting, P., Savović, J., Higgins, J. P. T., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., ... Churchill, R. (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*, 69, 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Qualitätseinteilung nach Downs and Black (Jäkel & von Hauenschild, 2011)	27
Tabelle 2 Studiencharakteristika	30
Tabelle 3 Ergebnisse der Qualitätsanalyse nach Downs und Black	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Regelkreislauf des Cortisols.....	8
Abbildung 2 Flussdiagramm über die Studienselektion	28

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANS	autonome Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
BWS	Brustwirbelsäule
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepianodesteron
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
HVLAT	High Velocity Low Amplitude Thrusts
HWS	Halswirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule
MFR	Myofascial Release
NNR	Nebennierenrinde
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomised controlled trials
SSB	Synchondrosis-Sphenobasilaris
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyroidea-stimulierenden Hormon

ANHANG A Suchprotokol

Suchprotokol (1. Auswahl)		
Gesamtsuche aller Datenbanken:		
Treffer gesamt	751	
relevante Artikel gesamt	60	
Duplikate in den Datenbanken	17	
Duplikate zwischen den Datenbanken	22	
relevante Artikel gesamt ohne Duplikate	21	
Suche in den einzelnen Datenbanken:		
PubMed		
Suche vom 05.06.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
(osteopath* OR "visceral manipulation" OR craniosacral OR "manipulative treatment" OR "spinal manipulation" OR "spinal mobilisation" OR "spinal mobilization" OR "manual therapy") AND (cortisol OR cortisone)	96	8
Duplikate		0
The Cochrane Library		
Suche vom 05.06.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
(osteopath* OR "visceral manipulation" OR craniosacral OR "manipulative treatment" OR "spinal manipulation" OR "spinal mobilisation" OR "spinal mobilization" OR "manual therapy") AND (cortisol OR *cortisone)	26	13
Duplikate		0
OSTMED.DR		
Suche vom 28.3.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
osteopath* AND cortisol	86	3
osteopath* AND *cortisone	73	0
„visceral manipulation“ AND cortisol	12	0
„visceral manipulation“ AND *cortisone	7	0
craniosacral AND cortisol	6	1
craniosacral AND *cortisone	2	0

„manipulative treatment“ AND cortisol	44	3
„manipulative treatment“ AND *cortisone	17	0
„spinal manipulation“ AND cortisol	19	0
„spinal manipulation“ AND *cortisone	7	0
„spinal mobilisation“ AND cortisol	0	0
„spinal mobilisation“ AND *cortisone	1	0
„spinal mobilization“ AND cortisol	0	0
„spinal mobilization“ AND *cortisone	1	0
„manual therapy“ AND cortisol	39	2
„manual therapy“ AND *cortisone	12	0
Summe	326	9
Duplikate		6
Summe relevante Artikel ohne Duplikate		3
Osteopathic Research		
Suchdatum: 28.3.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
osteopath* AND cortisol	7	2
osteopath* AND *cortisone	2	0
„visceral manipulation“ AND cortisol	0	0
„visceral manipulation“ AND *cortisone	0	0
craniosacral AND cortisol	0	0
craniosacral AND *cortisone	0	0
„manipulative treatment“ AND cortisol	0	0
„manipulative treatment“ AND *cortisone	0	0
„spinal manipulation“ AND cortisol	0	0
„spinal manipulation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilisation“ AND cortisol	0	0
„spinal mobilisation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilization“ AND cortisol	0	0
„spinal mobilization“ AND *cortisone	0	0
„manual therapy“ AND cortisol	3	0
„manual therapy“ AND *cortisone	0	0
Summe	12	2
Duplikate		0
Summe relevante Artikel ohne Duplikate		2

Research Gate		
Suche vom 05.06.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
(osteopath* OR "visceral manipulation" OR craniosacral OR "manipulative treatment" OR "spinal manipulation" OR "spinal mobilisation" OR "spinal mobilization") AND (cortisol OR*cortisone)	41	12
manual therapy AND (cortisol OR *cortisone)	100	3
Summe	141	15
Duplikate		2
Summe relevante Artikel ohne Duplikate		13
International Journal of Osteopathic Medicine		
Suchdatum: 29.03.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
osteopath* AND cortisol	14	0
osteopath* AND *cortisone	2	0
„visceral manipulation“ AND cortisol	0	0
„visceral manipulation“ AND *cortisone	0	0
craniosacral AND cortisol	8	0
craniosacral AND *cortisone	0	0
„manipulative treatment“ AND cortisol	4	0
„manipulative treatment“ AND *cortisone	0	0
„spinal manipulation“ AND cortisol	9	0
„spinal manipulation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilisation“ AND cortisol	8	0
„spinal mobilisation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilization“ AND cortisol	8	0
„spinal mobilization“ AND *cortisone	0	0
„manual therapy“ AND cortisol	11	0
„manual therapy“ AND *cortisone	1	0
Summe	65	0
Duplikate		0
Summe relevante Artikel ohne Duplikate		0

The Journal of the American Osteopathic Association		
Suchdatum: 30.3.2020		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
osteopath* AND cortisol	36	4
osteopath* AND *cortisone	7	0
„visceral manipulation“ AND cortisol	2	0
„visceral manipulation“ AND *cortisone	0	0
craniosacral AND cortisol	3	1
craniosacral AND *cortisone	1	1
„manipulative treatment“ AND cortisol	20	4
„manipulative treatment“ AND *cortisone	3	2
„spinal manipulation“ AND cortisol	4	0
„spinal manipulation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilisation“ AND cortisol	0	0
„spinal mobilisation“ AND *cortisone	0	0
„spinal mobilization“ AND cortisol	1	0
„spinal mobilization“ AND *cortisone	0	0
„manual therapy“ AND cortisol	7	1
„manual therapy“ AND *cortisone	1	0
Summe	85	13
Duplikate		9
Summe relevante Artikel ohne Duplikate		4

ANHANG B Prisma 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol registration and	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

Section/topic	#	Checklist item
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

Moher et al. (2009)

ANHANG C Downs and Black Checklist

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	Yes = 1, No = 0
3.	Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?	Yes = 1, No = 0
4.	Are the interventions of interest clearly described?	Yes = 1, No = 0
5.	Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?	Yes = 1, No = 0
6.	Are the main findings of the study clearly described?	Yes = 1, No = 0
7.	Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?	Yes = 1, No = 0
8.	Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?	Yes = 1, No = 0
9.	Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?	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?	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?	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?	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?	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?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
17.	In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different length of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time between the intervention and outcome the same for cases and controls?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
18.	Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
19.	Was the compliance with the intervention(s) reliable?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0

20.	Were the main outcome measure used accurate (valid and reliable)?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
Internal validity – confounding (selection bias)		
21.	Were the patients in different intervention groups (trials or cohort studies) or were cases and control (case-control) studies recruited from the same population?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
22.	Were the patients in different intervention groups (trials or cohort studies) or were cases and control (case-control) studies recruited over the same period of time?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
23.	Were the study subjects randomized to intervention groups?	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?	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?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0
26.	Were losses of patients to follow-up taken into account?	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 change is less than 5%?	Yes = 1, No = 0, Unable to determine = 0

ANHANG D Studienanalyse nach Downs und Black

Autor	Reporting										externe Validität			interne Validität - Bias							interne Validität – Selection Bias					Power	Summe	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25			26
Christian et al. (1988)	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	13
Eppler-Hämmerli (2018)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Fernández-Lao et al. (2012)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	19
Fornari et al (2017)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	17
Henderson et al.(2010)	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	17
Lohman et al. (2019)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	17
Nuño et al (2019)	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	9
Padayachy et al. (2010)	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	9
Plaza-Manzano et al. (2014)	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	15	
Rojoa (2018)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	13
Sampath et al. (2017)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	19
Tuchin (1998):	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	8
Valera-Calero et al. (2019)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	19
Vreede (2010)	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	13
Whelan et al. (2002)	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	11