

**Möglicher Erfolg einer individualisierten  
osteopathischen Behandlung für die  
Lebensqualität bei einem Patienten mit einem  
idiopathischen zentralen Diabetes insipidus**

**MASTER - THESIS**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

**im Universitätslehrgang Osteopathie**

vorgelegt von

**Chris Zenner**

Matrikelnummer: 01464849

**Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung**

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin: Katharina Wimmer, MSc.



24.10.2019

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Chris Zenner, geboren am 26.12.1986 in Luxemburg, 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.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich meinem Patienten danken, dass er sich für diese Studie zur Verfügung gestellt hat. Über 15 Wochen hat er täglich an alles gedacht und alles so ausgeführt, wie wir es besprochen hatten. Ohne ihn wäre diese Arbeit logischerweise nicht möglich gewesen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich stets auf meinem Weg unterstützt haben. Besonders danke ich auch meinem Vater, der mir bei der Übersetzung des englischen Abstracts und der Kurzfassung geholfen hat.

Ich möchte auch einen persönlichen Dank an meine Frau Anne richten, die mir die Kraft und Motivation zum Schreiben dieser Arbeit gegeben hat und mir stets die nötige Zeit verschafft hat, um an der Arbeit zu schreiben, indem sie sich so wundervoll um unseren Sohn gekümmert hat.

Ein weiterer Dank geht an Jo Buekens, mit dem ich seit 2011 in seiner Praxis zusammenarbeite. Er unterstützt mich seit dem Beginn und bringt mich immer wieder aufs Neue zum Nachdenken und Studieren. Ich schätze ihn als meinen Mentor und auch als Mensch. Meiner Mitarbeiterin Sonja Origer möchte ich auch danken, dass sie mir bei vielen Fragen zur Seite stand.

Ein großer Dank geht auch an Dr. Jean-Philippe Décieux, der sich bereit erklärt hat, den statistischen Teil meiner Arbeit auszuwerten. Ohne seine schnelle und tatkräftige Hilfe hätte ich den Abgabetermin wohl nicht einhalten können. Des Weiteren möchte ich Tina Schickes dafür danken, dass sie diese Arbeit überlesen hat.

Ganz herzlich möchte ich mich zuletzt bei meiner Betreuerin Katharina Wimmer bedanken, die mir immer schnelle und präzise Anweisungen auf alle meine Fragen liefern konnte.

# Abstract 1

**Autor:** Chris Zenner

**Studienziel:** Möglicher Erfolg einer individualisierten osteopathischen Behandlung für die Lebensqualität bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus.

**Studiendesign:** Einzelfallstudie im A-B-A-C-A

**Methoden:** Der primäre Zielparameter ist die Lebensqualität, die mit 3 Fragebögen erhoben wurde. Es handelt sich hierbei um den SF-36 Health Survey, den WHO-5 Fragebogen und den Nagasaki Diabetes insipidus Questionnaire. In der B-Phase wurde der Patient nach dem Open-box-Prinzip behandelt und in der C-Phase wurden zuvor ausgewählte osteopathische Techniken benutzt. In den A-Phasen erfolgte keine Behandlung. Die Phasen dauerten jeweils 3 Wochen. Der sekundäre Zielparameter ist die Quantität des Medikaments Desmopressin, die der Patient täglich zu sich nehmen muss.

**Ergebnisse:** Besonders die Phase B konnte dem Patienten helfen. Der WHO-5 Fragebogen ergab, dass die Werte, die anfangs auf eine Depression hindeuteten, sogar um 114% von 7 auf 15 (von insgesamt 20 Punkten) verdoppelt werden konnten. Nach den Behandlungen in der Phase B haben sich alle Dimensionen des SF-36 verbessert. Bei den Dimensionen, bei denen er von Anfang an eine volle Punktzahl hatte, haben die Interventionen auch nicht zu einer Verschlechterung geführt. Am eindeutigsten sind die positiven Veränderungen bei den Dimensionen der mentalen Gesundheit und Vitalität ( $p < 0,05$ ). Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion hatten ebenfalls einen positiven Effekt. Vor allem aber die Dosis Desmopressin nahm zu der gleichen Zeit um 48% ab ( $p < 0,1$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Studie zeigt trotz der geringen Fallzahl signifikante und klinisch relevante Verbesserungen nach osteopathischer Behandlung betreffend der Lebensqualität und der Dosis Desmopressin des Patienten.

**Stichworte:** zentraler Diabetes Insipidus, Osteopathie, Desmopressin, Therapie, Lebensqualität.

## Abstract 2

**Author:** Chris Zenner

**Objective of the study:** Potential success of an individualised osteopathic therapy for the quality of life of a patient suffering from an idiopathic central diabetes insipidus

**Study design:** single case study in A-B-A-C-A

**Methodology:** The primary target parameter is the quality of life level, which has been investigated in 3 questionnaires. We used namely the SF-36 Health Survey, the WHO-5 questionnaire and the Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire. In the B-phase the patient was treated according to the open-box principle and in the C-phase previously selected osteopathic techniques were used. There was no therapy in the A-phases. Each phase lasted 3 weeks.

The secondary target parameter is the dose of medicament Desmopressin, the patient has to take on a daily basis.

**Outcome:** Help could be offered to the patient especially in phase B. The result of the WHO questionnaire showed that the values which originally pointed to a depression could be doubled from 7 to 15 (114%), from a total of 20 points. After the treatments in phase B all dimensions of the SF-36 improved. In the dimensions where the patient showed high points, the interventions did not lead to a deterioration. Most prominent are the positive changes in the dimensions “emotional well-being” and “energy/fatigue“ ( $p < 0,05$ ). Equally it appears that the therapy had a positive effect in the category „role limitations due to physical health“ and „general health“, even though that here the results were less conclusive. At the same time however the dose of Desmopressin could be reduced by 48% for a short period of time.

**Conclusion:** Despite the low number of cases, the study shows significant and clinically relevant improvements after the osteopathic therapy both with respect to the quality of life and the dose of Desmopressin used by the patient.

**Key words:** central diabetes insipidus, osteopathy, desmopressin, therapy, quality of life.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHER RAHMEN: ZENTRALER DIABETES INSIPIDUS (CDI)</b>	<b>5</b>
2.1	DEFINITION	5
2.2	PRÄVALENZ	5
2.3	ÄTIOLOGIE	6
2.4	PATHOPHYSIOLOGIE	7
2.5	DIFFERENTIALDIAGNOSTIK	9
2.5.1	<i>Anamnese</i>	9
2.5.2	<i>Urinmessung und Durstversuch</i>	9
2.5.3	<i>Messung von Vasopressin</i>	10
2.5.4	<i>Copeptin</i>	11
2.5.5	<i>MRI-Untersuchung</i>	11
2.6	MEDIZINISCHE STANDARDBEHANDLUNG	13
2.7	OSTEOPATHISCHE BEHANDLUNG EINES ZENTRALEN DIABETES INSIPIDUS	16
2.8	PROGNOSE	17
<b>3</b>	<b>FORSCHUNGSFRAGE UND HYPOTHESEN</b>	<b>18</b>
3.1	FORSCHUNGSFRAGE	18
3.2	HYPOTHESEN	18
3.2.1	<i>Nullhypothesen</i>	18
3.2.2	<i>Alternativhypothese</i>	18
<b>4</b>	<b>METHODOLOGIE</b>	<b>19</b>
4.1	FORSCHUNGSDESIGN	19
4.2	STICHPROBENBESCHREIBUNG	19
4.2.1	<i>Einschlusskriterien</i>	19
4.2.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	20
4.2.3	<i>Stichprobengröße</i>	20
4.3	PARAMETER UND ART DER MATERIALIEN	20
4.3.1	<i>Primäre Zielparameter</i>	20
4.3.2	<i>Sekundäre Zielparameter</i>	21
4.4	VALIDITÄT UND RELIABILITÄT	21
4.5	STUDIENABLAUF	22
4.5.1	<i>Die Patientengeschichte</i>	22
4.5.2	<i>Erhebungszeitpunkte und Intervalle</i>	23
4.5.3	<i>Behandlung / Intervention / Befragung und Behandlungszeitpunkte</i>	24
4.5.4	<i>Tester und kooperierende Institutionen</i>	25
4.6	ART DER LITERATURRECHERCHE	26
4.7	DATENAUFBEREITUNG UND ANALYSE	26
4.7.1	<i>Aufbereitung der Daten</i>	26
4.7.2	<i>Auswertung der Daten</i>	28
4.8	ETHISCHE ÜBERLEGUNGEN INKLUSIVE RISIKOEINSCHÄTZUNGEN	28
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
5.1	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DES NADIQ	29
5.2	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DES WHO-5	31
5.3	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DES SF-36	32
5.4	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER DOKUMENTATION VON DER MEDIKATION	35
5.5	DARSTELLUNG DER VARIANZANALYSE (F-TEST)	36

5.6	SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE DER BEIDEN ZIELPARAMETER (FRAGEBÖGEN UND MEDIKATION) .....	39
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
6.1	NADIQ.....	41
6.2	WHO-5.....	41
6.3	SF-36.....	42
6.4	MEDIKATION .....	42
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>53</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>53</b>
	<b>ANHANG A - EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG</b> .....	<b>54</b>
	<b>ANHANG B - FRAGEBÖGEN</b> .....	<b>55</b>

# 1 Einleitung

Die PatientInnen, die an einem kranialen Diabetes insipidus (CDI) leiden, gehören zu einer Minderheit. Wenn die Diagnose erst einmal sicher ist, kann die Behandlung des CDI via Desmopressin eingestellt werden. Die PatientInnen bleiben ein Leben lang abhängig von der Medikation, können aber in der Regel ein einigermaßen normales Leben führen. Eine osteopathische Behandlung ist in solchen Fällen immer als komplementär zu der Schulmedizin zu betrachten. Des Öfteren kann festgestellt werden, dass es den PatientInnen, zum Beispiel bei akuten Blockaden der Lumbalregion oder bei abdominalen Beschwerden nach einer osteopathischen Behandlung in vielen Bereichen besser geht und sie vor allem weniger Medikamente brauchen, um die Symptome zu lindern. Oft fühlen die PatientInnen sich mit der Diagnose allein gelassen und sind nicht zufriedengestellt, dass es momentan keine alternativ möglichen Therapien gibt außer der Medikation, die lediglich das Symptom bekämpft. Des Weiteren ist es oft sehr unterschiedlich, wie schnell die Einnahme bei einem akuten Schub erfolgen muss. Das bedeutet natürlich einen permanenten Stress und Ungewissheit. Ohne Medikamente länger aus dem Haus zu gehen scheint undenkbar. Für viele Menschen bedeutet dies trotz Medikament einen hohen Verlust an Lebensqualität, vor allem in den Phasen, in denen die Dosierung nicht gut eingestellt ist und sie ständig auf der Suche nach der nächstgelegenen Toilette sind. Die psychische Belastung ist hierbei nicht zu vernachlässigen, da es dadurch auch vorkommt, dass Menschen sich teilweise isolieren. PatientInnen mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus (auch neurohormonalis genannt) kommen nicht täglich in die Praxis. Es ist eine eher seltene Form und sie variiert stark im Verlauf und in der Herkunft. Deswegen sollten PatientInnen stets individuell betrachtet und behandelt werden. Auch wenn es keine osteopathische Standardbehandlung geben kann, wurden in der zweiten Behandlungsphase zuvor ausgewählte allgemeine osteopathische Techniken angewandt.

Der Patient für diese Studie kam vor einiger Zeit wieder in die Praxis und hat erzählt, er habe nun seit 4 Jahren auch einen zentralen Diabetes insipidus. Dies erzählte er nebenbei, weil er nicht dachte, dass die Erwähnung wichtig für den Grund seiner damaligen Konsultation sei (Kniebeschwerden). Er hat also zuvor noch keine osteopathische Behandlung bezüglich seiner Erkrankung erhalten. Zudem der Arzt ihm auch gesagt hat, dass er nicht behandelt werden kann, außer mit den Medikamenten, die er täglich selber dosierend einnehmen muss. Eine Ursache für die Erkrankung konnte bei ihm nicht gefunden werden. Interessanterweise begann alles nur 2 Wochen nach einer Lokalanästhesie am



rechten Plexus Brachialis. Dem Patienten wurden damals nach einem Bruch am rechten Handgelenk die Schrauben aus dem Arm entfernt.

Diese Studie sollte herausfinden, ob die Lebensqualität des Patienten durch eine individuelle osteopathische Behandlung verbessert wird und die Medikation eventuell verringert werden kann.

Es ist bekannt, dass A.T. Still alle Menschen mit egal welcher Krankheit behandelt hat, wenn auch nur um Linderung zu verschaffen, falls er sie nicht heilen konnte.

John Martin Littlejohn (1867-1947) beschrieb bereits in seinem Buch *Osteopathische Diagnostik und Therapie*, dass man die Zirkulation in allen Fällen von Diabetes stark stimulieren soll. Dies passt zu A.T. Stills Auffassung „the law of the artery is supreme“. Demnach muss die freie Zirkulation gewährleistet sein, um Stauung zu verhindern. Krankheit entsteht, wenn die Ver- und Entsorgung eines Gewebes nicht mehr stattfindet.

Da dieser Patient sich nicht damit zufrieden gibt, dass man ihm nicht anders helfen kann und er bereits in der Vergangenheit sehr gute Erfahrungen mit der Osteopathie gemacht hat, hat er sich sofort bereit erklärt an dieser Einzelfallstudie teilzunehmen. Es war auch eine persönliche Herausforderung als Osteopath, da keine andere Studie gefunden werden konnte, in der dies bisher getestet wurde.

## **2 Theoretischer Rahmen: Zentraler Diabetes insipidus (CDI)**

### **2.1 Definition**

De Gruyter (2004) definiert den Diabetes insipidus (D.i.) als eine „Störung der Diurese durch Verminderung der Wasserreabsorption in den Sammelrohren der Nieren und Ausscheidung großer hypotoner Harnvolumina“ (S. 392).

Es wird unterschieden zwischen „D.i. renalis, D.i. in der Schwangerschaft, dipsogener D.i. und dem zentralen D.i. (CDI) beziehungsweise neurohormonalis“ (S. 392).

Ito, Mori, Oiso und Saito (1991) definieren den CDI als eine Störung des Wasserhaushalts resultierend aus einem Mangel am Hormon Vasopressin (antidiuretisches Hormon). Die Krankheit wird je nach Ursprung unter familiär, idiopathisch oder sekundär klassifiziert. Es wird angegeben, dass etwa 30% der Fälle einen unbekanntem Ursprung haben. Die dazugehörigen Angaben in der Literatur variieren je nach Quelle. Arima et al. (2016) geben hierfür beispielweise nur 13% an, mit der Bemerkung, dass in vielen Studien die lymphatische Infundibulo-neurohypophysitis (LINH) öfters auch als idiopathisch angesehen wird. Dies bringt mit sich, dass zuvor mehr Fälle als idiopathisch klassifiziert wurden, welche nun einer anderen Kategorie zugeteilt werden.

Nach Dr. Stefano Ghirardello (2012) ist der erworbene CDI, besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen, bedingt durch eine Zerstörung oder Degeneration der Neurone, die ihren Ursprung in den supraoptischen und paraventriculären Kernen des Hypothalamus haben. Als bekannte Ursachen hierfür sind Germinom, Kraniopharyngeom, Langerhans-Zell-Histiozytose, Sarkoidose, örtliche entzündliche, autoimmune oder vaskuläre Krankheiten sowie chirurgisches Trauma oder Unfälle zu nennen. Diese Aussage von Dr. Ghirardello wird von weiteren Autoren wie Arima et al. (2016) und Di Iorgi et al. (2012) bestätigt.

### **2.2 Prävalenz**

Di Iorgi et al. (2012) geben an, dass der idiopathische CDI am häufigsten im Alter von 10-20 Jahren auftritt. Der CDI kann allerdings in jedem Alter beginnen. Die Prävalenz beträgt 1:25000. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.

In einer nationalen Studie aus Dänemark mit 1285 Patienten geben die Autoren eine Prävalenz von 23 PatientInnen pro 100.000 Einwohner über 5 Jahre von 2007-2011 an (Juul, Schroeder, Rittig, & Norgaard, 2014).

Arima et al. (2016) geben ebenfalls eine Prävalenz von 1:25000 an. In Tabelle 1 werden die verschiedenen Ursachen von den insgesamt 165 PatientInnen aus ihrer Studie zusammengefasst.

**Tabelle 1 - Ätiologie von PatientInnen mit CDI aus der Studie von Arima et al. (2016)**

Ursachen	Patienten (%)
idiopathisch	22 (13)
Keimzelltumor des zentralen Nervensystems	38 (23)
Kraniopharyngiom	32 (19)
Neurochirurgie	21 (13)
Entzündung	15 (9)
Metastasen an der Hypophyse	10 (6)
Rathke-Spaltzyste	6 (4)
Syndrom der leeren Sella turcica (ESS)	4 (2)
Hypophysen Adenom	4 (2)
Herzstillstand	4 (2)
Malformation	2 (1)
andere	7 (4)
<b>total</b>	<b>165 (100)</b>

### 2.3 Ätiologie

Die Tabelle 1 unter 2.2. zeigt bereits eine Zusammenfassung der Ursachen eines CDI. Es muss dazu erwähnt werden, dass zu der Kategorie „Entzündung“ auch die lymphozytäre Infundibulo-neurohypophysitis und Krankheiten mit einer IgG4-Relation gehören. Der häufigste Grund sind Tumore im zentralen Nervensystem (23%). Etwa 13% der PatientInnen erkrankten nach einem neurochirurgischen Eingriff und weitere 13% werden als idiopathisch eingestuft, also ohne bekannte Ursache. Entzündungen machen 9% aus. Seltener Ursachen sind Herzstillstand (2%) und Malformation (1%).

Bei den meisten PatientInnen ist der CDI verursacht durch die Degeneration oder Destruktion der Neurone, die von den Nuclei Paraventricularis und Supraopticus stammen (Maghnie, et al., 2000; Di Iorgi, Napoli, Allegri, Olivieri, Bertelli, & Gallizia, 2012).

In diesen magnozellulären Neuronen der Nuclei im Hypothalamus wird das antidiuretische Hormon Vasopressin zuerst als Prohormon gebildet. Von hier aus wird es über den Tractus supraoptico-hypophysealis zusammen mit Oxytocin und ihren Trägern Neurohypophysin I und II zum Hypophysenhinterlappen projiziert und gelangt dann via Neurosekretion in die Blutbahn (Trepel, 2017; Babey, Kopp, & Robertson, 2011).

Selten wird der CDI auch genetisch vererbt. Diese PatientInnen fallen dann unter die Kategorie der familiär neurohypophyseal bedingten D.i. (FNDI). Der Erbgang ist entweder autosomal dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-dominant (Babey, Kopp, & Robertson, 2011).

2001 belegte Alexander Oksche, dass mittlerweile 40 krankheitsauslösende Mutationen des AVP-NP-II-Gens identifiziert wurden. Bei dem größten Teil (37 von 40) der Mutationen ruft bereits das Vorliegen eines defekten Allels die Erkrankung hervor (autosomal-dominanter Erbgang). Lediglich bei 3 der identifizierten Mutationen im AVP-NP-II-Gen manifestiert sich die Erkrankung nur dann, wenn die Mutation in beiden Allelen vorliegt (autosomal-rezessiver Erbgang). Autoimmunität ist eventuell an der Pathogenese des CDI beteiligt. Bereits 1983 konnten Scherbaum und Bottazo feststellen, dass bei einem Drittel der PatientInnen ihrer Studie, die als idiopathisch klassifiziert wurden, Vasopressin Antikörper gefunden werden konnten. Weniger als 10% der CDI-Fälle sind durch autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv vererbte genetische Defekte der AVP-Synthese verursacht (Hiroshi, Yoshinori, Yoshiaki, & Daisuke, 2016).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass diese seltene Erkrankung meist komplexe Ursachen hat, die jedoch vorwiegend erworben sind. Häufigste Ursachen hierfür sind vor allem Kopftraumata, Tumore oder Entzündungen. Die nicht erworbenen Ursachen sind entweder unbekannt oder liegen in Genmutationen.

## **2.4 Pathophysiologie**

Der Wasserhaushalt ist primär abhängig von einem intakten Durstmechanismus, der Synthese/Sekretion von Vasopressin und korrekter renaler Umsetzung von Vasopressin in den Nierentubuli (Ranadive & Rosenthal, 2009; Trepel, 2017).

Der Durst wird stimuliert durch eine Erhöhung der Plasmaosmolarität (erkannt von Osmo-Rezeptoren im vorderen Teil des Hypothalamus) und durch eine Senkung des Blutdrucks oder des Blutvolumens (Baylis & Thompson, 1988).

Vasopressin ist ein kleines Peptid, 9 Aminosäuren lang. Neben seiner wichtigen Rolle der Wasserrückresorption in der Niere hat Vasopressin außerdem eine gewisse gefäßverengende Wirkung, die gesteuert wird durch Hyperosmolarität des Blutplasmas und eine verminderte Dehnung der Vorhofrezeptoren bei zu geringem Blutvolumen.

Um unseren Wasserhaushalt im Gleichgewicht zu behalten ist es zwingend notwendig dass der Durstmechanismus, das Vasopressin und die Nierenfunktion problemlos interagieren können.

Mishra und Chandrashekhar (2011) unterteilen den Diabetes insipidus in die folgenden 3 Kategorien:

- Zentraler D.i., verursacht durch eine defekte Vasopressin Synthese und/oder Sekretion
- Nephrogener D.i., verursacht durch eine fehlende Reaktion der Nierentubuli auf Vasopressin
- Primärer Polydipsie aufgrund von exzessivem Wassertrinken (psychogen) oder defektem Durstmechanismus (dipsogen)

Babey, Kopp und Robertson (2011) haben zu diesen 3 Typen zusätzlich noch den schwangerschaftsbedingten D.i. hinzugefügt. Bei dieser speziellen Form kommt es zu einem Vasopressin-Abbau aufgrund von dem Enzym Vasopressinase, das vermehrt aus der Plazenta freigesetzt wird.

Die Differenzierung der Ursachen einer Polydipsie ist klinisch sehr wichtig, da die Diagnose über die jeweilige Form der Behandlung entscheidet. Es ist vor allem entscheidend, eine primäre Polydipsie nicht als CDI falsch zu diagnostizieren, da eine nicht korrekte Behandlung mit Desmopressin zu einer gefährlichen Hyponaträmie führen kann, wenn die PatientInnen weiterhin exzessiv trinken (Garrahy, Moran, & Thompson, 2018).

Nach Sandrina Balanescu (2010) ist der CDI charakterisiert durch Polydipsie und eine hypotone Polyurie. Die Richtwerte für Erwachsene werden wie folgt in mehreren Studien angegeben: >50 ml Urin/kg Körpergewicht täglich; Osmolalität im 24-Stunden-Urin <300 mosm/kg.

Di Iorgi et al. (2012) und Murakami et al. (2014) schreiben, dass die Symptome einer Polyurie verursacht werden, wenn mehr als 80% der Neurone, die Vasopressin sekretieren und von den supraoptischen und paraventriculären Nuclei aus in die Neurohypophyse gelangen, beschädigt sind. Garrahy, Moran und Thompson (2018) sagen, dass es sogar 90% sein müssen.

Durch das Fehlen von Vasopressin an den Nierenrezeptoren kann das tägliche Volumen an Urin 10 Liter überschreiten. Wenn die Funktion der Osmo-Rezeptoren im Hypothalamus ebenfalls verloren ist und die PatientInnen somit kein Durstgefühl mehr haben, kann es schnell zu einer Hypernaträmie kommen (Hiroshi, Yoshinori, Yoshiaki, & Daisuke, 2016).

Von einem „maskierten D.i.“ spricht man, wenn das Urinvolumen durch Adrenalininsuffizienz verringert erscheint. Hierbei haben die PatientInnen ebenfalls eine Dysfunktion des Hypophysenvorderlappens.

## **2.5 Differentialdiagnostik**

### **2.5.1 Anamnese**

Die Differentialdiagnose erfolgt durch einen Schulmediziner. Die 3 Hauptentitäten des Polyurie-Polydipsie-Syndroms, die sich in ihren Ursachen sowie auch in ihrer Behandlung stark unterscheiden, gilt es zu differenzieren. Die häufigste ist der CDI, seltener ist es die nephrogene Form. Des Weiteren muss die primäre Polydipsie, die oft durch einen exzessiven Flüssigkeitskonsum ausgelöst wird, ausgeschlossen werden. In der Anamnese ist es wichtig zu fragen, wie viel PatientInnen innerhalb von 24 Stunden trinken, da bei Polyurie und Polydipsie, die sich nur tagsüber manifestiert, eher eine psychologische Polydipsie vermutet wird. Bei jungen Kindern achtet man zusätzlich auf Zeichen wie Dehydration, Schlafmangel, Verstopfung, Übelkeit, Fieber, Gereiztheit, Kraftlosigkeit und Wachstumsverzögerungen. Maghnie et al. (2000) dokumentierten hierzu, dass bei der Erstanamnese 40% (Studie mit 79 PatientInnen) andere Zeichen und Symptome als Polyurie und Polydipsie hatten. Bei der familiären Anamnese kommt es eventuell zu Hinweisen auf einen vererbten D.i. oder eine endokrinologische Krankheit, die ein Indiz für einen autoimmunen CDI sein kann. Auch Gehirnverletzungen oder neurochirurgische Interventionen können ein Indiz für einen CDI sein. Wenn das tägliche Urinvolumen bei einem Erwachsenen weniger als 2,5L beträgt, sind keine weiteren osmoregulatorischen Funktionsuntersuchungen mehr nötig.

### **2.5.2 Urinmessung und Durstversuch**

Sandrina Balanescu (2010) schreibt, dass in der Differentialdiagnose der erste Schritt in der Differenzierung eines Diabetes insipidus stets die Objektivierung einer Polyurie durch eine Urinmessung über ein längeres Zeitintervall (in der Regel 24 Stunden) ist. Beim Erwachsenen gelten Urinmengen von über ~50 ml/kg Körpergewicht und Tag als

pathologisch. Wenn eine hypostenurische Polyurie vorliegt, kann die Diagnose mittels eines Durstversuches bestätigt werden. Der Durstversuch ist ein indirekter Test und er wird heute noch immer in den meisten Fällen angewendet. Bei kooperativen PatientInnen ohne eine Hypernatriämie kann sogar ein Über-Nacht-Durstversuch zuhause durchgeführt werden. Mishra und Chandrashekar (2011) bemerken allerdings, dass der Durstversuch ein potentiell lebensgefährlicher Test ist und nur in speziell darauf ausgerichteten Zentren durchgeführt werden sollte. Eine Hypernatriämie zu Beginn des Testes stellt eine relative Kontraindikation zur Durchführung dar. Di Iorgi et al. (2012) geben an, dass ein Durstversuch unter normalen Umständen 7 Stunden oder weniger andauern sollte. In Fällen von primärer Polydipsie werden manchmal längere Phasen der Dehydration gebraucht. In der ersten Phase des Tests wird den PatientInnen Wasser strikt enthalten. Die PatientInnen sollten stets streng überwacht werden, damit sie nicht heimlich trinken können. Sie sollten allerdings vor dem Test ausreichend Wasser zu sich nehmen, damit die Dehydration nicht zu aggressiv wird. Bei einem Verdacht auf eine Adipsie muss dringend die Plasma-Osmolarität vor dem Durstversuch gemessen werden, um sicherzustellen, dass er/sie nicht bereits am Anfang des Tests dehydriert ist. Es ist außerdem wichtig, das Gewicht von PatientInnen vor dem Test sowie alle 2 Stunden während des Tests zu messen. Der Test muss unterbrochen werden, wenn PatientInnen mehr als 5% ihres anfänglichen Körpergewichts verloren haben (Garrahy, Moran, & Thompson, 2018).

Plasma Natrium darf nicht höher als 143mEq/L steigen, die Plasma-Osmolarität nicht höher als 295mosm/kg H<sub>2</sub>O. Bei der zweiten Phase geht es darum, zwischen einem zentralen oder nephrogenen D.i. zu unterscheiden. Hierzu wird am Ende des Durstversuchs synthetisches ADH (DDAVP) verabreicht. Nach 1-2 Stunden wird die Urin-Osmolarität gemessen. Zeigt diese eine Erhöhung von mehr als 50%, ist von einem CDI und bei weniger als 10% ist von einem nephrogenen D.i. auszugehen. Ein Anstieg zwischen 10 und 50% ist weniger eindeutig und wird bei partiellen zentralen und renalen Formen oder bei dipsogenem D.i. gefunden (Balancescu & Rutishauser, 2010). Man kann auch Copeptin und Aquaporin-2 benutzen um zwischen den beiden Formen zu differenzieren (Kanno, et al., 1995; Morgenthaler, Struck, Jochberger, & Dunser, 2008).

### **2.5.3 Messung von Vasopressin**

Unterschiedliche Studien suggerieren, dass die Kombination des Durstversuchs mit der direkten Vasopressin-Determinierung die Diagnose von mehr als 95% aller Fälle von einem D.i. bestimmen kann. Bereits frühe Studien konnten beweisen, dass die Diagnose mit dem

Durstversuch durch die Zugabe der Messung der Plasma-Vasopressin-Konzentration verbessert werden konnte (Zerbe & Robertson, 1981; Milles, Spruce, & Baylis, 1983). Allerdings haben die signifikanten präanalytischen und methodischen Limitierungen der Vasopressin Proben die große Verbreitung der Methode gestoppt. Das Hormon ist instabil, braucht sofortige Zentrifugation und muss bei -70 Grad Celsius gelagert werden. Trotz der Mängel ist das Verfahren bei einer unklaren Diagnose eines Durstversuchs eine Hilfe bei der Differenzierung zwischen einem zentralen und einem nephrogenen D.i. oder primärer Polydipsie (Baylis & Cheetham, 1998). Eine hypertone Salzlösung (3-5%) sichert eine maximale Stimulation der Vasopressin Sekretion. Garrahy, Moran und Thompson (2018) merken zusätzlich an, dass PatientInnen mit einer deutlichen Vasopressin Insuffizienz eventuell während des Tests eine Hypernaträmie bekommen können.

#### **2.5.4 Copeptin**

Sehr rezent resümierten Chifu und Fenske Anfang Dezember 2018, dass der indirekte Durstversuch in seiner diagnostischen Zuverlässigkeit limitiert ist. Aktuelle Studien, wie die von Rosen und Ingelfinger (2018) oder auch Fenske et al. (2018), zeigen, dass Plasma-Copeptin einen stabilen und osmotisch-sensitiven Surrogatmarker des technisch schwer zu messenden bioaktiven antidiuretischen Hormons AVP (Arginin Vasopressin Peptid) darstellt. In der internationalen Studie von Fenske et al. (2018) wurden insgesamt 144 PatientInnen per Durstversuch und Plasma Copeptin diagnostiziert. Der Durstversuch erzielte eine genaue Diagnose bei 108 von 141 PatientInnen (76,6%) und differenzierte bei 77 von 105 PatientInnen (73,3%) eine primäre Polydipsie. Das Verfahren mit Plasma Copeptin determinierte hingegen eine korrekte Diagnose bei 136 PatientInnen (96,5%) und auch beim Differenzieren von der primären Polydipsie konnte der Test besser abschneiden. Hier waren es 99 PatientInnen (95,2%). Die Autoren stellen ganz klar fest, dass die Zuverlässigkeit von Plasma-Copeptin unter osmotischer Stimulation mit einer 3%-NaCl-Infusion dem Durstversuch vorzuziehen ist. Demnach wird das Verfahren in Zukunft, nach der Prognose des Editorials im New England Journal of Medicine, zum neuen diagnostischen Referenzstandard avancieren.

#### **2.5.5 MRT-Untersuchung**

Der Diagnose folgt in fast allen Fällen eine MRT-Untersuchung, um eventuelle strukturelle Läsionen zu erkennen. Es ist allerdings wichtig zu erwähnen, dass Läsionen wie die



Histiozytose oder ein Germinom bei der ersten Untersuchung noch abwesend sein können und der Test deswegen innerhalb von 6 Monaten wiederholt werden sollte (Di Iorgi, Napoli, Allegri, Olivieri, Bertelli, & Gallizia, 2012). Besonderes Augenmerk liegt auf dem Hypophysenstiel und auf Veränderungen an der Hypophyse. Verbalis, Robinson und Moses (1985) definierten den Hypophysenstiel als normal, wenn er weniger als 3mm dick ist. Bei 3,0 bis 4,5mm gilt er als minimal verdickt, moderat verdickt bei 4,6 bis 6,5mm und schwerwiegend verdickt bei mehr als 6,5mm. Maghnie et al. (2000) untersuchten bei 79 PatientInnen (37 männlich und 42 weiblich) MRT Resultate über durchschnittlich 7,6 Jahre (von 1,6 bis 26,2). Die Altersgruppe variierte zwischen 0,1 und 24,8 Jahren. Der Hypophysenstiel war bei der ersten MRT Aufnahme bei 29 PatientInnen verdickt (37%). Allerdings waren die Resultate der folgenden Untersuchungen sehr unterschiedlich. Manche hatten erst in späteren MRT-Untersuchungen einen verdickten Stiel, andere zeigten keine Veränderung und bei anderen hat er sich sogar wieder zu einer normalen Form zurückentwickelt.

Daraus kann man schlussfolgern, dass ein verdickter Stiel immer als Anzeichen eines D.i. gilt, allerdings muss er es nicht sein, um einen Verdacht zu bestätigen.

Deutlicher wird es, wenn man sich den Hypophysenhinterlappen anschaut. Beim gesunden Individuum ist der Hypophysenhinterlappen in einem sagittalen Schnitt einer MRT Aufnahme als hyperintenses, bananenförmiges Signal sichtbar. Bei 74 der 79 PatientInnen (93%) war dies nicht der Fall. Bei den 5 PatientInnen, die noch in der Erstaufnahme dieses Phänomen nicht aufweisen konnten, verschwand das Signal allerdings ebenfalls in den Folgeuntersuchungen (Maghnie, Genovese, Bernasconi, Binda, & Arico, 1997). In einer rezenteren Studie von Iorgi et al. (2012) wurde dies bestätigt.

In der Studie von Maghnie et al. (2000) hatten 18 PatientInnen einen idiopathischen D.i. und einen verdickten Stiel, wovon bei 17 PatientInnen (94%) zusätzlich ein Hormondefizit des Hypophysenvorderlappens festgestellt werden konnte. Nur bei 2 von 19 PatientInnen (11%) eines idiopathischen D.i. ohne Verdickung des Stiels wurde das Gleiche beobachtet. Hormonelle Defizite des Hypophysenvorderlappens werden bei PatientInnen mit einem idiopathischen D.i. stark mit einem verkleinerten Hypophysenvorderlappen assoziiert (91%). Dies kann auch eine Entzündung oder einen autoimmunen Prozess als Ursache haben. Wird sie progressiv größer, sollte man unbedingt an die Möglichkeit eines Tumors des zentralen Nervensystems (Germinom) denken. In nahezu allen Quellen wird die MRT-Untersuchung bei Verdickung des Hypophysenstiels etwa alle 6 Monate empfohlen.

Garrahy, Moran und Thompson (2018) empfehlen zusätzlich, dass bei PatientInnen mit

einem idiopathischen D.i. nach koexistierenden autoimmunen Konditionen (z.B. Schilddrüsenerkrankung oder Typ 1 Diabetes) gesucht werden sollte.

## **2.6 Medizinische Standardbehandlung**

Die Behandlung eines D.i. beinhaltet einen freien Zugang zu Trinkwasser, das Ausgleichen des Hormondefizits und die Handhabung einer möglichen ursächlichen Erkrankung. Die medizinische medikamentöse Standardbehandlung vom CDI ist Desmopressin (Minirin®, Nocutil®). Für PatientInnen aus Luxemburg hängt es davon ab, ob sie ihre Medikamente aus Deutschland, Frankreich oder aus einem anderen Land bekommen, da nicht alle Formen in den jeweiligen Ländern verfügbar sind. In Frankreich gibt es in den Apotheken z.B. keine Tablette, sondern nur die intravenösen Injektionen, die Minirinmelt® Lutschtablette und die nasalen Sprays (Chanson, 2011). In Japan wurden die Pillen nicht genehmigt, weswegen bis zur Anerkennung der sogenannten Melt-Tablette im Jahr 2012 die intranasalen Formen verwendet wurden (Murakami, et al., 2014). Der Patient aus dieser Studie nimmt Desmopressin in Form von Tabletten, da die Melt-Tabletten für ihn nicht verfügbar sind. Die intravenösen Lösungen sind in der Regel für PatientInnen, die im Koma liegen oder sich in einem post-operativen Zustand befinden. Allerdings dokumentierten Blanco et al. (2006), dass diese Form auch bei Babys und kleinen Kindern die Behandlung vereinfachen kann. In diesen Fällen ist es besonders schwierig die korrekte Dosis einzustellen, da sich die Eltern schwer in das Kind hineinversetzen können und trotzdem den Wasserhaushalt und die Medikation steuern sollen.

Die Abkürzung dDAVP kommt von der chemischen Ableitung 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin. Vasopressin hat eine Lebenszeit im Plasma von nur 5-10 Minuten. Desmopressin ist ein synthetisches Analog, das auf zwei Weisen vom Vasopressin modifiziert wurde, um am V2-Rezeptor an den Verbindungstubuli und Sammelrohren der Nieren anzusetzen. Es besteht aus 9 Aminosäuren, mit einem deaminierten N-terminalen Cystein um die Lebenszeit zu verlängern (Sawyer, Acosta, & Manning, Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action, 1974) und einem D-Arginin statt L-Arginin, was eine geringere Wirkung auf die Blutgefäße hat (Sawyer, Acosta, Balaspiri, Judd, & Manning, 1974).

PatientInnen sollten einen normalen Durstmechanismus haben und nicht wegen einer anderen Erkrankung oder eines Klinikaufenthalts Flüssigkeit erhalten. In solchen Fällen werden intravenöse Infusionen bevorzugt, um den Natriumgehalt im Plasma und die Hydratation besser kontrollieren zu können. Im Normalfall ist es allerdings die jeweils an

PatientInnen individuell genau angepasste Dosis an Desmopressin, die entweder nasal, per Kapsel oder Lutschtablette gegeben wird. Die nötige Dosis ist abhängig vom Schweregrad des Vasopressin-Mangels. Murakami et al. (2014) unterstreichen, dass die Behandlung mit der Melt-Tablette stets mit der minimalen Dosis einmal täglich begonnen werden sollte. Je weniger Dosis die PatientInnen in ihrer Studie erhalten haben, desto geringer war das Risiko einer Hyponaträmie. Die Gefahr einer Überdosierung besteht vor allem bei PatientInnen, die keine genauen Angaben zur Dosierung erhalten haben und die Medikation nach Bedarf zu sich nehmen. Zusätzlich suggerieren Murakami et al. (2014), dass die kleinere Dosis nicht inadäquat war, um genug antidiuretischen Effekt zu gewährleisten. Eine Einschränkung ist, dass es die Melt-Tablette nicht in 0,03mg gibt und PatientInnen, die weniger als 0,06mg brauchen, diese einfach so präzise wie möglich halbieren sollen. Auch andere Studien bevorzugen die Melt-Tablette oder die Kapsel gegenüber dem nasalen Spray wegen ihrer variablen Absorption (10-20% in der Mukosa) (Oiso, Robertson, Nørgaard, & Vinter Juul, 2013). Vor allem bei Entzündungen der Nasenschleimhaut kann die Effektivität eines Sprays reduziert sein. Des Weiteren wird in mehreren Studien hervorgehoben, dass die Anwendung leichter und die Bioaktivität von Tabletten höher ist (Weiss, Zinner, Klein, & Norgaard, 2012). Ein weiterer Nachteil des Sprays ist, dass er kalt gelagert werden muss, um seine Langzeitstabilität zu garantieren. Das macht es für PatientInnen, die viel unterwegs sind, noch schwerer. Murakami et al. (2014) weisen darauf hin, dass es wichtig ist, die genaue Dosis an nasalem Desmopressin zu kennen, bevor PatientInnen zu einer Melt-Tablette wechseln, um somit den korrekten antidiuretischen Effekt zu erhalten und zu verhindern, dass es zu Nebenwirkungen kommt.

Die Tablette gibt es mit 0,1mg, 0,2mg oder 0,4mg und sie gelangt 15-30 Minuten nach der Einnahme in das Blutplasma. Oiso et al. (2013) konnten des Weiteren feststellen, dass die Absorptionsrate um 40% sinkt, falls die Medikation beim Essen oder innerhalb von 90 Minuten einer Mahlzeit eingenommen wird. Der medizinische antidiuretische Effekt ist allerdings zumindest für die ersten 3 Stunden nach der Einnahme nicht beeinträchtigt. Auch hier variiert die Dosis, sie wird normalerweise bis zu dreimal täglich zwischen 0,1 und 0,2mg eingenommen und muss individuell angepasst werden. Seit 2005 ist die Lutschtablette von 0,06mg, 0,12mg und 0,24mg auf dem Markt. Nach der Studie von Oiso et al. (2013) verbessert sie die Bioverfügbarkeit des Desmopressins um 60% gegenüber der Kapsel. Garrahy, Moran und Thompson (2018) schreiben sogar, dass die Bioverfügbarkeit der parentalen Tablette 100x höher sei als die der oralen Lutschtablette. Sie weisen auch darauf hin, dass die PatientInnen außerdem vollständig aufgeklärt sein müssen und nicht

mehr trinken sollten als nötig, um ihren Durst zu stillen. Da die PatientInnen die Medikation in der Regel je nach Bedarf selber einnehmen können (bei Kindern sind die Eltern in der Pflicht), ist es wichtig zu wissen, dass bei zu kleinen Dosierungen die Gefahr der Dehydratation besteht und es bei Überdosierungen zu gefährlichen Wasserintoxikationen kommen kann.

2013 beschrieben Oiso et al. außerdem, dass das Risiko von Hyponaträmie während einer Langzeitbehandlung mit Desmopressin unklar ist, es aber sehr gering zu sein scheint (>5%). In einem Review von 147 Patienten mit einem CDI aus dem Jahr 2015 stellte sich heraus, dass bei 27% eine leichte (Natriumkonzentration von 131-134mmol/L) und bei 15% eine noch signifikantere Hyponaträmie (<130mmol/L) auftrat. Sie konnten feststellen, dass das Risiko einer Hyponaträmie bei PatientInnen mit einem schlimmeren Krankheitsverlauf höher ist; also bei den PatientInnen, die regelmäßig eine höhere Dosis an dDAVP einnehmen müssen (Behan, et al., 2015). Chanson und Salenave (2011) schreiben, dass die Medikamenteneinnahme gestoppt werden soll, sobald es zu Symptomen wie Kopfschmerzen oder Übelkeit kommt. Ohne Behandlung kann eine Wasservergiftung zu Verwirrung und Krämpfen aufgrund von zerebralen Ödemen führen. Die Mineralisierung des Knochens ist bei einer Hyponaträmie vermindert und es kommt zu einer erhöhten Aktivität von Osteoklasten. Die Folge können Osteoporose und bei vermehrten Stürzen auch wiederholte Knochenbrüche sein (Ayus & Moritz, 2010; Kinsella, Moran, Sullivan, Molloy, & Eustace, 2010).

Um eine solche Elektrolytstörung der Natriumkonzentration zu verhindern, sollten PatientInnen nur trinken, wenn sie durstig sind und ein- oder zweimal wöchentlich eine Dosis dDAVP verzögern, um eine Aquaresis zu erlauben. Nach 2-3 Toilettengängen kann die Medikation dann eingenommen werden. Die sogenannte konstante „renal clearance of excess water“ wie Garrahy et al. (2018) es beschreiben kann außerdem erreicht werden, wenn PatientInnen jede einzelne Einnahme verzögern. Gänzlich an einem Tag auf die Medikation zu verzichten ist auch eine Möglichkeit, allerdings müssen PatientInnen sich bewusst sein, dass sie dann den ganzen Tag mit den Symptomen der Polyurie zu kämpfen haben.

Verbalis et al. (2013) unterstreichen ebenfalls, dass eine chronische Hyponaträmie mit einer schwankenden Gangart, Stürzen, Frakturen und erhöhter Mortalität im Zusammenhang steht. Die Erhaltung eines Natrium-Gleichgewichts und die Effekte einer Überdosierung sind also keinesfalls unbedeutend.

## 2.7 Osteopathische Behandlung eines zentralen Diabetes insipidus

A.T. Still hat alle Menschen mit egal welcher Krankheit behandelt, wenn auch nur um Linderung zu verschaffen, falls er sie nicht heilen konnte. Zu seiner Zeit war das genaue Krankheitsbild eines CDI noch nicht bekannt. Er lehrte seine StudentInnen keine Techniken, sondern vor allem, dass es wichtig ist, die Anatomie gründlich zu studieren und sich eben diese beim Behandeln immer bildlich vor Augen zu führen. In seinen Schriften geht es vor allem um den Diabetes mellitus, wenn er von einer Behandlung und Entlastung des neurologischen Systems über den Solarplexus schreibt (Still, 2005). Er gibt allerdings schon damals an, dass die auslösenden Gründe oft Krankheiten der Nervenzentren, Tumore und Verletzungen sind. Vor allem solche, die den vierten Ventrikel betreffen.

In einer Publikation des A.T.Still Research Institute schreibt Carl P. McConnell in seinem Buch *Clinical Osteopathy* von 1917 (S.284): „In true diabetes insipidus, when the pituitary is involved, treatment must be devoted to that gland.“

John Martin Littlejohn (1867-1947) beschrieb in seinem Buch *Osteopathische Diagnostik und Therapie* (Littlejohn, 2011), dass man die Zirkulation in allen Fällen von Diabetes stark stimulieren soll. Dies passt zu Stills Auffassung „the law of the artery is supreme“, demnach muss die freie Zirkulation gewährleistet sein, um Stauung zu verhindern. Krankheit entsteht, wenn die Ver- und Entsorgung eines Gewebes nicht mehr genügend stattfindet.

In dem großen Sutherland-Kompendium, das die Schriften von William Garner Sutherland zusammenfasst, beschreibt er die genaue Anatomie der Hypophyse und deren Umgebung, bevor er auf die allgemeine Behandlung eingeht (Sutherland, 2008). Dr. Sutherland, ein Schüler von Still, der in der kranialen Osteopathie als Pionier gilt, betont mehrmals die Wichtigkeit der freien mechanischen Aktion im kranialen Bereich. Er lehrte, dass die Mobilität der Hypophyse innerhalb der Sella turcica für ihre Funktion unbedingt notwendig ist. Er stellt auch die Wichtigkeit des Os Sphenoidale in den Vordergrund, weshalb in der C-Phase auch ein besonderes Augenmerk auf ihn gelegt wurde. Margaret Sorrel (2017, S.268) schrieb in ihrem Buch über Charlotte Weaver ebenfalls:

*„Wenn wir die Befestigungen der Dura mater im Bereich der Sella turcica verstehen, dann ermöglicht uns die Beobachtung ihrer Bewegungen, Einschränkungen der Bewegungsfähigkeit zwischen Dorsum sellae und Pars basilaris des Os Sphenoidale zu bewerten und zu behandeln.“*

Als osteopathischer Grundsatz gilt ebenfalls, den Körper immer als ein Ganzes, eine Einheit zu betrachten. In der Open-box-Behandlung der Phase B wird der Patient folglich an allen Strukturen behandelt, die einen Einfluss auf sein Wohlbefinden haben können.

## **2.8 Prognose**

PatientInnen sind in der Regel für den Rest ihres Lebens an die Medikamenteneinnahme gebunden. Die Dosis muss stets individuell angepasst sein, wobei die PatientInnen selbst frei entscheiden können, wie oft sie die Medikation einnehmen. Dies ist besonders schwierig bei Kleinkindern und Babys, da hier die Eltern diese Verantwortung tragen und es schwer ist, sich in das Kind hineinzusetzen. Die Behandlung mit Desmopressin gleicht den Hormondefizit aus. Bei sekundären Formen richtet sich die Therapie nach der zugrunde liegenden Krankheit (wie z.B. einem Tumor). Die größte Gefahr ist, wie bereits unter 2.6 beschrieben, die Überdosierung und die daraus folgende Hyponaträmie. PatientInnen sollten immer ausreichend über alle Risiken und Komplikationen aufgeklärt sein. Es ist wichtig, dass PatientInnen eine maximale Hilfe bei der Dosierung erhalten, auch und vor allem wenn sie die Art der Medikation wechseln. In den letzten Jahren wurden viele Untersuchungen über die Art der Medikation gemacht, welche effektiver ist und wie hoch die Dosis sein sollte. Diese Untersuchungen beinhalten jedoch alle nur eine Symptombekämpfung, denn Aussicht auf eine Heilung gab es bisher nicht. Tanja Vukićević et al. (2018) konnten an Mäusen und Ratten feststellen, dass das Pilzmedikament Fluconazol dabei hilft, Wasser aus dem Urin zu ziehen. Fluconazol übernimmt zumindest zu einem gewissen Grad die Aufgabe des Vasopressins. Bei dem Versuch an Mäusen konnte das Pilzmedikament 30% der normalen Wasserrückgewinnung wiederherstellen. Eine Studie an Menschen wurde bisher noch nicht durchgeführt.

## 3 Forschungsfrage und Hypothesen

### 3.1 Forschungsfrage

Kann mittels einer individualisierten osteopathischen Behandlung eines Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduzierung der Medikation herbeigeführt werden?

### 3.2 Hypothesen

#### 3.2.1 Nullhypothesen

Osteopathie **hat keinen** Einfluss auf die Lebensqualität bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus.

Osteopathie **hat keinen** Einfluss auf die Medikation bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus.

#### 3.2.2 Alternativhypothese

Osteopathie **hat einen** Einfluss auf die Lebensqualität bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus.

Osteopathie **hat einen** Einfluss auf die Medikation bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus.

## **4 Methodologie**

### **4.1 Forschungsdesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Einzelfallstudie im A-B-A-C-A Design. Die 5 Phasen dauerten jeweils 3 Wochen.

In den 3 A-Phasen erfolgte keine Behandlung, hier wurden lediglich die Fragebögen einmal wöchentlich ausgefüllt und die Dosis Desmopressin notiert.

In der B-Phase wurde der Patient nach dem Open-box-Prinzip einmal pro Woche behandelt. In der C-Phase wurden speziell ausgesuchte osteopathische Techniken aus dem kranialen Bereich jeweils nach dem gleichen Ablauf einmal wöchentlich angewendet. Genauere Beschreibungen sind in Kapitel 4.5.3. aufgeführt.

Da es sich bei dem idiopathischen CDI um eine der seltenen Krankheiten handelt, wäre es schwierig und langwierig, eine hinreichende Zahl von ProbandInnen zu rekrutieren, um eine aussagekräftige Gruppengröße zu erreichen. Der Patient teilte dem Autor mit, dass es in Luxemburg außer ihm nur noch eine weitere Person gibt, die das gleiche Krankheitsbild hat. Da er Kontakt mit dieser Person hat, hätte sie im Notfall kontaktiert werden können, falls er selbst aus irgendeinem Grund die Studie vorzeitig hätte beenden müssen oder wollen. Grünke (2012) bestätigt, dass kontrollierte Einzelfallanalysen oder Einzelfallstudien insbesondere dann eine gängige Methode der angewandten Humanwissenschaften sind, wenn die Rekrutierung von größeren Versuchsgruppen (beispielsweise bei seltenen Krankheiten) ein Problem darstellt. Hier lassen sich derartige Methoden nicht mehr wegdenken, weil umfassende Designs kaum realisierbar oder finanzierbar sind. Des Weiteren war die Studie mit weniger Aufwand durchzuführen und hatte keine störenden Auswirkungen auf den normalen Praxisalltag. Eine intensivere sowie individuelle Betreuung des Probanden war somit auch garantiert.

### **4.2 Stichprobenbeschreibung**

#### **4.2.1 Einschlusskriterien**

- Die Diagnose wurde nach einem Durstversuch, Bluttests und einem MRT von einem Arzt gestellt
- Kein vorhandener Tumor oder sonstige Erkrankungen, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können



- Der Patient nahm keine Medikamente, außer Desmopressin
- Zum Zeitpunkt der Studie machte der Patient keine andere Therapie
- Der Patient war körperlich und geistig in der Lage, alle erforderlichen Fragebögen auszufüllen

Alle Einschlusskriterien wurden durch eine genaue mündliche Fragestellung im Rahmen einer Anamnese erhoben.

#### **4.2.2 Ausschlusskriterien**

- Eine zugrunde liegende Erkrankung wie z.B. ein Tumor oder ein Trauma am Kopf, da dies Krankheitsbilder sind, die für eine osteopathische Behandlung kontraindiziert sind.
- Eine andere Therapie, außer der Osteopathie und der Medikation Desmopressin, was die Resultate der Studie verfälscht hätte.

Alle Ausschlusskriterien wurden durch eine genaue mündliche Fragestellung im Rahmen einer Anamnese erhoben.

#### **4.2.3 Stichprobengröße**

Da es sich um eine Einzelfallstudie handelt wurde nur ein Patient akquiriert.

### **4.3 Parameter und Art der Materialien**

#### **4.3.1 Primäre Zielparameter**

Der primäre Zielparameter war die Lebensqualität, die via des Fragebogens „Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire“ (NADIQ) ermittelt wurde, der bereits in einer Studie benutzt wurde, um die Lebensqualität von Patienten mit einem zentralen D.i. zu untersuchen (Nozaki, et al., 2016) und von den Autoren als valide empfunden wurde. Er beinhaltet 12 Fragen und fokussiert sich auf Polyurie, Polydipsie und die medikamentöse Behandlung. Die Ergebnisse wurden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests geprüft. Für die Auswertung werden die Punkte der Antworten addiert. Je höher der Endwert, desto höher ist die Lebensqualität einzuschätzen.

Neben diesem Fragebogen wurde der SF (short-form)-36 Health Survey Fragebogen (Version 1.0) benutzt (Bullinger & Kirchberger, 1995). Dieser besteht aus 36 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit

und zwei Summenscores. Die 8 Dimensionen sind wie folgt eingeordnet:

1. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen)
2. Physische Gesundheit (10 Fragen)
3. Eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion (4 Fragen)
4. Körperliche Schmerzen (2 Fragen)
5. Vitalität (4 (Fragen)
6. Mentale Gesundheit (5 Fragen)
7. Eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion (3 Fragen)
8. Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen)

Obwohl viele Fragen über Schmerz handeln und diese Fragen eigentlich auf den Patienten dieser Studie nicht zutreffen, musste der Fragebogen komplett ausgefüllt werden, da er sonst seine Validität verloren hätte. Dieser Fragebogen ist ein standardisiertes und weltweit anerkanntes Messinstrument. Die Nutzung des SF-36 erfordert keine Lizenzierung.

Als dritten Fragebogen hat der Patient noch den WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden ausgefüllt. Dieser umfasst 5 Fragen und gilt als Screeninginstrument zur schnellen Erkennung von depressiven Störungen. 1998 wurde er von dem damals längeren 10-Item-Screeningvorläufer gekürzt und hat sich seitdem hinsichtlich Validität und Praktikabilität gegenüber längeren Versionen bewährt (Bonsignore, Barkow, Jessen, & Heun, 2001; Heun, Burkart, Maier, & Bech, 1999).

#### **4.3.2 Sekundäre Zielparameter**

Neben den 3 Fragebögen sollte der Patient täglich die eingenommene Dosis Desmopressin notieren, damit festgestellt werden konnte, ob er während der Behandlungsphase oder danach weniger Medikation benötigt hat.

#### **4.4 Validität und Reliabilität**

Der „Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire“ (NADIQ) Fragebogen wurde bereits in einer Studie in Japan an Patienten geprüft und von den Autoren als valide empfunden (Nozaki, et al., 2016). Er beinhaltet 12 Fragen, die sich auf die Symptome eines CDI fokussieren. Es werden jeweils 4 Antwortmöglichkeiten vorgegeben, welche von 1-4 nummeriert sind. Addiert man diese Zahlen der 12 Fragen, bekommt man den finalen Wert. Je höher dieser Wert, desto höher ist die Lebensqualität des Patienten einzuschätzen. Die Reliabilität wurde mit dem Cronbach-alpha Koeffizienten geprüft. Zur Vereinfachung und

wegen der guten Englischkenntnisse des Patienten wurde der Test in der englischen Originalversion ausgefüllt. So wurde vermieden, dass Fehler bei der Übersetzung entstehen. Eine schriftliche Erlaubnis diesen Fragebogen zu benutzen wurde von dem Autor erteilt.

Der SF-36 Health Survey ist ein standardisierter und valider Fragebogen, der heutzutage weltweit in über 170 Sprachen übersetzt wurde. Seine Validität und Reliabilität bewies er in Publikationen für über 200 verschiedene Krankheitsbilder, wobei unter anderem Diabetes, Krebserkrankungen, chirurgische Fragestellungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse einen großen Anteil der Fälle ausmachen (Ware J.E., 1994 ; Ware J.E. G. B., 1998). Ein systematisches Review von Scoggins und Patrick (2009) hat gezeigt, dass der SF-36 das meist genutzte Patient Reported Outcome-Instrument (PRO) in klinischen Studien ist.

Der WHO-5 Fragebogen wurde unter anderem von Heun et al. (1999) und Bonsignore et al. (2001) als valide erachtet. Er beinhaltet 5 Fragen, die jeweils die gleichen 6 Antwortmöglichkeiten geben. Diese sind nummeriert von 0 (=zu keinem Zeitpunkt) bis 5 (=die ganze Zeit). Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden / Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden / höchste Lebensqualität bezeichnen. Wenn die Summe 13 Punkte oder weniger ergibt, kann dies ein Hinweis auf eine behandlungbedürftige Depression sein.

## **4.5 Studienablauf**

### **4.5.1 Die Patientengeschichte**

Der Patient ist 42 Jahre alt und aus eigenem Patientenstamm. Er wurde zuvor allerdings noch nie wegen seines CDI osteopathisch behandelt. Aufgrund der täglichen und nächtlichen Polyurie, Polydipsie, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit hat er im Oktober 2013 seinen Hausarzt aufgesucht. Die Diagnose bekam er dann im November 2013 im Alter von 36 Jahren. Er war in guter körperlicher Verfassung, Nichtraucher und beruflich Informatik-Professor an einem luxemburgischen Lyzeum. Seit der Erkrankung macht er immer noch regelmäßig Sport, hat allerdings 10kg zugenommen und trinkt gar keinen Alkohol mehr. Bis Januar 2013 war er noch beruflich selbstständig und hat aufgrund der hohen Belastung einen Jobwechsel angestrebt. Seitdem ging es ihm eigentlich mental und körperlich viel besser. Monate später, im Oktober, nach der Vermutung seiner Hausärztin Dr. Hoffelt, folgte die Bestätigung von der Endokrinologin Dr. Atlan. Diese machte einige Bluttests, einen MRT und schließlich einen Trinktest in der Klinik. Bei dem Durstversuch, den er immer noch in sehr schlechter Erinnerung hat, ist er nach 90 Minuten erschöpft

zusammengebrochen. Es konnten keine endokrinologischen Erkrankungen (z.B. an der Schilddrüse) gefunden werden. Das erste MRT vom November 2013 zeigte noch keine signifikante Anomalie. Im Juli 2015 konnte bei einer MRT Kontrolle eine Verbreiterung des Hypophysenstiels mit einem Diameter von 3,6mm gemessen werden. Außerdem fehlte das charakteristische hyperintense Signal der Post-Hypophyse. Ein Tumor konnte ausgeschlossen werden.

Eine Ursache für die Erkrankung konnte bei ihm nicht festgestellt werden. Da er in der Familie der Erste mit dieser Erkrankung ist, wurden auch keine genetischen Tests gemacht, die auf einen erblichen Ursprung hindeuten könnten. Er merkte bei der Anamnese an, dass ihm etwa 2 Wochen vor Beginn seiner Symptome mit einer Lokalanästhesie am rechten Plexus Brachialis Schrauben aus dem rechten Arm entnommen wurden. Diese Anmerkung führte dazu, dass während der B-Phase sich in der ersten Behandlung darauf konzentriert wurde den Bereich der oberen Thorax-Apertur zu lösen. Eine Verletzung oder gar eine Operation am Kopf hat er noch nie gehabt.

Seine Krankheit verläuft nun seit etwa 2 Jahren sehr stabil, da er mittlerweile sehr gut einschätzen kann, wann er seine Medikamente einnehmen muss. Dennoch beschreibt er es als eine große Belastung. Die ärztliche Aufklärung sei mangelhaft gewesen und er fühlte sich vor allem zu Beginn seiner Erkrankung mit vielen offenen Fragen alleingelassen. 2013 hatte er die Behandlung mit einem Spray begonnen. Da er die Dosierung damit nicht so gut einschätzen konnte, ist er auf Pillen umgestiegen (Desmopressin ®). In Luxemburg ist die Melt-Tablette leider nicht erhältlich. Auch mit den Pillen hatte er anfänglich Probleme, die richtige Dosis zu finden. Zu Beginn nahm er zweimal täglich 0,1g, aber das reichte nicht aus. Seit nun 3 Jahren nimmt er konstant jeweils 0,2g morgens/abends und nach Bedarf in Ausnahmefällen zusätzlich einmal 0,1mg. Hierfür muss er die Pille selbst teilen, da die kleinste Dosis nur als 0,2mg-Tablette erhältlich ist. Dieser geregelte Ablauf ermöglicht es, herauszufinden, ob eine osteopathische Behandlung diese Dosis eventuell verringern kann. Der Patient zeigte sich ebenfalls sehr motiviert an der Studie teilzunehmen. Trotz relativ zeitintensiver Ausführungen der Fragebögen, hat er sich freiwillig dazu bereit erklärt an der Studie teilzunehmen. Er hat die Hoffnung noch nicht aufgeben, eine Therapie zu finden, die ihm komplementär zu seinen Medikamenten das Leben erleichtern kann.

#### **4.5.2 Erhebungszeitpunkte und Intervalle**

Dem Patienten wurden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und Aufklärung über die Intervention die 3 Fragebögen NADIQ, WHO-5 und SF-36 ausgehändigt.

Vor dem Beginn der 1. Phase und bis zum Ende der 15-wöchigen Studie wurden alle Fragebögen ausgefüllt. Während der 5 jeweils 3-wöchigen Phasen wurden die Fragebögen jeweils einmal pro Woche immer am gleichen Wochentag ausgefüllt.

In jeder Phase der Studie sollte der Patient täglich genau aufschreiben, wie viel Milligramm Medikation er zu sich nahm.

#### **4.5.3 Behandlung / Intervention / Befragung und Behandlungszeitpunkte**

Die Behandlungen in der B- und C-Phase fanden einmal pro Woche statt, was am Ende insgesamt 6 Behandlungen ausmachte. Die B-Phase begann am Tag 22 mit der ersten Behandlung. Die Dauer der Behandlung betrug jeweils ungefähr 45 Minuten. Da es sich in der B-Phase um eine individualisierte osteopathische Behandlung handelte, konnte nicht im Voraus gesagt werden, welche Strukturen behandelt wurden bzw. welche Techniken angewandt wurden. Die Therapie hat damit begonnen, dass der Patient an seiner oberen Thoraxapertur behandelt wurde, da er nach seiner Operation am Handgelenk noch regelmäßig Ausstrahlungsschmerzen im rechten Arm hatte. Über intraossäre Fluktuationstechniken wurde die Region um den rechten Plexus brachialis, die mittlere Brustwirbelsäule und die gesamten Halsfaszien gelöst, um die Zirkulation und den venolymphatischen Abfluss aus dem Kopf zu verbessern.

In der zweiten Behandlung lag der Fokus mehr auf der Relation vom Atlas, des Os Occiput und der Basis crani posterior. Diese wurden auch mit direkten intraossären Techniken behandelt. In einem publizierten Artikel des Journal of the Osteopathic cranial association (1988) schrieb Rebecca C. Lippincott D.O. im Jahre 1949: *„We must understand and recognize the feel of balanced membranous tension, for only when the bones are guided to this point can the cerebrospinal fluid be most efficient in its action. When the membranes are on balanced tension, the articulation is free to move.“*

In der dritten und letzten Behandlung der B-Phase wurden die kranialen Suturen (coronalis und sagittalis) behandelt. Das Ziel war es insgesamt den intrakraniellen Druck zu verringern und die Spannung der intrakraniellen Membranen (transversal und longitudinal) auszugleichen. Zuletzt wurde noch die Kompression der Synchrondrosis Spheno-Basilaris (SSB) behandelt.

In der C-Phase wurden nur bereits vor dem Beginn ausgewählte kraniale Techniken im jeweils gleichen Verlauf durchgeführt. William G. Sutherland (2008) schreibt, dass man durch das Wiederherstellen der Mobilität des Os Sphenoidale die Aktivität der Hypophyse steuern kann. Für Sutherland hat eine Bewegungseinschränkung des Os Sphenoidale eine

Störung der normalen Sekretionsfunktion der Hypophyse zur Folge. Ein wichtiges Augenmerk lag folglich auf dem Os Sphenoidale. Die erste Technik diente also der Einstellung der physiologischen Bewegungen der Synchondrosis Spheno-Basilaris mit der Platybasiatechnik. Das Os Sphenoid ist hier ein wichtiger Knochen, der zusammen mit dem Os Ethmoid, dem Os Occiput, dem Os Vomer und dem Os Sakrum zur zentralen Linie gehört. Die Bewegungsachse des Os Sphenoids geht transversal durch den Korpus, anterior der Sella turcica. Diese anatomische Nähe zu der Sella turcica und das Gelenk mit dem Os Occiput ist für uns bedeutend, da die Hypophyse in der Sella turcica sitzt. Sie ist eine knöcherne Vertiefung des Os Sphenoids auf Höhe der Nase und gehört zu der Fossa crani media (mittleren Schädelgrube). Dies ist eine indirekte Technik, bei der man nach der Palpation des „cranial rhythmic impulse“ (CRI) die Strukturen in die Entstehungsrichtung der Dysfunktion begleitet. Man verstärkt also die abnormalen Verhältnisse im Gelenk bis es zu einem „point of balanced membranous tension“ (PBMT) kommt. In der B-Phase wurden hingegen nur direkte Techniken angewandt.

Eine antero-posteriore Annäherung über das Os Frontale und das Os Occiput führt zu einer Entspannung der Falx cerebri. Diese setzt am hinteren Rand der Crista galli des Os Ethmoid an, trennt beide Gehirnhälften und verläuft weiter nach hinten zum Os Occiput und geht transversal in das Tentorium cerebelli über.

Um die transversale Fluktuation zu stimulieren, wurde die „Pussy foot“ Technik ausgewählt. Mit dieser Annäherung lässt sich die Fluktuation dämpfen oder installieren. Dies passiert über einen Kontakt an der Squama occipitalis, der Pars mastoidea und der Sutura occipitomastoidea.

#### **4.5.4 Tester und kooperierende Institutionen**

Der Autor dieser Studie fungierte gleichzeitig als behandelnder Osteopath. Der Patient, der aus dem eigenen Patientenstamm kommt, hat die Fragebögen ohne meine Hilfe zu Hause ausgefüllt. Erklärungen zu den Fragebögen hat er vor dem Beginn der Studie erhalten. Die Auswertung der Ergebnisse hat ein neutraler Statistiker gemacht, Dr. Jean-Philippe Décieux. Er hat die Fragebögen vom Patienten erhalten, sobald dieser den letzten ausgefüllt hatte. Somit kam der Autor der Studie als Tester nach der Behandlung nicht mehr in Kontakt mit den Fragebögen. Das Studiendesign verlangte sonst keine Verblindung.

Es wurden keine kooperierenden Institutionen benötigt. Da der Patient seit Jahren konstant medikamentös eingestellt ist und nur alle 3 Jahre zu einer MRT Untersuchung muss, wurde darauf verzichtet, mit seinen Ärzten zusammen zu arbeiten.

## **4.6 Art der Literaturrecherche**

Die Internetrecherche erfolgte vor allem über Pubmed. Alternativ wurde auch in Sciencedirect, Orpha und Cochrane nach wissenschaftlichen Studien gesucht. Des Weiteren wurden die Seiten Osteopathicresearch und JAOA (The Journal of the American Osteopathic Association) benutzt.

Nach der anfänglichen Suche wurde viel nach der Schneeballmethode weitergearbeitet. Die Artikelsuche im Internet ging bis Dezember 2018. In den osteopathischen Internetdatenbanken war leider wenig bis gar keine Literatur zu dem Thema zu finden. Als Suchbegriffe dienten: central diabetes insipidus, neurohormonalis, polyuria, osteopathy, treatment, desmopressin/vasopressin, therapy, quality of life.

Zusätzlich wurden die Nationalbibliothek in Luxemburg und die private Osteopathie- und Anatomiebibliothek der privaten Praxis genutzt.

## **4.7 Datenaufbereitung und Analyse**

Für die Auswertung der Fragebögen war der Statistiker Dr. Jean-Philippe Décieux verantwortlich, um Fehler des Autors zu vermeiden. Somit wurde auch garantiert, dass die Ergebnisse nicht vom Autor verfälscht werden konnten.

### **4.7.1 Aufbereitung der Daten**

Kontrollierte Einzelfallstudien basieren auf der häufigen Messung der Ausprägung einer relevanten oder relevanter Variablen bei Einzelpersonen. Diese multiplen Beobachtungen erfolgten in diesem Fall vor, während und nach den Interventionen. Aus dem Verlauf der Daten über die verschiedenen Phasen hinweg werden letztendlich Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit einer der Maßnahmen gezogen (Grünke, 2012).

Für die statistische Betrachtung der Ergebnisse wurden einfache Grafiken mit Liniendiagrammen und ein sogenannter F-Test (Varianzanalyse) verwendet. Liniendiagramme sind die gängigste Methode, um die Wirksamkeit und Veränderungen zu analysieren (Busk & Marascuilo, 1992; Horner, Carr, Halle, McGee, Odom, & Wolery, 2005).

Die Ausprägungen der interessierenden abhängigen Variablen wurden über die 15 Wochen angeschaut und deskriptiv analysiert. Die Beurteilung dieser Entwicklungen ist jedoch in vielen Fällen nicht ganz objektiv. Der Grund hierfür ist, dass die Lebensqualität allgemein

nicht nur schwer zu messen, sondern eben auch von vielen anderen äußeren Faktoren neben der Behandlung abhängt. Brossart, Parker, Olson und Mahadevan (2006) zeigten in ihrer Studie, dass die Interrater-Reliabilitäten, also die Übereinstimmung zwischen den Bewertungen unterschiedlicher Personen, in der Regel zwischen 0,40 und 0,60 schwanken. Der Grund hierfür ist, dass es keine allgemein akzeptierten und gut objektivierbaren Bewertungskriterien für die Entwicklungen der spezifischen Variablen gibt.

Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieser Studie zusätzlich zu den Liniendiagrammen auf inferenzstatistische Analysen in Form von Varianzanalysen (in diesem Fall einem f-Test) zurückgegriffen, um die Größe des Behandlungserfolgs quantifizierbar zu machen. Das zentrale Problem dieser inferenzstatistischen Analysen stellt die serielle Abhängigkeit der Residuen dar, die „Fehler“, die bei einer Messung ungewollt mit erhoben werden, beispielsweise, dass die Entwicklung der jeweils im Fokus stehenden (abhängigen) Variable nicht nur von der Intervention beeinflusst wird, sondern auch systematisch von weiteren Faktoren abhängt, wie zum Beispiel Stress auf der Arbeit (Borckardt & Nash, 2002; Manolov, Arnau, Solanas, & Bono, 2010).

Trotzdem wird in der Literatur dazu geraten, zur Auswertung von Daten aus kontrollierten Einzelfallstudien t/f-Tests oder Varianzanalysen anzuwenden, bei denen die Werte einer einzigen Person aus den einzelnen definierten Phasen (Baseline, Intervention, Maintenance) miteinander verrechnet werden (Huitema, 1985).

Im Bereich der Methoden ist es mittlerweile gängiger Standard, als Grenzen für Signifikanz in der Regel ein alpha von  $\geq 5\%$  als Grenze für die Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zu wählen. Jedoch wird insbesondere bei geringen Fallzahlen empfohlen, diese auf 10% anzuheben, weil eine geringe statistische Power in den Tests zu erwarten ist (vgl. z.B. Kim 2015). Da Einzelfallstudien per Definition über eine geringe Fallzahl verfügen, wird diese Heuristik auch im Rahmen dieser Studie angewandt und auch Unterschiede auf einem alpha Level von 10% werden als (schwach) signifikant ausgewiesen.

Der Autor verwendet zusätzlich die Korrelationswerte der beiden Zielparameter (Fragebögen und Dokumentation der Medikation) um dazustellen, wann es signifikante Zusammenhänge zwischen den Fragen und der Medikationsmenge gab.



#### **4.7.2 Auswertung der Daten**

Bei dem WHO-5 wurden in den 5 Fragen jeweils 5 mögliche Punkte verteilt. So berechnet sich die Summe des Fragebogens zwischen 0 (= schlechtester Zustand) und 25 (= bester Zustand) Punkten.

Genau gleich wurde die Auswertung des NADIQ gemacht, auch hier wurden die Zahlen addiert und am Ende steht ein möglichst hoher Wert bezeichnend für eine gute Lebensqualität. Hier geht die Berechnung von 0 Punkten auf maximal 48 Punkte nach den insgesamt 12 Fragen.

Die Berechnung der Summe des SF-36 erfolgte nach den Bewertungsregeln für die RAND 36-Item Health Survey (Version1.0). Das Scoring ist ein zweistufiger Prozess bei dem zuerst vorcodierte numerische Werte nach dem in einer vorgegebenen Tabelle angegebenen Bewertungsschlüssel umcodiert wurden. Zu beachten ist, dass alle Punkte so bewertet wurden, dass ein hoher Wert einen besseren Gesundheitszustand definiert. Zusätzlich wurde jeder Gegenstand in einem Bereich von 0-100 bewertet, sodass die niedrigste und höchste Punktzahl 0 und 100 sind.

Auch deshalb wurde zusätzlich zu den 3 Fragebögen auch die genaue Medikamentendosis des Patienten genutzt, um diese Resultate mit jenen der Fragebögen abzugleichen.

Alle Daten wurden per Liniendiagramme und Varianzanalyse bildlich dargestellt.

#### **4.8 Ethische Überlegungen inklusive Risikoeinschätzungen**

Der Patient ist seit Jahren stabil und nimmt seine Medikamente konstant zweimal täglich zu sich. Er muss nicht regelmäßig zum seinem behandelnden Arzt, jedoch wird alle 3 Jahre routinemäßig ein MRT gemacht. Er hat keine körperlichen Schmerzen und hat sich freiwillig dazu bereit erklärt an meiner Studie teilzunehmen, da er die Hoffnung nicht aufgeben will eine Therapie zu finden, die seine Lebensqualität verbessern kann. Während der gesamten Dauer der Studie konnte er mich jederzeit telefonisch erreichen, wenn er Beschwerden nach einer Behandlung gehabt hätte. Die Behandlungen waren allerdings nicht invasiv und konnten zu keinen gesundheitlichen Schäden für den Patienten führen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Darstellung der Ergebnisse des NADIQ

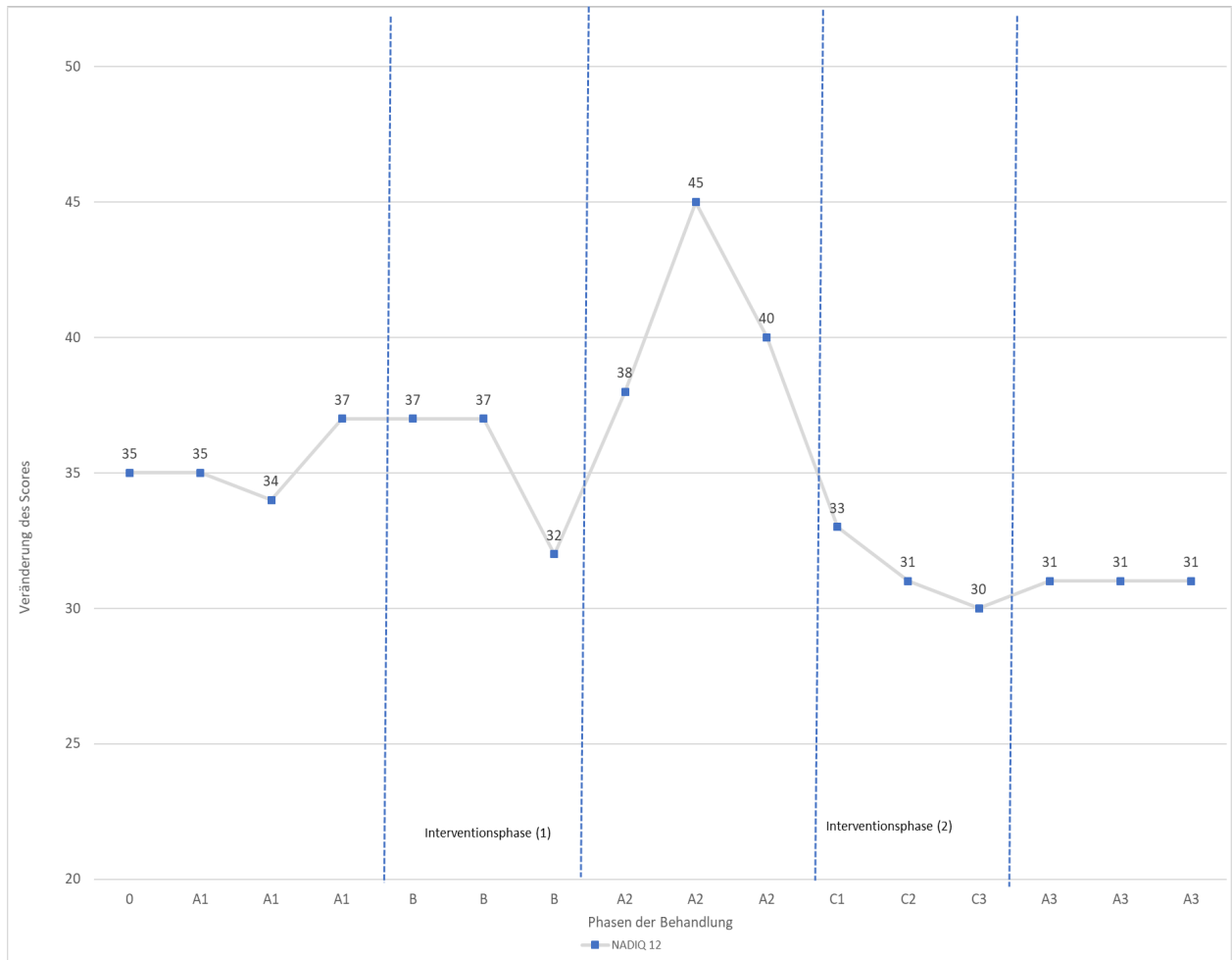


Abbildung 1 - Entwicklung der NADIQ-Werte

Die Skala des NADIQ-Fragebogens reicht von 0 Punkten (hierbei handelt es sich um den schlechtesten Zustand) bis hin zu 48 Punkten (dies spiegelt wiederum den besten Zustand wieder). Die Werte sind hier beim Studienteilnehmer insgesamt sehr schwankend. Hier müssen die Evolutionen der einzelnen Fragen genauer betrachtet werden, um die Gesamtentwicklung des Fragebogens besser verstehen zu können. Allerdings gibt die Abbildung 1 insgesamt einen Überblick, bei dem sich erkennen lässt, dass die Werte nach der Behandlung aus Phase B deutlich um 38%, von zirka 32 auf 45 Punkte, gestiegen sind. Einzelne haben sich vor allem die Werte bei den Fragen Q1, Q2, Q4, Q8 und Q11 in dieser Phase auf jeweils 4 Punkte verbessert.

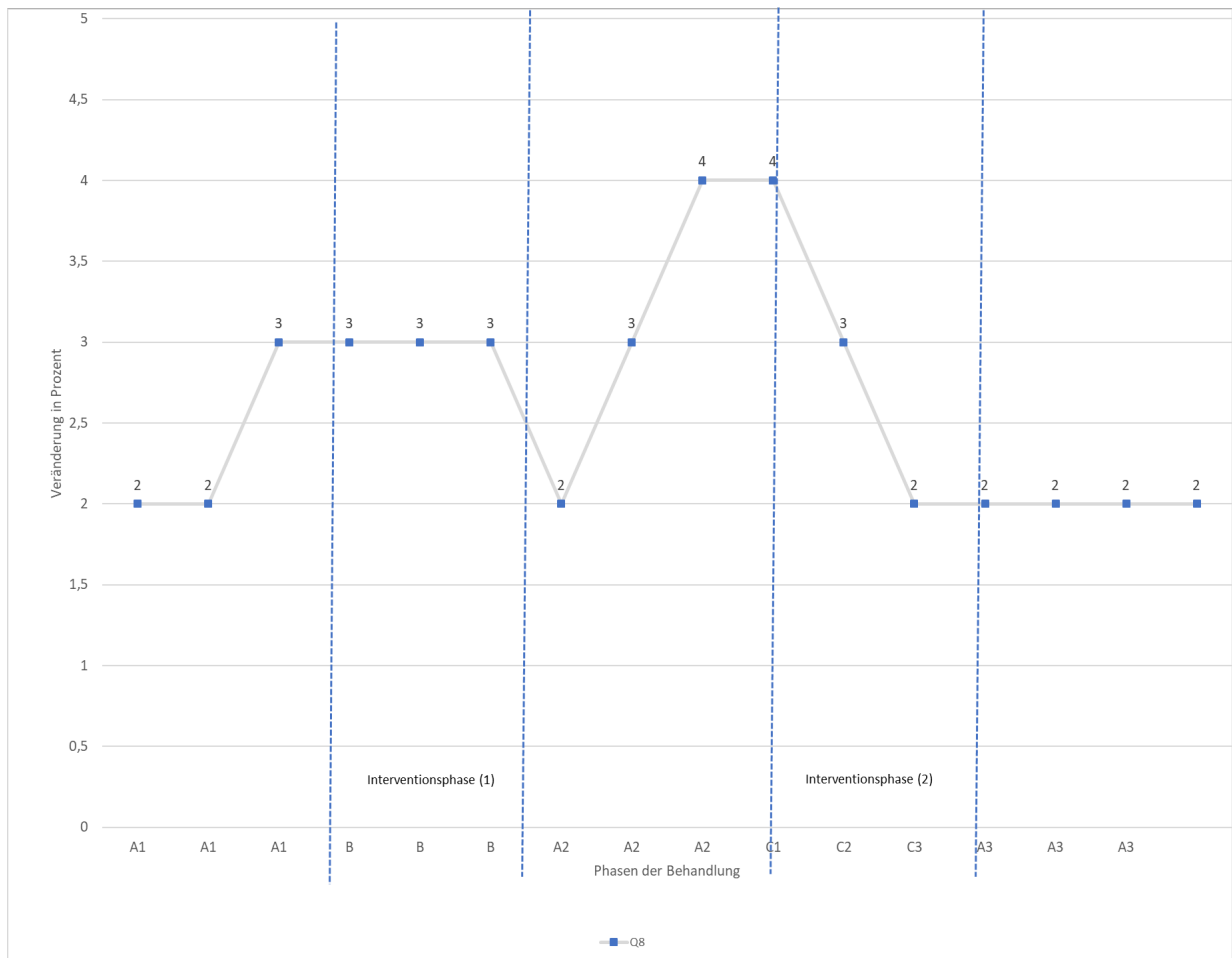


Abbildung 2 - Frage 8 aus dem NADIQ

Zu Beginn der Studie kam der Studienteilnehmer auf eine Punktzahl von 35. Diese veränderte sich kaum bis zur zweiten Woche der Phase B, in welcher sie 15%, von 37 auf 32 Punkte, fiel. Nach der letzten Behandlung konnte sich der Wert dann allerdings gleich auf 38, und eine Woche später auf den Höchststand von 45 Punkten verbessern. Lange konnte sich dieser Wert nicht halten. Zu Beginn der zweiten Behandlungsphase C hat er sich wieder auf den Bereich vor der ersten Behandlungsphase normalisiert. Bis zum Ende der Studie wurde er dann sogar noch etwas tiefer (31).

## 5.2 Darstellung der Ergebnisse des WHO-5

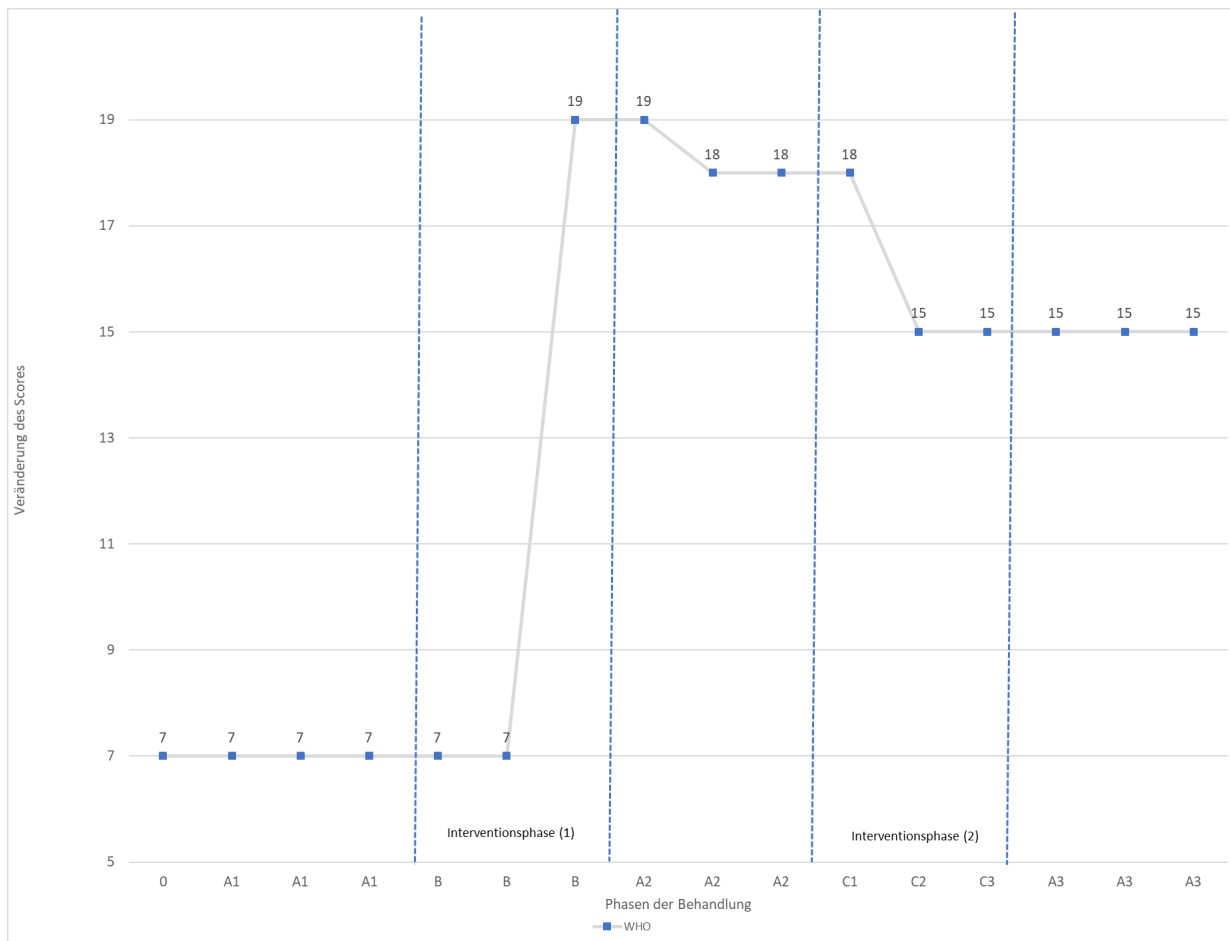


Abbildung 3 - Entwicklung der Lebensqualität nach dem WHO-5 Fragebogen

Die Skala des WHO-5 Fragebogens reicht von 0 Punkten (schlechtester Wert) bis hin zu 25 Punkten, welche ihrerseits den besten Zustand beschreiben. Ab Werten von >13 gilt die Lebensqualität als momentan nicht beeinträchtigt und dem Patienten wird ein gutes Wohlbefinden zugeschrieben. Ein Wert, der kleiner als 13 ist, soll auf eine mögliche Depression hinweisen (Köllner & Schauenberg, 2012; Brähler, Zenger, & Kemper, 2015).

Die Werte des Patienten lagen in den ersten Wochen bis zur letzten Behandlung der B-Phase bei nur 7 Punkten. Nach der Behandlung steigerte sich der Wert um 171% auf 19 Punkte, eine deutliche Verbesserung des Zustandes in den Bereich eines guten Wohlbefindens und ein nahezu perfektes Ergebnis dieses Fragebogens ( $p < 0,01$ ). Die Werte fielen in den folgenden Wochen bis zum Beginn der Phase C um nur einen Punkt auf 18 ab. Während der Phase C fielen sie dann weiter auf 15 Punkte. Ab diesem Moment waren die Resultate bis zum Ende der Studie stabil und somit immer noch mehr als doppelt so hoch (ein plus von 114%) wie zu Beginn der Studie.

### 5.3 Darstellung der Ergebnisse des SF-36

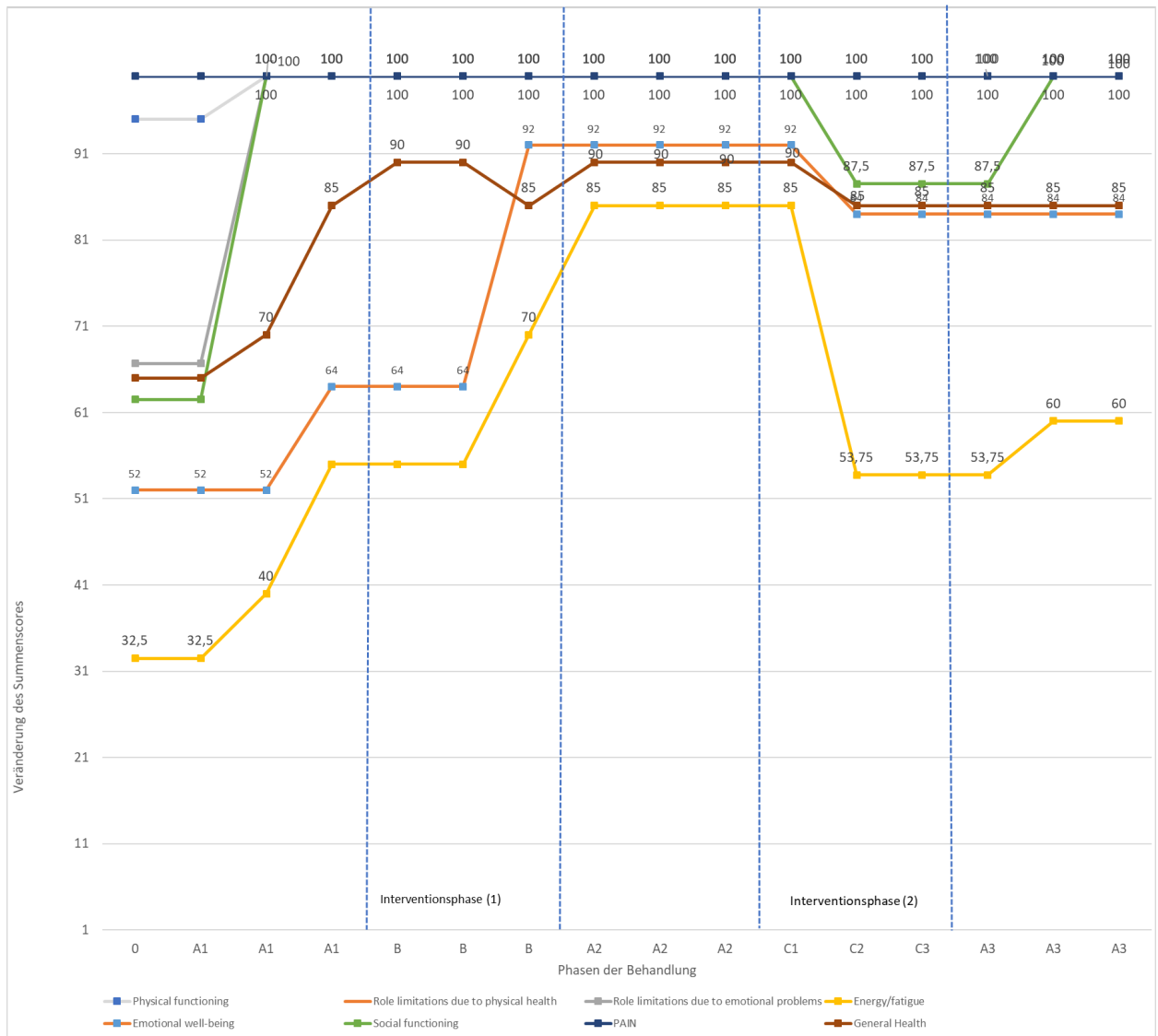
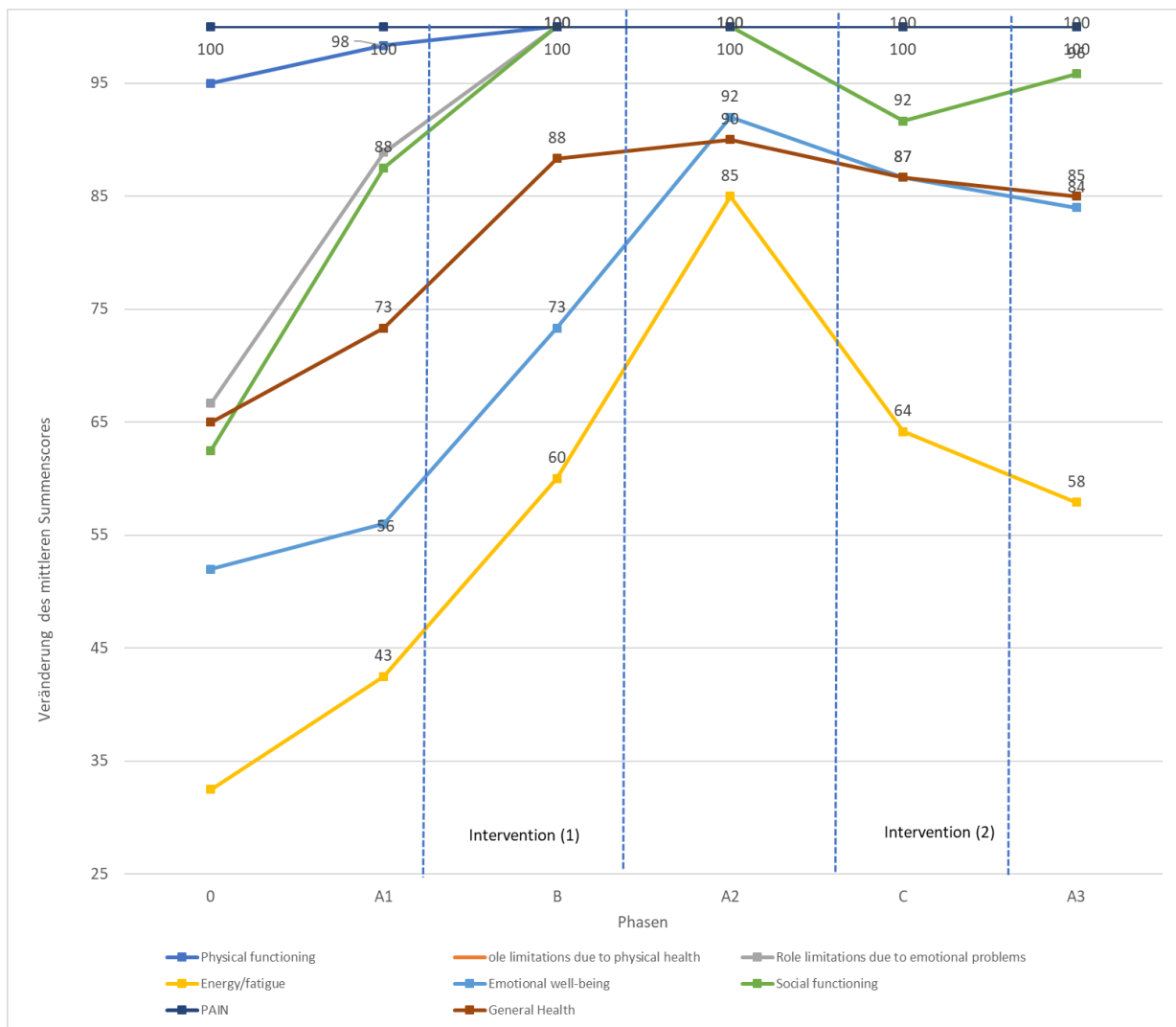


Abbildung 4 - Werte für die Entwicklung der Lebensqualität nach dem SF-36



**Abbildung 5 - Phasenmittelwerte der Entwicklung der Lebensqualität nach dem SF-36**

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Entwicklung der insgesamt 8 Dimensionen des SF-36 Fragebogens über die einzelnen Phasen hinweg. Beide zeigen im Endeffekt das gleiche Ergebnis in Bezug auf die Lebensqualität des Patienten, in Abbildung 5 werden lediglich die Mittelwerte der einzelnen Phasen dargestellt. Die Skala geht in beiden Abbildungen von 0 Punkten (= schlechtester Zustand) bis 100 Punkte (= bester Zustand).

Die Dimension pain (körperliche Schmerzen), die mit insgesamt 2 Fragen abgehandelt wurde, ist über die gesamte Dauer der Studie auf konstant hohem Niveau von den maximal 100 Punkten.

Gleiches gilt für die Dimension physical functioning (physische Gesundheit), die auch über die gesamten 15 Wochen auf nahezu konstant hohem Niveau bleibt. Hier handelt es sich um 10 Fragen der Beweglichkeit. Nur in Phase A1 war die Punktzahl noch nicht auf dem maximalen Niveau von 100 Punkten, auch wenn sie mit 95 Punkten bereits zu Beginn sehr hoch war.

Bei der Dimension *role limitations due to physical health* (eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion), die aus 4 Fragen besteht, konnte keine Veränderung über die gesamte Dauer der Studie festgestellt werden. Die Punktzahl lag hier immer bei den maximal 100 Punkten.

Die Dimension *role limitations due to emotional problems* (eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion), eine weitere Dimension mit 3 Fragen, scheint auch recht unabhängig von der Behandlung zu sein. Auch wenn die Punktzahl zu Beginn der Studie nur auf einem Niveau von zirka 67 Punkten war, stieg die Punktzahl noch während der Phase A1 auf 100 Punkte und blieb bis zum Ende konstant auf diesem Wert.

Bei den Dimensionen *emotional well-being* (mentale Gesundheit) und *energy/ fatigue* (Vitalität) kann hingegen vor allem in der ersten Behandlungsphase ein deutlicher Anstieg erkannt werden. Sie werden auf Basis von jeweils 5 und 4 Fragen ausgewertet. Die mentale Gesundheit begann mit einer Punktzahl von 52 und steigerte sich in der dritten Woche der Phase A1 auf 64 Punkte. Erst nach der letzten Behandlung in der Phase B stieg dieser Wert weiter auf 92 Punkte ( $p < 0,05$ ). Der Wert blieb über die ganze Phase A2 konstant hoch und sank zu Beginn der Phase C nur minimal auf 84 Punkte bis zum Ende der Studie.

Die Dimension *energy/ fatigue* war zu Beginn der Studie auf dem niedrigsten Stand von nur 32,5 Punkten. Sie steigerte sich allerdings bereits in Phase A1 in der zweiten Woche auf 40 Punkte und nochmal auf insgesamt 55 Punkte vor Beginn der Phase B (insgesamt also bereits eine Verbesserung von 60%). Erst ab der dritten und letzten Behandlung in Phase B änderte sich der Punktwert und verbesserte sich in den folgenden 2 Wochen weiter auf 85 Punkte ( $p < 0,05$ ), was eine Steigerung von 162% im Vergleich zum Ausgangswert bedeutet. Dieser Wert blieb konstant hoch bis zum Beginn der Phase C, in der die Punktzahl um 97% stark sank, auf nur noch zirka 54 Punkte. Nach der letzten Behandlung stieg der Wert bis zum Ende der Studie noch einmal auf 60 Punkte, was insgesamt fast doppelt so hoch (85%) ist wie zu Beginn.

Die Dimension *general health* (allgemeine Gesundheitswahrnehmung) besteht aus 5 Fragen. Sie hatte sich schon vor der ersten Behandlung in Phase A1 stetig von 65 auf 85 Punkte verbessert und blieb dann bis zum Ende der Studie auch relativ konstant auf diesem hohen Niveau. Ab der letzten Woche gab es in Phase A1 bis zum Ende der Phase A3 nur noch leichte Schwankungen zwischen 85 und 90 Punkten.

Die letzte Dimension, jene des *social functioning* (soziale Funktionsfähigkeit), bestehend aus 2 Fragen, war zu Beginn der Phase A1 noch bei 62,5 Punkten. Nach der ersten Woche verbesserte sie sich jedoch bereits um 60% auf 100 Punkte und blieb bis zum Beginn der

Phase C auf diesem Wert. Hier sank der Wert für etwa 3 Wochen um 20% auf 87,5 Punkte. In der ersten Woche der Phase A3 steigerte sich der Wert allerdings bis zum Ende der Studie wieder auf 100 Punkte.

Nach den Behandlungen in der Phase B haben sich alle Dimensionen verbessert, wenn sie nicht schon davor auf dem höchsten Niveau waren. Diese haben sich allerdings auch nicht durch die Behandlung verschlechtert. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Interventionen vor allem in den Dimensionen eine Verbesserung herbeigeführt haben, in denen sich der Patient vorher nicht gut gefühlt hat. Bei den Dimensionen, bei denen er von Anfang an eine volle Punktzahl hatte, haben die Interventionen auch nicht zu einer Verschlechterung geführt. Am eindeutigsten sind die positiven Veränderungen bei den Dimensionen emotional well-being und energy /fatigue. Auch auf die Bereiche role limitations due to physical health und general health scheint die Behandlung einen positiven Effekt gehabt zu haben, wenn auch weniger eindeutig.

#### 5.4 Darstellung der Ergebnisse der Dokumentation von der Medikation

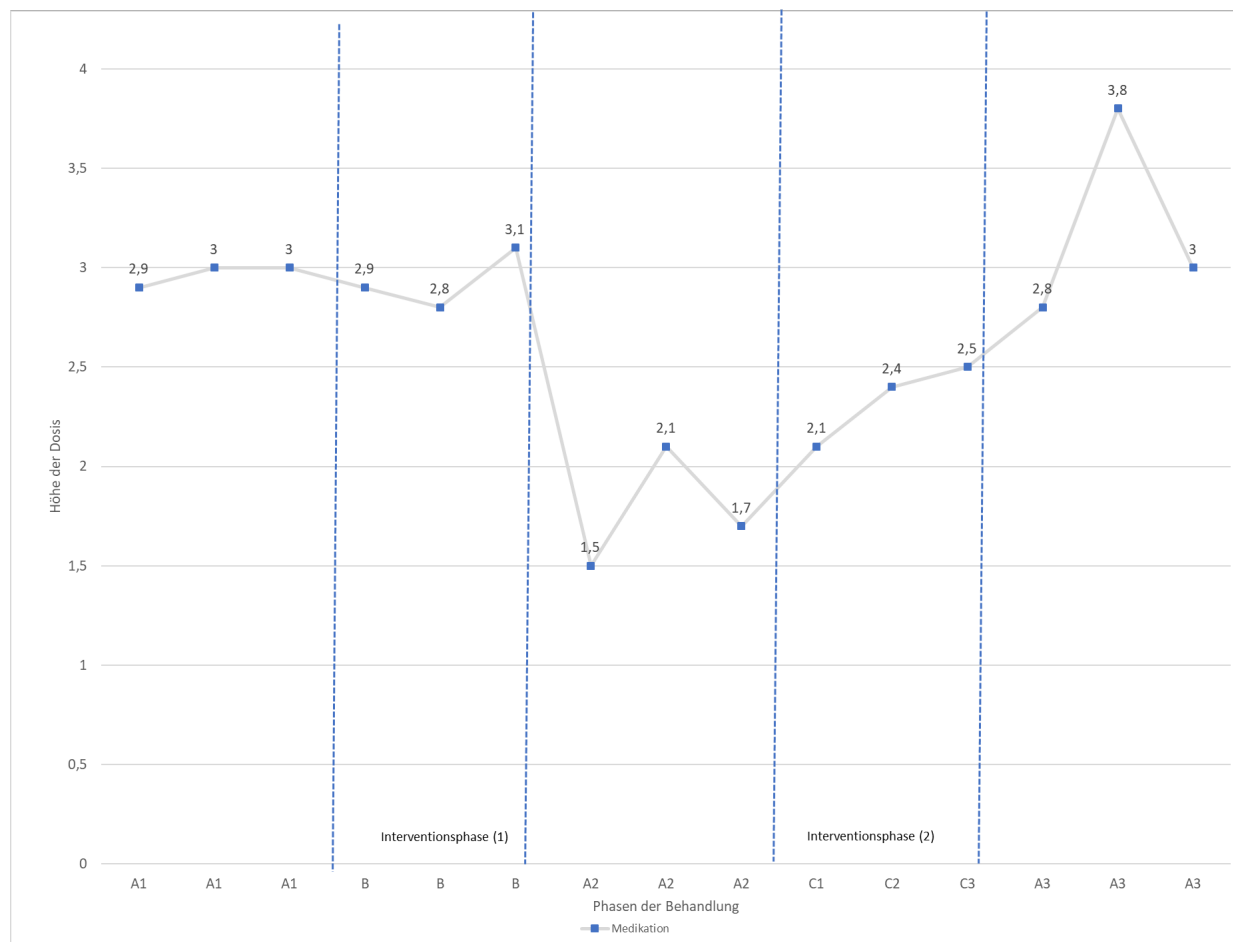


Abbildung 6 – Entwicklung der Medikation



Der Patient ist seit etwa 3 Jahren mit Desmopressin Tabletten eingestellt. In der Anamnese beschrieb er seine Dosis als seit 3 Jahren konstant (zweimal täglich 0,2mg). Er gab außerdem an, dass er an manchen Tagen noch zusätzlich eine halbe Tablette von 0,1mg zu sich nehmen muss. Dieses Schema lässt sich auch aus der Dokumentation aus Phase A1 herauslesen. In der Graphik wurde jeweils die zusammengerechnete Gesamtdosis einer ganzen Woche dargestellt. Auch nach den ersten 2 Behandlungen in Phase B war dieser Wert noch unverändert. In der Phase A1 und in den ersten beiden Wochen der Phase B lag die Wochenmenge immer um zirka 3mg, was täglich etwa 0,4mg sind. Während der Phase B stieg die wöchentliche Dosis einmal um 10% von 2,8mg auf 3,1mg an. Hier kam es sogar vor, dass er an einem Tag 0,6mg und an den 2 folgenden Tagen jeweils insgesamt 0,5mg Desmopressin nehmen musste. Die gesamte Woche 7 nahm er nur die Hälfte, d.h. 2x täglich 0,1mg, zu sich, also insgesamt 1,5mg über die ganze Woche ( $p < 0,1$ ). Das waren 55% weniger als in der Woche zuvor und 48% weniger als zu Beginn der Studie. In Woche 8 steigerte er die Dosis wieder auf 0,3mg täglich (insg. 2,1mg), immer noch 28% weniger als zu Beginn. In Woche 9 hat er ebenfalls an 4 Tagen jeweils nur 0,2mg am Tag gebraucht und dreimal 0,3mg (insg. 1,7mg), also 41% weniger als in Woche 1. In der gesamten Woche 10, dem Beginn der Phase C, konnte er die Dosis noch bei 0,3mg (insg. 2,1mg) halten, musste allerdings an einigen Tagen der Woche 11 und 12 trotz Behandlungen wieder auf 0,4mg zurückgreifen. Die zweite Behandlungsphase konnte die Dosis also nicht verringern, ließ sie insgesamt allerdings etwas langsamer ansteigen. Ab Tag 4 der Woche 12 bis zum Ende der Studie nach Woche 15 hat sich seine Dosis wieder auf 0,4mg täglich gesteigert, also auf den Wert, den er schon vor der Studie konstant hatte.

## 5.5 Darstellung der Varianzanalyse (f-Test)

**Tabelle 2 - Varianzanalyse des SF-36, WHO-5, NADIQ und der Medikation**

	Phasen	Mittelwert	Standard- Abweichung	Standard- Fehler	Signifikante Unterschiede zw. den Phasen
Pain	A1	100,00	0,00	0,00	
	B	100,00	0,00	0,00	
	A2	100,00	0,00	0,00	
	C	100,00	0,00	0,00	
	A3	100,00	0,00	0,00	
	Gesamt	100,00	0,00	0,00	
General Health	A1	73,33	10,41	6,01	
	B	88,33	2,89	1,67	
	A2	90,00	0,00	0,00	

	C	86,67	2,89	1,67	
	A3	85,00	0,00	0,00	
	Gesamt	84,67	7,43	1,92	
Role limitations due to physical health	A1	100,00	0,00	0,00	
	B	100,00	0,00	0,00	
	A2	100,00	0,00	0,00	
	C	100,00	0,00	0,00	
	A3	100,00	0,00	0,00	
	Gesamt	100,00	0,00	0,00	
Physical functioning	A1	98,33	2,89	0,33	
	B	100,00	0,00	0,00	
	A2	100,00	0,00	0,00	
	C	100,00	0,00	0,00	
	A3	100,00	0,00	0,00	
	Gesamt	99,67	1,29	0,33	
Role limitations due to emotional problems	A1	88,89	19,25	11,11	
	B	100,00	0,00	0,00	
	A2	100,00	0,00	0,00	
	C	100,00	0,00	0,00	
	A3	100,00	0,00	0,00	
	Gesamt	97,78	8,61	2,22	
Energy/ fatigue	A1	42,50	11,46	6,61	A2*
	B	60,00	8,66	5,00	
	A2	85,00	0,00	0,00	A1*, A3**
	C	64,17	18,04	10,42	
	A3	57,92	3,61	2,08	A2**
	Gesamt	61,92	16,68	4,31	
Emotional well-being	A1	56,00	6,93	4,00	A2**, C*, A3*
	B	73,33	16,16	9,33	
	A2	92,00	0,00	0,00	A1**
	C	86,67	4,62	2,67	A1*
	A3	84,00	0,00	0,00	A1*
	Gesamt	78,40	14,87	3,84	
Social functioning	A1	87,50	21,65	12,50	
	B	100,00	0,00	0,00	
	A2	100,00	0,00	0,00	
	C	91,67	7,22	4,17	
	A3	95,83	7,22	4,17	
	Gesamt	95,00	10,35	2,67	
WHO-5	A1	7,00	0,00	0,00	A2***; C**
	B	11,00	6,93	4,00	
	A2	18,33	0,58	0,33	A1***; A3**
	C	16,00	1,73	1,00	A1**
	A3	15,00	0,00	0,00	A2**
	Gesamt	13,47	4,96	1,28	
NADIQ	A1	35,33	1,53	0,88	
	B	35,33	2,89	1,67	
	A2	41,00	3,61	2,08	
	C	31,33	1,53	0,88	

	A3	31,00	0,00	0,00	
	Gesamt	34,80	4,21	1,09	
Medikation	A1	2,97	0,06	0,03	A2*
	B	2,93	0,15	0,09	A2*
	A2	1,77	0,31	0,18	A1*; B*
	C	2,33	0,21	0,12	
	A3	3,20	0,53	0,31	
	Gesamt	2,64	0,60	0,15	

Signifikanzlegende: \*= $p < 0,1$ ; \*\*= $p < 0,05$ ; \*\*\*= $p < 0,01$

Bei der Betrachtung der inferenzstatistischen Analyse wird deutlich, dass trotz der geringen Fallzahl einige signifikante Effekte der Behandlung gemessen werden konnten. Diese ließen sich für den SF-36 bei den Variablen energy/ fatigue, social functioning, emotional well-being und general health nachweisen.

Die Tabelle 2 zeigt, dass sich die Werte von energy/ fatigue und emotional well-being nach der Behandlung in der Phase B signifikant verbessern, dies ist auch im Vergleich zur Phase A3 der Fall.

Wie schon bei den Liniendiagrammen erkennbar, zeigt sich auch in der Varianzanalyse, dass sich bei den Dimensionen pain, role limitations due to physical health, physical functioning und role limitations due to emotional problems keine Veränderungen messen lassen, da sich die Werte nahezu konstant auf dem Maximum befinden.

Bei dem NADIQ können in der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Beim WHO-5 Fragebogen sind die Resultate aus den Phasen nach der Behandlung in Phase B allesamt signifikant verbessert zu der Phase A1. Zusätzlich ist Phase A2 signifikant besser als Phase A3.

Auch was die Dosis an Desmopressin angeht, wird eine deutliche Signifikanz zwischen der Phase A1, B und A2 festgestellt. Hier wurde über einige Wochen nur noch die Hälfte der Dosis gebraucht.

## 5.6 Signifikante Unterschiede der beiden Zielparameter (Fragebögen und Medikation)

Tabelle 3 - Korrelationswerte

	Medikation
NADIQ12	-,503*
Q3	-,575*
Q8	-,579*
WHO-5	-,483*
W 2	-,533*
W 3	-,575*
W 4	-,593**
Energy/ fatigue	-,656**
Emotional well-being	-,459*
SF 23	-,744**
SF 24	-,684**
SF 26	-,556*
SF 27	-,692**
SF 29	-,597**
SF 31	-,541*
SF 36	-,519*

\*= signifikant ( $p < 0,1$ ), \*\*= hoch signifikant ( $p < 0,05$ )

Die obenstehende Tabelle 3 zeigt alle Fragen, Indexwerte und Dimensionen aus dem SF-36, dem WHO-5 und dem NADIQ an, die in einem signifikanten Zusammenhang mit der Medikationsmenge stehen. Die Werte können für einen perfekten negativen beziehungsweise positiven Zusammenhang von -1 bis +1 gehen. Je näher der Wert am Betrag von 1 ist, desto stärker ist der Zusammenhang. Je näher der Wert an 0 ist, desto schwächer ist der Zusammenhang. Negative Werte bedeuten, dass die Werte in einem negativen Zusammenhang mit der Medikationsmenge stehen. Je besser es dem Patienten in Bezug auf diese Frage/ den Score-Wert oder die Dimension ging, desto weniger Medikamente benötigte er. Prinzipiell spricht man bei Werten ab 0,3 von einem mittelstarken Zusammenhang und ab 0,5 von einem starken Zusammenhang.

In unserem Fall besteht der stärkste Zusammenhang also zwischen der Frage 23 aus dem SF-36 Fragebogen, denn hier liegt der Wert bei 0,744, gefolgt von SF27 und der Dimension

energy/ fatigue. Von dem WHO-5 Fragebogen stehen drei Fragen in einem Signifikanten Zusammenhang mit der Medikationsmenge, nämlich die Fragen 3,4,5. Aus dem NADIQ Fragebogen sind es die Fragen 3 und 8.

## **6 Diskussion**

In der Folge wird kurz auf die Resultate der einzelnen Parameter eingegangen. Wie bereits zuvor erwähnt wurde, sollte bei der Diskussion und Reflektion immer auch bedacht werden, dass es sich bei vorliegender Studie um eine Einzelfallstudie handelt, die über 15 Wochen verlief. Die Ergebnisse dementsprechend auch sehr stark durch externe Faktoren beeinträchtigt werden (Borckardt & Nash, 2002; Manolov, Arnau, Solanas, & Bono, 2010). Bei Studien mit vielen Teilnehmern oder einer kürzeren Dauer können diese Faktoren deutlich verringert werden.

### **6.1 NADIQ**

Insgesamt zeigt die Abbildung 1 einen Überblick, bei dem zu erkennen ist, dass die Werte nach der Behandlung aus Phase B um 38% von zirka 32 auf 45 Punkte gestiegen sind. Hier wird also deutlich, dass sich der Patient in dieser Phase viel besser fühlte.

Die positive Auswirkung der Behandlung konnte allerdings nicht lange anhalten und sank schnell wieder auf einen Wert von 33. Dies lässt vermuten, dass eine längere Behandlungsphase B hätte hilfreich sein können, um den Wert auch über längeren Zeitraum zu stabilisieren, vor allem, da sich erst nach der dritten Behandlung der Phase B eine Verbesserung feststellen ließ.

Der Wert wurde kurz vor der Phase C sogar noch etwas tiefer (31), was sich wiederum damit erklären lassen könnte, dass der Patient zu dieser Zeit mehr Stress hatte und die Behandlungen aus Phase C nicht dazu beigetragen haben, dass es ihm wieder besser ging. Allerdings haben diese Behandlungen diese Werte auch nicht weiter verschlechtert. Diese Behandlungen bremsten lediglich die schnell schlechter werdenden Werte aus Phase A2 und konnten sie bis zum Ende der Studie stabilisieren.

### **6.2 WHO-5**

Nach der Klassifikation der WHO kann am Ende der Studie nicht mehr von einer Beeinträchtigung gesprochen werden, was zu Beginn deutlich anders war (vgl. Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksborg General Hospital, DK-3400 Hillerod.). Die Werte vor den ersten Behandlungen haben noch auf eine depressive Stimmung hingedeutet.

Die zweite Behandlung der Phase C konnte keine Verbesserung der Werte hervorrufen. Es ist schwer zu sagen, warum die Werte nach der ersten Behandlung in Phase C um 3 Punkte

fielen. Der Patient konnte nur anmerken, dass er mehr Stress in der Schule hatte. Da der Wert aber immer noch deutlich höher ist als zu Beginn, kann nicht von einer negativen Beeinträchtigung durch die zweite Behandlungsphase gesprochen werden. Bis zum Ende der 15-wöchigen Studie blieb der Wert konstant bei 15 Punkten. Insgesamt kann behauptet werden, dass die Behandlung in der Phase B eine deutliche Verbesserung des Wohlbefindens vom Studienteilnehmer bewirkt hat. Der geringe Wert von nur 7 Punkten konnte mehr als verdoppelt werden und konnte auch bis zum Ende der Studie bei 15 Punkten gehalten werden (ein Plus von 114% gegenüber den Werten zu Beginn der Studie).

### **6.3 SF-36**

Die Dimension pain ist über die gesamte Dauer der Studie auf nahezu konstant hohem Niveau, auf 100 Punkten. Dies ist wenig überraschend, da der Patient wegen seiner Krankheit an keinen körperlichen Schmerzen leidet. Wir konnten diese Fragen allerdings nicht weglassen, da der gesamte Fragebogen sonst nicht mehr valide gewesen wäre. Dies trifft auch bei den Fragen zum physical functioning und den role limitations due to physical health zu. Trotzdem wurde der Fragebogen verwendet, um die beiden anderen Fragebögen optimal zu ergänzen. Die unveränderten Werte der Resultate von diesen Dimensionen sind also schon vor der Studie zu erwarten gewesen.

Die Dimension des emotional well-being, die zu Beginn der Studie nur 52 Punkte aufwies, konnte sich durch die Phase B auf 92 Punkte steigern und blieb bis zum Ende auf 84 Punkten, also schlussendlich ein Plus von 60%. Auch hier gab es einen leichten Abfall von 8 Punkten (15%) in der gleichen Woche der Phase C wie bei energy/ fatigue. Der Wert blieb danach allerdings stabil und verschlechterte sich nicht weiter. Der Wert von energy/ fatigue sank zur gleichen Zeit, nach der ersten Behandlung in Phase C, von 85 auf 53,75 Punkte (ein Minus von 97%). Dies erklärte der Patient damit, dass er in dieser Phase mehr Stress in der Schule hatte. Dies beeinträchtigte wahrscheinlich auch die Ergebnisse der Dimension social functioning, die in dieser Phase von 100 Punkten auf 87,5 Punkte (20%) sanken. Diese Dimension war bereits während der Phase A1 vor der ersten Behandlung von nur 62,5 Punkten auf einen Wert von 100 gestiegen und konnte sich bis auf diese 2-3 Wochen auf 100 Punkten halten. Dieser Wert blieb auch bis zum Ende der Studie auf diesem Niveau.

### **6.4 Medikation**

Die Dosis der Medikation scheint sehr deutlich von der Behandlung in Phase B beeinflusst zu werden. Die positive Wirkung der Behandlung dauerte allerdings nur einige Wochen. In dieser Phase konnten mit Hilfe der Varianzanalyse deutlich signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Werte stiegen während der Studie zweimal deutlich an. Dies war einmal in der zweiten Woche der Phase B der Fall, am Tag 1 der Woche 6, in der sich der Patient in der letzten Schulwoche vor dem Winterurlaub befand und mehr Stress als sonst hatte. Am Tag 3 dieser Woche stand er um 1 Uhr nachts auf, um in den Skiurlaub zu fahren. Er nahm an diesem Tag sogar 0,6mg und an den zwei folgenden Tage jeweils insgesamt 0,5mg Desmopressin. Gründe für die erhöhte Dosis können also auch sein, dass er viel länger wach war und unter Schlafmangel gelitten hatte.

Im Anschluss an diese Phase folgte die letzte Behandlung am Tag 1 der Woche 7 der Phase B, welche eine deutliche Verringerung der Medikation auf nur noch 1,5mg zur Folge hatte (55% weniger als in der Vorwoche und 48% weniger als zu Beginn der Studie). Die Behandlung wurde hier einen Tag nach hinten verlegt, weil der Patient im Urlaub war. Nach eigenen Aussagen ist das bei ihm noch nie vorgekommen, dass er so wenig Medikation gebraucht hat und auch kaum den Drang danach verspürte, sie sofort einzunehmen. Am Tag 6 der Woche 7 schaffte er es sogar 20 Stunden komplett ohne Medikament. Die gesamte Woche 7 nahm er nur die Hälfte, also 2x täglich 0,1mg, zu sich (insg. 1,5mg über die ganze Woche). In Woche 8 steigerte er die Dosis jedoch wieder auf 0,3mg täglich (insg. 2,1mg). Er machte allerdings die Anmerkung, dass sein Drang das Medikament nehmen zu müssen seit der letzten Behandlung der Phase B immer noch viel geringer gewesen sei.

Die zweite Behandlungsphase konnte die Dosis nicht verringern, ließ sie insgesamt allerdings etwas langsamer ansteigen. Die Wirkung der Phase B ließ folglich nach und sein Durstdrang wurde wieder stärker. Zu Beginn der Phase C, als die Dosis wieder anstieg, hatte er nach eigener Angabe wieder mehr Stress in der Schule, was auch an den Resultaten der Dimensionen social functioning und energy/ fatigue aus dem SF-36 zu erkennen ist. Zwei Wochen nach den Behandlungen in Phase C steigerte er seine Medikationsdosis einmalig auf 3,8mg.

Auch für diesen Effekt wäre wohl eine längere Behandlung nach dem Open-box-Prinzip nötig gewesen, um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten.

Die Recherche nach internationaler Literatur für diese Studie erfolgte überwiegend in der Datenbank Pubmed. Es konnte keine Studie gefunden werden, die Osteopathie oder eine andere Alternativmedizin mit einem CDI in Verbindung bringt. Auch in den osteopathischen



Datenbanken konnte zu dem Thema CDI sehr wenig Literatur gefunden werden. Allgemein wird allerdings momentan sehr viel im Bereich CDI geforscht. In fast allen aktuellen Studien oder Reviews finden sich immer wieder die gleichen Quellen. In diesen Studien geht es allerdings nie um eine Behandlung die auf eine Reduktion der Medikation abzielt. Wenn die Lebensqualität gemessen wurde, dann in Studien wie der von Nozaki et al. (2016). Hier wurde untersucht, ob Patienten, die vom nasalen Spray auf Tabletten wechseln, danach mehr Lebensqualität haben. Der gleiche Fragebogen (NADIQ) wurde in dieser Studie verwendet. Franke, Franke und Fryer führten 2014 ein systematisches Review und eine Meta-analyse über osteopathic manipulativ treatment (OMT) und Schmerzen im Bereich der Lumbalgegend durch. Die 15 untersuchten Studien zeigten zwar, dass OMT einen klinisch relevanten Effekt im Bezug zu chronischen oder akuten Schmerzen in der Lumbalregion und Funktionalität für Patienten hatte, allerdings wurde hier nicht gezielt nach der Lebensqualität oder der Medikation geforscht. Arienti et al. (2018) konnten in ihrer klinischen Studie nach OMT-Behandlungen bei altersschwachen Krebspatienten zwar in zwei Phasen eine signifikante Verbesserung der Schmerzlinderung ( $p = .004$  und  $p = .002$ ) feststellen, jedoch nur eine nichtsignifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Bei dieser Studie wurde auf eine Einzelfallstudie im A-B-A-C-A Design zurückgegriffen, da es sich bei einem idiopathischen CDI um eine seltene Erkrankung handelt.

Nach der visuellen Inspektion, die von zwei Experten durchgeführt wurde, hat die Behandlung einen Erfolg gebracht. Damit kann die Forschungsfrage, ob mittels einer individualisierten osteopathischen Behandlung eines Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduzierung der Medikation herbeigeführt werden kann, mit Ja beantwortet werden. Die beiden Alternativhypothesen, ob Osteopathie einen Einfluss auf die Lebensqualität und auf die Medikation bei einem Patienten mit einem zentralen Diabetes insipidus hat, können beide angenommen werden, weil sich die Lebensqualität anhand unterschiedlicher Messkonzepte signifikant verbessern konnte und die Medikation nach osteopathischer Intervention deutlich verringert war. In der Woche nach der letzten Behandlung der Phase B musste der Patient nur noch die Hälfte der Medikamente nehmen.

Es wurde auch festgestellt, dass die individualisierte osteopathische Behandlung nach dem Open-box-Prinzip in Phase B deutlich erfolgreicher war als die Behandlung in Phase C, bei welcher die Techniken bereits vor der Studie festgelegt wurden. Es ist bekannt, dass A.T.Still seine Studenten keine Techniken lehrte, sondern ihnen seine Philosophie zu vermitteln versuchte. Es ist nicht möglich zu sagen, dass eine bestimmte Technik bei jedem

Patienten mit der gleichen Krankheit den gleichen Effekt erzielt. Dafür sind die individuellen Probleme zu unterschiedlich und auch nicht jede Technik bei allen Patienten erfolgreich. Dies machte es auch sehr schwer, vor der Studie passende Techniken für die Behandlungsphase C auszuwählen. Bei einer individualisiert osteopathischen Behandlung ist es eigentlich nie vorhersehbar, wie der Therapeut vorgehen soll. Die vorher ausgewählten Techniken mögen eventuell bei anderen Patienten wirksam sein, es stellte sich allerdings schon während der B-Phase heraus, dass für den Patienten dieser Studie eher andere osteopathische Behandlungskonzepte wirksam waren. Bei einer Studie mit mehr Teilnehmern hätten vorher ausgewählte Techniken womöglich zumindest bei manchen Patienten einen positiveren Effekt. Es ist zu bedauern, dass die Phase B bereits nach 3 Behandlungen beendet werden musste und eine weitere Verbesserung so eventuell nicht erreicht werden konnte. Dennoch ist es als Erfolg zu bewerten, dass überhaupt solch signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten. Bei einer erneuten Studie sollte die Open-box-Behandlung länger andauern und gegebenenfalls ganz auf eine Behandlung, wie sie in Phase C stattfand, verzichtet werden. Falls diese Phase dennoch verlangt werden würde, wäre es ratsam, dass sie vor der Open-box-Behandlung stattfindet.

Es stellte sich zusätzlich als schwer heraus, einen geeigneten Fragebogen zu finden um die spezifischen Veränderungen der Lebensqualität zu messen, da etablierte Fragebögen und Instrumente zumeist zu allgemein und deswegen die spezifischen Dimensionen der Beeinträchtigungen nicht abbilden konnten. Dies war vor allem bei dem SF-36 in den Dimensionen pain und role limitations due to physical health der Fall. Hier waren die Ergebnisse bereits zu Beginn der Studie auf der höchsten Punktzahl. Allerdings hat sich auch keine der Dimensionen, in denen es dem Patienten vor den Interventionen sehr gut ging, danach verschlechtert. Es wurde des Weiteren nicht auf den SF-36 verzichtet, da in den anderen Dimensionen Themen und Fragen waren, die sich nicht in einem der 2 anderen Fragebögen befanden. Der Autor rät bei einer weiteren Studie dazu, einen eigenen validen Fragebogen zu erstellen.

Die größte Limitation dieser Studie beruht auf ihrer Fallzahl. Die Ergebnisse beruhen auf einem einzelnen Fall und aus diesem Grund waren sie auch stark von externen Faktoren wie z.B. Stress abhängig und konnten leicht dadurch verzerrt werden. Mit einer größeren Patientenzahl könnten besser generalisierbare Ergebnisse erzielt werden. Es zeigte sich trotzdem, dass anhand von unterschiedlichen Messinstrumenten die Behandlung in unterschiedlichen Dimensionen positive und keine negativen Effekte auf das Befinden des Patienten hatte. Nach den Behandlungen in der Phase B haben sich alle Dimensionen

verbessert, wenn sie nicht schon davor auf dem höchsten Niveau waren. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Interventionen vor allem in jenen Dimensionen eine Verbesserung herbeigeführt hat, in denen sich der Patient vorher nicht gut gefühlt hat. Bei den Dimensionen, bei denen er von Anfang an eine volle Punktzahl hatte, haben die Interventionen auch nicht zu einer Verschlechterung geführt. Am eindeutigsten sind die positiven Veränderungen bei den Dimensionen emotional well-being und energy/ fatigue. Auch auf die Bereiche role limitations due to physical health und general health scheint die Behandlung einen positiven Effekt zu haben, wenn auch weniger eindeutig. Vor allem die Dosis der Medikation nahm zu der gleichen Zeit um zirka die Hälfte ab.

Es ist wünschenswert, dass zukünftig weitere osteopathische Studien mit größerer Stichprobengröße und anderem Studiendesign folgen, um die Ergebnisse dieser Einzelfallstudie zu bestätigen.

## Literaturverzeichnis

- Arienti, C., Bosisio, T., Miglioli, R., Negrini, S. (2018). Osteopathic Manipulative Treatment Effect on Pain Relief and Quality of Life in Oncology Geriatric Patients: A Nonrandomized Controlled Clinical Trial. *Integrative cancer therapies*, 1163-1171.
- Arima, Hiroshi; Azuma, Yoshinori; Morishita, Yoshiaki; Hagiwara, Daisuke (2016). Central diabetes insipidus. *Nagoya Journal of Medical Science*, 78(4), 349-358
- Ayus, J., & Moritz, M. (2010). Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* , 5 (2), 167-168.
- Balanescu, S., & Rutishauser, J. (2010). *Diabetes insipidus: Differentialdiagnostik und Therapie*. Universität Basel: Schweiz Med Forum.
- Babey, M., Kopp, P., & Robertson, G. (2011). Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol* , 7, 701-714.
- Baylis, P., & Cheetham, T. (1998). Diabetes insipidus. *Arch Dis Child.* , 84-89.
- Baylis, P., & Thompson, C. (1988). Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol.* 1988;29:549-76. *Clin Endocrinol.* , 29, 549-576.
- Behan, L., Sherlock, M., Moyles, P., Renshaw, O., Thompson, C., Orr, C., et al. (2015). abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol.*, 172 (3), 243-250.
- Blanco, E., Lane, A. A., Blumerg, D., & Wilson, T. (2006). Use of subcutaneous d-DAVP in infants with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* , 19 (7), 919-925.
- Bonsignore, M., Barkow, K., Jessen, F., & Heun, R. (2001). Validation of the five-item WHO Well-Being Index (WHO-5) in an elderly population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* , 251, 27-31.

- Borckardt, J., & Nash, M. (2002). How practitioners (and others) can make scientifically viable contributions to clinical-outcome research using the single-case time-series design. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* (50), 114-148.
- Brossart, D., Parker, R., Olsen, E., & Mahadevan, L. (2006). The relationship between visual analysis and five analyses in a simple AB-single-case research design. *Behavior Modification* (30), 531-563.
- Brähler, E., Zenger, M., & Kemper, C. J. (2015). *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen: Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1995). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Boston: Medical Outcomes Trust.
- Busk, P., & Marascuilo, L. (1992). *Statistical analysis in single-case research: Issues, procedures and recommendations with applications to multiple behaviors*. In T.R. Kratochwill & J.R. Levin (Eds.). (L. Erlbaum, Hrsg.) Hillsdale, New Jersey, USA: Single case research design an analysis: New directions for psychology an education.
- Chanson, P. S. (2011). Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *Annales d'Endocrinologie*, 72, 496-499.
- Chifu, I., & Fenske, W. (2018). Neues Diagnosestandard bei Verdacht auf Diabetes Insipidus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 143 (24), 1739-1744.
- de Gruyter. *Pschyrembel, klinisches Wörterbuch* (Bd. 260.Auflage). Berlin.
- Di Iorgi, N., Morana, G., Napoli, F., Allegri, A., Rossi, A., & Maghnie, M. (29. 06 2015). Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 415-36.

- Di Iorgi, N., Napoli, F., Allegri, A., Olivieri, I., Bertelli, E., & Gallizia, A. (2012). Diabetes insipidus: diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* (77), 69-84.
- Fenske, W., Refardt, J., Chifu, I., Schnyder, I., Winzeler, B., Drummond, J., et al. (2. Aug 2018). A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *New England Journal of Medicine* , 428-439.
- Franke, H., Franke, J.D., Fryer, G. (2014). Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Central* , 286.
- Garrahy, A., Moran, C., & Thompson, C. J. (26. September 2018). Diagnosis and management of diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol.* , 1-8.
- Ghirardello, D. S. (07 2012). *www.orpha.net*. Abgerufen am 09. 10. 2018 von *www.orpha.net*:[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=17999&Disease\\_Disease\\_Search\\_disease\\_Group=Zentraler-Diabetes-insipidus&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Diabetes-insipidus--zentraler&title=Diabetes-insipidus--zentraler&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17999&Disease_Disease_Search_disease_Group=Zentraler-Diabetes-insipidus&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Diabetes-insipidus--zentraler&title=Diabetes-insipidus--zentraler&search=Disease_Search_Simple)
- Grünke, M. (2012). Auswertung von Daten aus kontrollierten Einzelfallstudien mit Hilfe von Randomisierungstests. *Empirische Sonderpädagogik* (3/4), 247-264.
- Heun, R., Burkart, M., Maier, W., & Bech, P. (1999). Internal and external validity of the WHO Well-Being Scale in the elderly general population. *Acta Psychiatr Scand* , 171-178.
- Hiroshi, A., Yoshinori, A., Yoshiaki, M., & Daisuke, H. (December 2016). Central diabetes insipidus. (N. U. Medecin, Hrsg.) *Nagoya Journal of Medical Science* , 349-358.
- Horner, R., Carr, E., Halle, J., McGee, G., Odom, S., & Wolery, M. (2005). The use of a single-subject research to identify evidence-based practice in special education. *Exceptional Children* (71), 165-179.

- Huitema, B. (1985). Autocorrelation in applied behavior analysis: A myth. *Behavior assessment* , 7, 107-118.
- Ito, Mori, Oiso, & Saito. (1991). A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus. *The Journal of clinical investigation* , 87 (2), 725-728.
- Juul, K., Schroeder, M., Rittig, S., & Norgaard, J. (2014). National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: Results From 5 Years Registration of 9309 Prescriptions of Desmopressin to 1285 CDI Patients. *J Clin Endocrinol Metab* , 99 (6), 2181-2187.
- Kanno, K., Sasaki, S., Hirata, Y., Ishikawa, S., Fushimi, K., Nakanishi, S., et al. (1995). Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *New England Journal of Medecine* , 1540-1545.
- Kim, J. (31. Aug. 2015). How to Chose the Level of Significance: A Pedagogical Note. München, Deutschland.
- Kinsella, S., Moran, S., Sullivan, M., Molloy, M., & Eustace, J. (2010). Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* , 5 (2), 275-280.
- Köllner, V., & Schauenberg, H. (2012). *Psychotherapie im Dialog-Diagnostik und Evaluation*. Georg Thieme Verlag.
- Lippincott, R. C. (1988). Types of cranial treatment and their application. In K. Swan, *Journal of the Osteopathic cranial association* (S. 56). USA: The Academy of Applied Osteopathy.
- Littlejohn, J. M. (2011). *Osteopathische Diagnostik und Therapie*. Jolandos.
- Maghnie, M., Genovese, E., Bernasconi, S., Binda, S., & Arico, M. (1997). Persistent high MR signal of the posterior pituitary gland in central diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* , 18, 1749-52.

- Maghnie, M., Cosi, G., Genovese, E., Manca-Bitti, M. L., Cohen, A., Zecca, S., et al. (2000). Central diabetes insipidus in children and young adults. *The New England Journal of Medicine* , 343, 998-1007.
- Manolov, R., Arnau, J., Solanas, A., & Bono, R. (2010). Regressio-based techniques for statistical decision making in single-case designs. *Psicothema* (4), 1026-32.
- McConnell, C. P. (1917). *Clinical Osteopathy* (Bde. Osteolib-Vol.XI). Chicago, Illinois: The AT Still Research Institute.
- Milles, J., Spruce, B., & Baylis, P. (1983). A comparison of diagnostic methods to differentiate diabetes insipidus from primary polyuria. *Acta Endocrinol.* , 410-418.
- Mishra, G., & Chandrashekhar, S. R. (15. September 2011). Management of diabetes insipidus in children. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* , 180-187.
- Morgenthaler, N., Struck, J., Jochberger, S., & Dunser, M. (2008). Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* , 43-49.
- Murakami, T., Hatoko, T., Nambu, T., Matsuda, Y., Matsuo, K., Yonemitsu, S., et al. (2014). Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: A retrospective study of switching from intranasal desmopressin. *Endocrine Journal* , 61 (8), 773-779.
- Nozaki, A., Ando, T., Akazawa, S., Satoh, T., Sagara, I., Horie, I., et al. (2016). Quality of life in the patients with central diabetes insipidus assessed by Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire. (S. US, Hrsg.) *Endocrine* .
- Oiso, Y., Robertson, G. L., Nørgaard, J. P., & Vinter Juul, K. (October 2013). Treatment of Neurohypophyseal Diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* , 3958.3967.
- Oksche, A., & Rosenthal, W. (2001). *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. (D. Ganten, & K. Ruckpaul, Hrsg.) Berlin/Heidelberg: Springer.
- Ranadive, S., & Rosenthal, S. (2009). Pediatric disorders of water balance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* , 38, 663-672.



- Rosen, C., & Ingelfinger, J. (2018). A Reliable Diagnostic Test for Hypotonic Polyuria. *New England Journal of Medicine* , 483-484.
- Sawyer, W., Acosta, M., & Manning, M. (1974). Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. *Endocrinology* , 95 (1), 140-149.
- Sawyer, W., Acosta, M., Balaspiri, L., Judd, J., & Manning, M. (1974). Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. *Endocrinology* , 94 (4), 1106-1115.
- Scherbaum, W., & Bottazzo, G. (1983). Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet.* , 1, 897-901.
- Sorrel, M. (2017). *Charlotte Weaver: Pionierin der kranialen Osteopathie*. Wiesbaden: Jolandos.
- Still, A. T. (2005). *Das grosse Still-Kompendium*. (C. Hartmann, Hrsg.) Oberhaching: Jolandos.
- Sutherland, W. G. (2008). *Das grosse Sutherland-Kompendium*. (C. Hartmann, Hrsg.) Pähl: Jolandos.
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer.
- Verbalis, J., Goldsmith, S., Greenberg, A., Korzelius, C., Schrier, R., Sterns, R., et al. (2013). diagnosis evaluation and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* , S1-S42.
- Verbalis, J., Robinson, A., & Moses, A. (1985). Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* , 635-640.
- Vukićević, T., Hinze, C., Baltzer, S., Himmerkus, N., Quintanova, C., Zühlke, K., Compton, F., Ahlborn, R., Dema, A., Eichhorst, J., Wiesner, B., Bleich, M., Schmidt-Oth, K., Klusmann, E. (2018). Fluconazol Increases Osmotic Water Transport in Renal

Collecting Duct through Effects on Aquaporin-2 Trafficking. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30. Doi:10.1681/ASN.2018060668

Ware, J., & Gandek, B. (1998). Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment Project. *JCE*, 51 (11), 903-912.

Ware, J., Kosinski, M., & Keller, S. (1994). *SF-36 Physical and Mental Health Summary. A Users' Manual*. Boston: The Health Institute.

Weiss, J., Zinner, N., Klein, B., & Norgaard, J. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 31, 441-447.

Zerbe, R., & Robertson, G. (1981). A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *New England Journal of Medicine*, 1539-1546.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Ätiologie von PatientInnen mit CDI aus der Studie von Arima et al. (2016).....	6
Tabelle 2 - Varianzanalyse des SF-36, WHO-5, NADIQ und der Medikation.....	36
Tabelle 3 - Korrelationswerte.....	39

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 - Entwicklung der NADIQ-Werte.....	29
Abbildung 2 - Frage 8 aus dem NADIQ .....	30
Abbildung 3 - Entwicklung der Lebensqualität nach dem WHO-5 Fragebogen.....	31
Abbildung 4 - Werte für die Entwicklung der Lebensqualität nach dem SF-36.....	32
Abbildung 5 - Phasenmittelwerte der Entwicklung der Lebensqualität nach dem SF-36 .....	33
Abbildung 6 - Entwicklung der Medikation .....	35

## **Anhang A - Einverständniserklärung**

Zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie

### **Möglicher Erfolg einer individualisierten osteopathischen Behandlung für die Lebensqualität bei einem Patienten mit einem idiopathischen zentralen Diabetes insipidus**

Ich wurde vor der Teilnahme an dieser Studie über den Studienverlauf, Inhalt und Intervention aufgeklärt und informiert. Außerdem hatte ich ausreichend Gelegenheit, Fragen (z.B. zu Inhalt, Ziel, Verlauf und Risiken) zu stellen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen. Meine Teilnahme erfolgt freiwillig.

Ich weiß, dass ich die Möglichkeit habe, meine Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutzklausel:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Studiendaten und ihrer Verwendung in pseudo- beziehungsweise anonymisierter Form einverstanden bin.

(Ort, Datum)

Unterschrift des Teilnehmers

(Ort, Datum)

Unterschrift des Teilnehmers

## Anhang B - Fragebögen

### NADIQ (Nagasaki Diabetes Insipidus Questionnaire)

This questionnaire will help us better understand your diabetes insipidus. Please circle the answer that best describes your condition during the PAST MONTH. In this questionnaire, your spontaneous answers are more important

- Q1. I take something to drink with me when going out
1. Most of the time
  2. A lot of the time
  3. From time to time
  4. Not at all
- Q2. I worry if I don't have something to drink on me
1. Very definitely and quite badly
  2. Yes, but not too badly
  3. A little, but it doesn't worry me
  4. Not at all
- Q3. At each meal, I drink
1. More than 6 cups
  2. 4-5 cups
  3. 2-3 cups
  4. One cup or less
- Q4. Not related to meals, I drink
1. More than 15 cups
  2. 10-14 cups
  3. 5-9 cups
  4. 4 cups or less
- Q5. I wake up at night and drink
1. Most of the time
  2. A lot of the time
  3. From time to time
  4. Not at all
- Q6. I am concerned about bathrooms when going out
1. Very definitely and quite badly
  2. Yes, but not too badly
  3. A little, but it doesn't worry me
  4. Not at all
- Q7. I don't want to go out because of my polyuria
1. Most of the time
  2. A lot of the time
  3. From time to time
  4. Not at all
- Q8. I am concerned about polyuria when during transit
1. Very definitely and quite badly
  2. Yes, but not too badly
  3. A little, but it doesn't worry me
  4. Not at all
- Q9. I urinate in the daytime
1. More than 15 times
  2. 10-14 times
  3. 5-9 times
  4. 4 times or less
- Q10. I wake up to urinate at night
1. More than 3 times
  2. 2 times
  3. 1 time
  4. None
- Q11. Desmopressin runs out of its effect earlier than usual
1. Most of the time
  2. A lot of the time
  3. From time to time
  4. Not at all
- Q12. Are you satisfied with current treatment of diabetes insipidus?
1. Not at all
  2. A little
  3. Yes, but not too much
  4. Very definite

## WHO-5 Fragebogen

Die folgenden Aussagen betreffen ihr Wohlbefinden in der letzten Woche. Bitte markieren sie bei jeder Aussage die Antwort, die ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie si sich in der letzten Woche gefühlt haben.

<b>In der letzten Woche</b> ...	Zu keinem Zeitpunkt	Ab und zu	Etwas weniger als die Hälfte	Etwas mehr als die Hälfte	Meistens	Die ganze Zeit
... war ich froh und guter Laune	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
... habe ich mich entspannt gefühlt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36 Fragebogen

INSTRUCTIONS: Please answer every question. Some questions may look like others, but each one is different. Please take the time to read and answer each question carefully by circling the number that best represents your response.

1. In general, would you say your health is?

Excellent (1)	Very Good (2)	Good (3)	Fair (4)	Poor (5)
------------------	------------------	-------------	-------------	-------------

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

Much better now than one year ago (1)	Somewhat better now than one year ago (2)	About the same as one year ago (3)	Somewhat worse now than one year ago (4)	Much worse now than one year ago (5)
--	--	---------------------------------------	---	---

3. The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much: (circle one number on each line)

	Yes, Limited A Lot	Yes, Limited A Little	No, Not Limited At All
A. Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects participating in strenuous sports	1	2	3
B. Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	1	2	3
C. Lifting or carrying groceries	1	2	3
D. Climbing several flights of stairs	1	2	3
E. Climbing one flight of stairs	1	2	3
F. Bending, kneeling, or stooping	1	2	3
G. Walking more than a mile	1	2	3
H. Walking several hundred yards	1	2	3
I. Walking one hundred yards	1	2	3
J. Bathing or dressing yourself	1	2	3

4. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health? (Circle one number on each line)

	All the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
A. Cut down on the amount of time you spend on work or other activities	1	2	3	4	5
B. Accomplished less than you would like	1	2	3	4	5
C. Were limited in the kind of work or other activities	1	2	3	4	5
D. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	1	2	3	4	5

5. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)? (Circle one number on each line)

	All the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
A. Cut down on the amount of time you spend on work or other activities	1	2	3	4	5
B. Accomplished less than you would like	1	2	3	4	5
C. Did work or activities less carefully than usual	1	2	3	4	5

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your social activities with family, friends, neighbours, or groups? (Circle one)

Not at all (1)	Slightly (2)	Moderately (3)	Quite a bit (4)	Extremely (5)
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------	------------------

7. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks? (Circle one)

None (1)	Very Mild (2)	Mild (3)	Moderate (4)	Severe (5)	Very Severe (6)
-------------	------------------	-------------	-----------------	---------------	--------------------

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)? (Circle one)

Not at all (1)	Slightly (2)	Moderately (3)	Quite a bit (4)	Extremely (5)
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------	------------------

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks... (Circle one number on each line)

	All the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
A. did you feel full of life?	1	2	3	4	5
B. have you been very nervous?	1	2	3	4	5
C. have you felt so down in the dumps nothing could cheer you up?	1	2	3	4	5
D. have you felt calm and peaceful?	1	2	3	4	5
E. did you have a lot of energy?	1	2	3	4	5
F. have you felt downhearted and depressed?	1	2	3	4	5
G. did you feel worn out?	1	2	3	4	5
H. have you been happy?	1	2	3	4	5
I. did you feel tired?	1	2	3	4	5



10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

All of the Time (1)	Most of the Time (2)	Some of the Time (3)	A Little of the Time (4)	None of the Time (5)
------------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you? (Circle one number on each line)

	Definitely True	Mostly True	Don't Know	Mostly False	Definitely False
A. I seem to get sick a little easier than other people	1	2	3	4	5
B. I am as healthy as anybody I know	1	2	3	4	5
C. I expect my health to get worse	1	2	3	4	5
D. My health is excellent	1	2	3	4	5