

Die Effektivität der osteopathischen Behandlung bei Fibromyalgie: ein systematisches Review

MASTER-THESIS

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Universitätslehrgang Osteopathie MSc

vorgelegt von

Kathrin Elisabeth Huber, BSc

00808799

Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung

an der Donau-Universität Krems

Betreuer 1: Matthias Hovorka, MSc

Betreuer 2: Raimund Engel, MSc D.O.



14. November 2023

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Kathrin Elisabeth Huber, geboren am 21. März 1990 in Eisenstadt 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.

WIDMUNG

Diese Masterarbeit widme ich meinem Sohn, Leon.

The future belongs to those who believe in the beauty of their dreams.

- Eleanor Roosevelt -

KURZZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Das systematische Review untersucht den Einfluss von Osteopathie auf die Schmerzintensität und Lebensqualität bei Fibromyalgie-Erkrankten anhand der bestehenden wissenschaftlichen Evidenz.

Methodik: Im Zeitraum von 1. November 2022 bis 31. August 2023 wurde eine Literaturrecherche in fachspezifischen Datenbanken sowie in einschlägigen osteopathischen Zeitschriften durchgeführt. In der Übersichtsarbeit wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien aufgenommen, welche die Schmerzintensität mittels visueller Analogskala (VAS) und die Lebensqualität mit Hilfe des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) oder Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) untersuchten. Das Verzerrungsrisiko der Arbeiten wurde anhand von Cochrane Risk-of-Bias Tool (RoB 2) ermittelt. Die PRISMA 2020 Checkliste diente als Richtlinie bei der Berichtserstattung.

Resultate: Acht Studien mit unterschiedlichen osteopathischen Ansätzen, wurden im Review evaluiert. Die Mehrheit konnte eine statistisch signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität erzielen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Diese Veränderungen konnten direkt nach Interventionsende und bis zu einem halben Jahr danach gemessen werden. Die erfolgreichsten Behandlungskonzepte sind „Myofascial Release“, „Craniosacrale Therapie“ und „General Osteopathic Treatment“. Für manipulative Gelenkstechniken sind die Ergebnisse unklar, jedoch besteht auch hier eine Tendenz zur Schmerzreduktion. Sieben der acht Studien wurden mit einem mittleren bis hohen Verzerrungsrisikos beurteilt, nur eine Versuchsanordnung wurde mit einem niedrigen Risk-of-Bias bewertet.

Conclusio: Die Ergebnisse deuten auf eine vielversprechende alternative Behandlungsoption für Fibromyalgie-Erkrankte hin. Jedoch unterliegen die untersuchten Daten hohen Verzerrungsrisiken, sodass es weitere qualitativ hochwertige Studie benötigt, um diese Ergebnisse zu stützen.

Schlüsselwörter: Osteopathie – Fibromyalgie – Schmerz - Lebensqualität

ABSTRACT

Objective: This systematic review examines the impact of osteopathy on pain intensity and quality of life in individuals with Fibromyalgia based on the current scientific evidence.

Method: Between the 1st of November 2022 and the 31st of August 2023 a literature search was conducted on subject-specific databases, as well as in relevant osteopathic journals. Only randomized controlled trials that assessed pain intensity using Visual Analogue Scale (VAS) and quality of life using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) or the Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) were included in the review. The risk of bias in these studies was assessed by using the Cochrane Risk-of-Bias Tool (RoB 2), and reporting was guided by the PRISMA 2020 checklist.

Results: Eight studies, applying various osteopathic approaches, were evaluated in the review. The majority were able to achieve statistically significant reductions in pain and improvements in quality of life, compared to control groups. These changes were measurable immediately after the interventions and up to six months afterward. The most successful treatment concepts are 'Myofascial Release', 'Craniosacral Therapy', and 'General Osteopathic Treatment'. The results for manipulative joint techniques remain unclear, but there is also a trend towards pain reduction. Seven out of the eight studies were assessed with a moderate to high risk of bias, only one study received a low risk of bias rating.

Conclusion: The results suggest a promising alternative treatment option for patients with Fibromyalgia. However, the examined data are subject to high risks of bias, highlighting the need for further high-quality studies to support these findings.

Keywords: Osteopathy – Fibromyalgia – pain – quality of life

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
WIDMUNG	II
KURZZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
1. Einleitung	3
2. Hintergrund	6
2.1. Klassifikation des FMS	6
2.2. Epidemiologie	7
2.3. Diagnostik und Symptome.....	8
2.3.1. Schmerz	8
2.3.2. Fatigue und Schlafstörungen	9
2.3.3. Kognitive Beeinträchtigungen	10
2.3.4. Depressionen und Angstzustände.....	11
2.3.5. Weitere Symptome	12
2.3.6. Diagnosekriterien	12
2.4. Ätiologie und Pathogenese.....	15
2.4.1. Neurobiologische Faktoren	15
2.4.2. Genetische Faktoren	16
2.4.3. Immunologische Faktoren.....	17
2.4.4. Psychologische Faktoren	17
2.5. Therapieansätze	18
3. Ziel des Reviews	21
4. Methodik	22
4.1. Studiendesign	22
4.2. Auswahlkriterien	22
4.3. Literatursuche.....	24
4.4. Prozess der Datengewinnung und Datendetails.....	25
4.5. Bewertung des Verzerrungsrisikos der Studien.....	25
4.6. Synthese der Ergebnisse.....	25
5. Ergebnisse	27
5.1. Studienauswahl	27
5.2. Studienmerkmale	29
5.3. Risiko der Verzerrung.....	37
5.4. Ergebnisse der einzelnen Studien.....	42

5.4.1. Studienergebnisse Schmerzintensität	43
5.4.2. Studienergebnisse Lebensqualität	44
5.5. Synthese der Ergebnisse	52
5.5.1. Myofascial Release nach Protokoll versus Scheinbehandlung.....	52
5.5.2. Myofascial Release nach Protokoll versus intensiven Aktivitäts- und Übungsprogramm...	53
5.5.3. Myofascial Release und Gelenksmobilisationen nach Protokoll versus keine Intervention	53
5.5.4. Craniosacrale Therapie nach Protokoll versus Scheinbehandlung	53
5.5.5. Individuelles GOT versus keine Behandlung	54
5.5.6. Individuelle ganzheitliche Osteopathie versus keine Behandlung.....	54
5.5.7. Einheitliche Gelenksmobilisation und Dehnung mit Manipulation nach Bedarf versus manuelle Scheinbehandlung.....	54
5.5.8. Individuelle HVLA Thrusts versus manuelle Scheinbehandlung	55
6. Diskussion	56
6.1. Zusammenfassung der Evidenz	56
6.2. Limitationen der angewandten Methodik.....	59
6.3. Limitationen der Studien	60
6.4. Schlussfolgerung.....	64
Literaturverzeichnis	65
Tabellenverzeichnis.....	90
Abbildungsverzeichnis	91
Abkürzungsverzeichnis	92
Anhang A Suchprotokoll.....	93
Anhang B PRISMA Checklist 2020	96
Anhang C RoB 2 - Vorlage	98

1. Einleitung

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist eine komplexe Schmerzerkrankung, die Forscher/innen, behandelnde Ärzte/Ärztinnen und Therapeuten/Therapeutinnen vor vielfältige Herausforderungen stellt (Häuser et al., 2019). Obwohl in den letzten Jahrzehnten Fibromyalgie (FM) im Fokus zahlreicher Forschungen stand, bleiben viele Aspekte, vor allem in Bezug auf die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, nach wie vor unvollständig geklärt (Borchers & Gershwin, 2015).

Weiters fassten Borchers und Gershwin (2015) in ihrem Review zusammen, dass zwar einige ätiologische Faktoren wie Genetik, physische und psychische Traumata identifiziert werden konnten, jedoch konnte noch keine Ursache für das FMS definiert werden. Es gibt kein pathologisches Muster, keine klaren Befunde in bildgebenden Verfahren oder biochemische Merkmale, um das FMS eindeutig zu diagnostizieren. Studienergebnisse lassen Veränderungen in der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung als Auslöser vermuten (Staud, 2006). Es wird angenommen, dass Schmerzsignale im Gehirn verstärkt werden und dies zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung führt. Die genauen Mechanismen, die dieser gestörten Schmerzverarbeitung zugrunde liegen, sind jedoch noch Gegenstand intensiver Forschung (Gyorfi et al., 2022).

Durch die noch unklaren pathophysiologischen Mechanismen, erweist sich auch die Behandlung des FMS als schwierig. Chronische Schmerzpatienten/-patientinnen, zu denen auch FM-Erkrankte zählen, haben oft einen „Ärzte- und Therapeutenmarathon“ hinter sich, ohne dauerhafte oder zufriedenstellende Erfolge (Berwick et al., 2022). Medikamentöse Behandlungsansätze, wie z.B. Antidepressiva, zeigen oft nur einen eingeschränkten Benefit und werden nur unterstützend bei FM eingesetzt (Tzadok & Ablin, 2020). Außerdem werden auch Bewegungs- und Entspannungstherapie, Psychotherapie, Ernährungsumstellung und Maßnahmen zur Förderung der Schlafhygiene empfohlen und sind Teil eines multidimensionalen Behandlungsansatzes (Cohen-Biton et al., 2022).

Osteopathie findet bei zahlreichen akuten und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen Anwendung (Fawkes et al., 2014). Auch 41% der FMS-Erkrankten haben innerhalb eines Jahres eine osteopathische Behandlung in Anspruch genommen, wie eine nationale Befragung in Frankreich feststellte (Laroche et al., 2019). Aufgrund der einerseits unklaren Genese des FMS und der daraus schwer ableitbaren, ursächlichen osteopathischen Dysfunktionen und Behandlungsansätzen ist es bedeutend den Einfluss dieser Therapieform zu klären. Andererseits ist es wichtig festzustellen, ob der weitverbreitete Einsatz von Osteopathie bei FM auch wissenschaftlich fundiert ist.

FM-Betroffene könnten daher von evidenzbasierten Therapierichtlinien profitieren. Evidenzbasierte Medizin hat zum Ziel, dass Behandlungsentscheidungen für die/den einzelne/n Patient/in unter Berücksichtigung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Grundlage getroffen werden (Sackett & Rosenberg, 1995). Weiters bilden qualitativ hochwertige Studien, welche auf mögliche Verzerrungsrisiken der Ergebnisse analysiert wurden, die Basis für Leitlinien und Therapieempfehlungen und gewährleisten eine optimale Versorgung der Patienten/innen (Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement [AWMF-IMWi], Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [ÄZQ], 2021). Außerdem sind evidenzbasierte Heilverfahren die Grundlage für ein funktionierendes und ökonomisches Gesundheitssystem sowie einen Behandlungsrahmen, in dem der/die Patient/Patientin sowohl effektiv als auch sicher behandelt werden kann (Perleth et al., 2000).

Eine im Jahre 2017 von der deutschen Schmerzgesellschaft publizierte Leitlinie zur Behandlung des FMS konnte keine positive beziehungsweise negative Empfehlung für den osteopathischen Ansatz „Craniosacrale Therapie“ abgeben (Winkelmann et al., 2017). Dies beruhte auf einer mangelnden Studienlage. Bisherige Reviews analysierten den Effekt von manuellen Techniken und verschiedenen Arten von Massage auf die Symptomatik des FMS (Schneider et al., 2009; Schulze et al., 2020; Ughreja et al., 2021). Jedoch wurde mittels ausgiebiger Literaturrecherche keine Publikation gefunden, die ausschließlich hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einschließt und gleichzeitig nur Versuchsanordnungen mit osteopathischen Interventionen inkludiert. Doch lediglich mittels Studien, die beide Kriterien erfüllen, kann ein höheres Evidenzniveau für Osteopathie bei FM erzielt werden.

FM-Erkrankte leiden nicht nur unter chronischen und weitläufigen Schmerzen, sondern auch unter einer Vielzahl weiterer Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Depressionen, Verdauungsbeschwerden (Wolfe et al., 1990). Diese Symptome beeinträchtigen den Alltag der Betroffenen erheblich und können zu einer bedeutenden Einschränkung ihrer Lebensqualität führen, stellten Fernandez-Feijoo et al. (2022) fest. Daher ist es von großer Relevanz, sowohl für Patienten/Patientinnen als auch für Osteopathen/Osteopathinnen eine Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Osteopathie auf die Parameter Schmerzintensität und Lebensqualität bei FM-Betroffenen, mittels systematischen Reviews, zu verfassen. So können in weiterer Folge fundierte Empfehlungen für die osteopathische Behandlung des FMS gegeben werden, welche zu einer Schmerzlinderung und verbesserten Lebensqualität für FM-Erkrankte führen.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher nur RCTs, deren alleiniger Fokus auf osteopathischen Techniken lag, auf deren Evidenzgrad analysiert und auf mögliche Verzerrungsrisiken bewertet. Weiters wurde der therapeutische Einfluss auf die Parameter Schmerz und Lebensqualität evaluiert. Ziel war es zu klären, ob Osteopathie ein potenzieller Bestandteil eines multimodalen Behandlungsansatz für das FMS sein kann.

2. Hintergrund

In den folgenden Kapiteln werden die theoretischen Grundlagen auf aktueller wissenschaftlicher Basis erläutert, um den Lesenden ein besseres Verständnis für das Beschwerdebild des FMS zu vermitteln.

2.1. Klassifikation des FMS

Das FMS ist eine chronische Erkrankung, die durch weitverbreitete Schmerzen im muskuloskelettalem System gekennzeichnet ist. Es handelt sich hierbei um eine komplexe Störung, bei der Patienten/Patientinnen unter anhaltenden Schmerzen an mehreren Körperstellen leiden, begleitet von einer Vielzahl weiteren Symptomen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwächen, Verdauungsbeschwerden und Stimmungsproblemen (Bennett et al., 2007). Es gibt keinen ausreichenden Nachweis für entzündliche, infektiöse oder autoimmun induzierte ursächliche Prozesse für das FMS (Borchers & Gershwin, 2015). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen hinter der Entstehung und dem Fortbestehen der Erkrankung konnten noch nicht identifiziert werden. Jedoch geht man von einer multifaktoriellen Ursache aus, in der abnormale kortikale Schmerzverarbeitungsmechanismen eine zentrale Rolle spielen (Gracely et al., 2004; Gyorfí et al., 2022).

Aufgrund der unklaren Ätiologie und Pathogenese basiert die Definition des FMS derzeit hauptsächlich auf den oben genannten klinischen Merkmalen, fassten Siracusa et al. (2021) in ihrer Arbeit zusammen. Fitzcharles, Shir et al. (2013) hielten fest, dass es keine spezifischen diagnostischen Tests oder Biomarker gibt, die zur eindeutigen Identifizierung der Erkrankung beitragen. Die unklare Pathophysiologie des FMS ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung und kontroverser Diskussionen (Siracusa et al., 2021). Diese Wissenslücken und Uneinigkeiten führen zu Unsicherheit und Zweifel unter Forschern/Forscherinnen, Ärzten/Ärztinnen und Therapeuten/Therapeutinnen (Häuser & Fitzcharles, 2018).

Im Jahr 2019 veröffentlichte die International Association for the Study of Pain eine Klassifikationsrichtlinie für chronische Schmerzen, die International Classification of Diseases (ICD-11). Innerhalb dieser Richtlinie werden primäre chronische Schmerzen in verschiedene Subgruppen eingeteilt, darunter auch der chronisch, weitläufige Schmerz, zu dem auch das FMS gehört. Gemäß der ICD-11 Definition besteht primärer chronischer Schmerz für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten und führt zu einem signifikanten emotionalen Leid oder Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Teilhabe am sozialen Leben. Um die Klassifikation von primären chronischen Schmerzen zu erfüllen, müssen außerdem andere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden, fassten Treede et al. (2019) in ihrem Artikel zusammen.

Jedoch ist die Klassifizierung des FMS nach ICD-11 Kriterien sehr allgemein gehalten und nicht spezifisch genug um eindeutig FM-Erkrankte zu diagnostizieren, wie eine Studie von Wolfe et al. (2019) anhand von 497 Probanden/Probandinnen zeigte. In dieser verglichen sie die Beurteilung gemäß ICD-11 versus einer Kriterien-basierten Diagnosestellung und stellten eine große Uneinigkeit der Ergebnisse fest. Dies verdeutlicht, die bis heute herrschenden Diskrepanzen bezüglich einer allgemein gültigen und anerkannten Klassifikation und Definition innerhalb der Wissenschaft und der Ärztesgesellschaft (Fitzcharles, Shir et al., 2013).

2.2. Epidemiologie

Weltweit leiden durchschnittlich etwa 2,7% der Bevölkerung am FMS, wie eine Meta-Analyse von Queiroz (2013) ergab. Die Prävalenz variiert dabei zwischen 0,4% und 9,3%, in Abhängigkeit der verwendeten Diagnosekriterien und der geografischen Lokalisation. Dies bestätigten auch Marques et al. (2017) in ihrer Arbeit und veröffentlichten ähnliche Prävalenzwerte (0,2 - 6,6%). Frauen leiden deutlich häufiger am FMS als Männer. Queiroz (2013) gibt ein Frauen-Männer-Verhältnis von 3:1 an, andere Studien geben sogar ein Verhältnis von 7:1 an (Wolfe et al., 1995). Laut Lawrence et al. (2008) sind in den USA 5% aller Frauen vom FMS betroffen. FM zählt somit zu den Top drei der häufigsten rheumatischen Erkrankungen. Außerdem beobachtete Queiroz (2013) in seiner Meta-Analyse eine zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter, mit einem Maximum zwischen 50 - 70 Jahren. Jedoch sind auch Kinder und Jugendliche von dem FMS betroffen, hierfür hat sich der Begriff Juvenile FM etabliert (Coles et al., 2021). Yunus und Masi (1985) stellten anhand einer Auswertung von 33 Patienten/Patientinnen-Akten einen Höhepunkt des Krankheitsausbruchs zwischen 13-15 Jahren bei Kindern und Jugendlichen fest.

Bennet et al. (2007) ermittelten mittels Patientenfragebögen, dass 73% der FM-Betroffenen den Beginn ihrer Erkrankung mit einem Auslöseereignis assoziieren. Die meisten Befragten gaben an, dass die Krankheit von einem emotionalen Trauma, chronischem Stress, akuter Erkrankung, physischen Stressoren oder hormonellen Veränderungen getriggert wurde. Weiters scheinen auch genetische Faktoren prädisponierend für die Entstehung des FMS zu sein (D'Agnelli et al., 2019).

Außerdem treten Komorbiditäten wie Depression, chronisches Fatigue Syndrom, Reizdarm Syndrom, Migräne, Spannungskopfschmerz, Temporomandibuläre Dysfunktion, intestinale Cystitis, chronische Prostatitis, Dysmenorrhoe und Vulvodinia gehäuft bei FM-Erkrankten auf (Borchers & Gershwin, 2015; Sarzi-Puttini et al., 2021).

Abgesehen davon haben laut Queiroz (2013) Menschen mit niedrigem Bildungslevel, geringem sozioökonomischen Status, erhöhtem Body-Maß-Index oder in ländlichen Gebieten lebend ein erhöhtes Risiko um am FMS zu erkranken.

Abschließend kann festgehalten werden, dass das FMS Großteils Frauen betrifft und wahrscheinlich durch eine Kombination von genetischen, umweltbedingten, physischen und psychosozialen Faktoren beeinflusst wird.

2.3. Diagnostik und Symptome

Zahlreiche Studien zeigen, dass das FMS mit einer Vielzahl an Beschwerden einhergeht (Bennett et al., 2007; Weir et al., 2006; Wolfe, Clauw et al., 2010). Eine Analyse der Klassifikation des FMS der letzten 20 Jahre zeigt eine Weiterentwicklung vom Symptom Schmerz im Mittelpunkt hin zu einer pathologischen Erkrankung mit einem breitgefächerten Spektrum an körperlichen, vegetativen und psychischen Beschwerden (Fitzcharles & Yunus, 2012).

Im Folgenden werden die häufigsten Symptome angeführt. Es ist wichtig zu beachten, dass das Auftreten und die Ausprägung der Beschwerden individuell variieren können (Bennett et al., 2007).

2.3.1. Schmerz

Das Leitsymptom des FMS sind chronische, weitläufige Schmerzen (Wolfe et al., 1990). Diese Schmerzen können unterschiedliche Qualität aufweisen und treten in verschiedenen Körperregionen, einschließlich Nacken, Rumpf, Beinen und Armen auf und können auch wechselhaft in ihrer Lokalisation sein (Arnold et al., 2008; Borchers & Gershwin, 2015; Yunus et al., 1981). Die Schmerzintensität wird mit 3,5 an guten Tagen und 6,7 an schlechten Tagen angegeben und erreicht im Durchschnitt 5,8 Punkte auf einer visuellen analogen Skala von 1 bis 10 (Schaefer et al., 2016). Ähnliche oder noch höhere Durchschnittswerte verzeichneten auch Studien zu manualtherapeutischen Ansätzen zu Beginn ihrer Interventionen (Nadal-Nicolás et al., 2020; Salgado et al., 2022).

Die Schmerzen können von Tag zu Tag variieren und werden durch bestimmte Triggerfaktoren wie mentaler Stress, Wetteränderungen, Schlafprobleme oder körperliche Anstrengungen verstärkt (Bennett et al., 2007; Toussaint et al., 2014). Die meisten FM-Erkrankten berichten über ein schmerzfreies Zeitfenster von ein bis sechs Stunden pro Tag, an dem sie kleinere Tätigkeiten des täglichen Lebens verrichten können. Typischerweise tritt dies zwischen zehn Uhr morgens und drei Uhr nachmittags ein (Arnold et al., 2008).

FM-Betroffene weisen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf, bei der auch leichte Berührung oder Druck schon unverhältnismäßig starke Schmerzen verursacht (Woolf, 2011). Wichtig ist anzumerken, dass hierfür keine Gewebsschädigung Ursache für diese hypersensiblen Bereiche ist (Borchers & Gershwin, 2015). Abgesehen vom Hauptsymptom „weit verbreiteter Schmerz“ gaben in einer Umfrage von Bennett et al. (2007) zwischen 29 und 63% der FM-Erkrankten noch weitere Schmerzen wie Low Back Pain,

Spannungskopfschmerzen, Migräne, Muskelspasmen, Kieferschmerzen und morgendliche Steifheit der Gelenke an.

2.3.2. Fatigue und Schlafstörungen

Zusätzlich zum chronischen Schmerz leiden 40 - 75% der FM-Erkrankten unter stark ausgeprägter Müdigkeit und Erschöpfung (Bennett et al., 2007; Nakamura et al., 2014). Die Betroffenen berichten oft von einem anhaltenden Gefühl der Erschöpfung, unabhängig von Ruhe oder Schlaf. Roehrs et al. (2013) stellten fest, dass FM-Patienten/Patientinnen signifikant höhere Fatigue-Level erreichen, verglichen mit anderen rheumatischen Erkrankungen. In einer Umfrage von Bennett et al. (2007) bewerteten FM-Erkrankte Fatigue sogar als schwerwiegender als das Hauptsymptom „Schmerz“. Hierbei vergaben sie für das Symptom Fatigue eine durchschnittliche Intensität von 7,1 und für das Symptom Schmerz eine Intensität von 6,4 auf einer 10 Punkte Skala. Darüber hinaus berichten FM-Betroffene über ein großes Bedürfnis einen Mittagsschlaf abzuhalten oder, dass sie Tätigkeiten des täglichen Lebens vor Erschöpfung abbrechen müssen oder sogar währenddessen einschlafen (Arnold et al., 2008).

Studien belegen eine deutlich positive Korrelation von Fatigue mit Schmerzen, Steifheit, Schlafstörungen, Angststörungen und Depressionen (Vincent et al., 2013). Weiters zeigten Parrish et al. (2008), dass persönliche positive Ereignisse sich zwar am selben Tag positiv auf die Intensität von Fatigue auswirkten, jedoch am darauffolgenden Tag die Erschöpfung deutlich höher anstieg. Negative Ereignisse hingegen verstärkten Müdigkeit und Erschöpfung am selben Tag und zusätzlich am darauffolgenden Tag. Daher kamen die Autoren zum Schluss, dass FM-Erkrankte mit Fatigue-Symptomatik keine Energie aus positiven Erlebnissen schöpfen können.

Neben der generellen Erschöpfung und Müdigkeit berichten zusätzlich, zwischen 75,6 und über 83% aller FM-Patienten/Patientinnen, an Schlafstörungen, wie Einschlaf- und Durchschlafproblemen und an unruhigem Schlaf zu leiden und keinen erholsamen Schlaf zu finden (Neumann et al., 2008; Wolfe et al., 1990). Untersuchungen zeigten eine signifikant niedrigere Schlafqualität bei FM-Betroffenen, verglichen mit gesunden Probanden/Probandinnen als auch mit anderen rheumatisch erkrankten Patienten/Patientinnen (Diaz-Piedra et al., 2015).

Moldofsky et al. (1975) beobachteten eine vermehrte Frequenz von Alpha-Rhythmen während der Non-rapid Eye Movement Phase bei FM-Erkrankten. Da Alpha-Frequenzen in der Elektroenzephalografie (EEG) mit dem Wachheitszustand in Verbindung gebracht werden, folgerten Moldofsky et al. (1975), dass die erhöhte Alpha-Aktivität während der Schlafphase zu einem nicht erholsamen Schlaf führe. Neuere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (Besteiro González et al., 2011; Chervin et al., 2009). Der „Cyclic Alternating

Pattern“, ein objektiver EEG-Parameter des Schlafprozesses zur Messung der Schlafstabilität, könnte ein besserer Indikator für die Schlafqualität bei FM-Patienten/Patientinnen sein. Rizzi et al. (2004) stellten anhand von Cyclic Alternating Pattern - Messungen erhöhte Werte bei FM-Erkrankten gegenüber gesunden Probanden/Probandinnen fest. Außerdem korrelierte die Cyclic Alternating Pattern - Rate negativ mit der Schlaffeffizienz bei FM-Betroffenen.

Weitere Faktoren, die ebenfalls mit mangelnder Schlafqualität bei FM-Erkrankten in Verbindung stehen, sind Schmerzen, Schweregrad der Symptome, Fatigue, Depressionen, Angstzustände, erhöhter Stresslevel und dysfunktionale Glaubenssätze (Munguía-Izquierdo & Legaz-Arrese, 2012; Theadom & Cropley, 2008).

2.3.3. Kognitive Beeinträchtigungen

Zwischen 57 und 95% der FM-Erkrankten klagen zusätzlich über Gedächtnisprobleme, Konzentrationsschwierigkeiten, Wortfindungsstörungen, verlangsamte Aufnahmefähigkeit oder allgemeine mentale Verwirrtheit (Nakamura et al., 2014; Theadom & Cropley, 2008; Zachrisson et al., 2002). Bennett et al. (2007) zeigten, dass FM-Betroffene Symptome wie Vergesslichkeit und Konzentrationsschwäche mit einem durchschnittlichen Schweregrad von 5,8 auf einer 10 Punkte Skala angeben.

Die Summe der kognitiven Beeinträchtigungen wird oftmals auch als „Fibro-Nebel“ bezeichnet (Kratz et al., 2020). Diese wirken sich negativ auf die Ausführung alltäglicher Aufgaben, Bewältigung von Arbeitsanforderungen bis hin zu erschwerten sozialen Interaktionen aus und führen dabei zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität, der sozialen Kontakte und der Arbeitsfähigkeit (Arnold et al., 2008). Weiters erklären die Autoren, dass es aufgrund der Schmerzen, der schweren Erschöpfungssymptomatik und der verminderten Konzentrations- und Fokussierungsfähigkeit, es Patienten/Patientinnen schwer fällt sich zu motivieren und Aufgaben zu beginnen. Verglichen mit gesunden Teilnehmern/Teilnehmerinnen berichteten 78,9% der FM-Gruppe über kognitive Probleme, während es in der Kontrollgruppe nur 12,5% waren, beobachteten Pidal-Miranda et al. (2018).

Whibley et al. (2022) fanden heraus, dass eine Steigerung der Schmerzen bei FM-Betroffenen zu vermehrten subjektiven, kognitiven Schwierigkeiten und zu einer verlangsamten mentalen Verarbeitungsgeschwindigkeit führt, jedoch keinen Einfluss auf das Kurzzeitgedächtnis hat. Generell scheint es, dass FM-Erkrankte zwar subjektiv unter zahlreichen kognitiven Beschwerden leiden, das Kurzzeitgedächtnis in objektiven Tests jedoch nur wenig davon beeinträchtigt wird. Walitt et al. (2016) kamen daher zu dem Schluss, dass die kognitiven Probleme und die Symptome von „Fibro-Nebel“ eher durch subjektive Parameter erfasst werden können, als durch objektive Messinstrumente. Borchers und Gershwin (2015) resümierten, dass es große Uneinigkeiten zwischen subjektiven und objektiven

Studienergebnissen, welche kognitive Leistungen, Kurzzeitgedächtnis und beitragende Faktoren, wie Schmerzintensität und Fatigue, untersuchten, gibt.

2.3.4. Depressionen und Angstzustände

Depressionen und Angststörungen sind mit einer Prävalenz zwischen 30 und 80% häufige Begleiterkrankungen des FMS (Aguglia et al., 2011; Bennett et al., 2007; Henao-Pérez et al., 2022). Wan et al. (2019) werteten 1351 Krankenakten von FM-Patienten/Patientinnen aus und fanden heraus, dass 37,7% von ihnen an Depressionen und 26,9% an Angststörungen litten. Laut der World Health Organization (2023) leiden im Vergleich dazu weltweit rund 5% der allgemeinen Bevölkerung an Depressionen. Jedoch verhält sich die Geschlechterverteilung ähnlich der in der Allgemeinheit. Zirka doppelt so viele weibliche FM-Erkrankte leiden zusätzlich an Depressionen oder Angststörungen (Wan et al., 2019). Verglichen mit anderen rheumatischen Erkrankungen haben FM-Patienten/Patientinnen ebenfalls ein signifikant höheres Risiko an psychischen Erkrankungen zu erleiden (Wolfe, Michaud et al., 2010)

Diese psychischen Störungen können sich sowohl als eigenständige Symptome als auch als Folge der Belastungen durch die chronischen Schmerzen und anderen Begleitsymptome des FMS entwickeln (Yepez et al., 2022). Die genauen Ursachen für die erhöhte Anfälligkeit für Depressionen und Angststörungen der FM-Erkrankten sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass eine Kombination aus neurobiologischen Veränderungen, chronischen Schmerzen, neuroendokrinen Dysregulationen und psychosozialen Faktoren zu diesen Komorbiditäten beitragen (Borches & Gershwin, 2015).

Die ständige Belastung durch Schmerzen und die daraus resultierenden Funktionseinschränkungen können das emotionale Wohlbefinden negativ beeinflussen und zu depressiven Verstimmungen und Angstgefühlen führen (Arnold et al., 2008). Umgekehrt können Depressionen und Angststörungen auch die Wahrnehmung von Schmerzen verstärken und zu einer Verschlechterung der FM-Symptomatik beitragen (Aguglia et al., 2011). Patienten/Patientinnen, die sowohl an FM als auch an einer psychischen Störungen leiden, berichten von einer erhöhten Schmerzintensität, einer schlechteren Lebensqualität und einer geringeren Funktionsfähigkeit im Vergleich zu denen, die nur unter FM leiden (Fernandez-Feijoo et al., 2022; Martinez et al., 2013).

Yepez et al. (2022) publizierten Merkmale der Pathophysiologie, welche sowohl auf das FMS zutreffen als auch auf das Krankheitsbild der Depression. Sie fassten bestimmte genetische Faktoren, Triggerevents, proinflammatorische Zytokine und Veränderungen des zentralen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse als gemeinsame prädisponierende Faktoren zusammen.

Laut Theadom et al. (2008) treten nicht nur Depressionen und Angststörungen signifikant häufiger bei FM-Patienten/Patientinnen auf, sondern auch andere psychische Erkrankungen, wie Zwänge, Süchte, Panikattacken und Phobien. Verglichen mit der Gesamtbevölkerung besteht als FM-Betroffener ein doppelt so hohes Risiko zusätzlich an einer dieser Störungen zu leiden.

2.3.5. Weitere Symptome

Neben den oben genannten Hauptsymptomen können Patienten/Patientinnen mit FM auch eine Vielzahl weiterer Symptome erleben. Dazu gehören Kopfweg, Migräne, Stimmungsschwankungen, Reizdarmsyndrom, Blähungen, Blasenprobleme, Schwindel, Gleichgewichtsprobleme, Tinnitus, Kribbeln oder Taubheitsgefühle in den Extremitäten, Restless Legs, Hautausschläge sowie Überempfindlichkeit gegenüber Geräuschen, Licht oder Gerüchen mit einer Häufigkeit von 30% innerhalb der FM-Betroffenen (Bennett et al., 2007). Die Autoren erhoben auch folgende Faktoren, die die Beschwerden verschlimmern: mentale Stressoren, Wetterveränderungen, Schlafprobleme und anstrengende Aktivitäten.

Außerdem fanden Wolfe, Michaud et al. (2010) gehäufte Komorbiditäten des FMS. Verglichen mit Patienten/Patientinnen mit anderen rheumatischen Erkrankungen, leiden FM-Betroffene signifikant häufiger zusätzlich an Asthma, Allergien, Diabetes, gastrointestinalen und urogenitalen Erkrankungen. Durch diese breite Palette an Symptomen und Komorbiditäten, erfahren Erkrankte eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität (Fernandez-Feijoo et al., 2022).

Schaefer et al. (2016) analysierten mittels prospektiver Observationsstudie den Verlauf der FM-Symptomatik und dessen Beeinträchtigung über zwei Jahre hinweg. Sie konnten keine signifikante Verminderung des Schmerzes innerhalb des Beobachtungszeitraumes verzeichnen. Zwar zeigten sich signifikante Verbesserungen in den Unterbereichen Schlafstörungen und Müdigkeit, die allgemeine Schlafqualität veränderte sich dadurch jedoch nicht. Ebenso ließ sich keine eindeutige positive Entwicklung der körperlichen Beeinträchtigung und der Lebensqualität feststellen. Dies ließ Schaefer et al. (2016) schlussfolgern, dass die Intensität der FM-Symptomatik und die daraus folgenden Beeinträchtigungen zwar einigen Schwankungen unterliegen, aber im Langzeitverlauf stabil bleiben, mit dem typischen Charakter einer chronischen Erkrankung.

2.3.6. Diagnosekriterien

Durch das bunte Beschwerdebild sowie fehlender klinischer Laboruntersuchungen und bildgebender Verfahren stellt das FMS die medizinische Gemeinschaft oft vor große Herausforderungen in der Diagnosestellung (Berwick et al., 2022). Daher sind eine gründliche Anamnese und Untersuchung unerlässlich um die vielen unspezifischen Symptome, welche

zusätzlich Überschneidungen mit anderen Erkrankungen aufweisen, von anderen ursächlichen Krankheitsbildern zu differenzieren (Häuser et al., 2019). Entgegen früherer Annahmen, muss die Präsenz anderer Krankheiten nicht ausgeschlossen werden, um FM zu diagnostizieren. Das FMS ist eine eigenständige Erkrankung und kann neben anderen Krankheiten bestehen (Wolfe et al., 2016). Die Diagnose beruht derzeit auf einer Kombination aus klinischen Symptomen und diagnostischen Kriterien und Skalen. Neben der medizinischen Gemeinschaft empfinden auch Patienten/Patientinnen den Weg zur endgültigen Diagnosestellung sehr mühsam, stressig und oft kostenintensiv (Arnold et al., 2008). Im Durchschnitt dauert es von den Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung fünf Jahre (Lakomek et al., 2007).

Ein charakteristisches Merkmal des FMS sind die sogenannten „Tender Points“ oder schmerzhaften Punkte am Körper, die auf Druck empfindlich reagieren. Diese Punkte wurden erstmals von Smythe und Moldofsky (1977) identifiziert. 1990 entwickelte das American College of Rheumatology Committee (ACR) als Vorreiter diagnostische Richtlinien für das FMS. Der chronische, weitläufige Schmerz musste laut ACR 1990 für mindestens drei Monate bestehen. Als Hauptkriterium dienten die Tender Points, welche sich gleichmäßig am gesamten Körper verteilt anordnen. Zur Diagnosestellung des FMS mussten mindestens 11 der 18 Punkte positiv auf einen 4 kg starken Druck reagieren. Jahre später zeigte sich jedoch, dass es diesem Messinstrument an Validität und Reliabilität mangelt und sich das komplexe, symptomreiche Bild der FM nicht mit diesen rein somatischen Punkten erfassen lässt (Wolfe, 2003). Hinzu kommt, dass männliche FM-Patienten höhere Schmerztoleranzgrenzen in Dolometer-Messungen angeben als Frauen und daher die Tender Point Diagnostik bei männlichen Erkrankten nicht effizient genug sein könnte (Buskila et al., 2000).

Obwohl die Evaluierung der Tender Points gemäß neuesten Leitlinien nicht mehr für die Diagnosestellung erforderlich ist, sind die Tender Points bis heute noch ein gängiges Instrument in der medizinischen Praxis (Eich et al., 2012; Fitzcharles, Ste-Marie et al., 2013). Für die Befundung der Schmerzsymptomatik raten Häuser et al. (2017) die Patienten/Patientinnen auf großflächige Schmerzareale anstatt Tender Points zu screenen. Im Laufe der Jahre wurden die Diagnosekriterien weiterentwickelt und sollen zu einer Standardisierung und Verbesserung der Diagnosestellung beitragen. Die Überarbeitung der ACR-Kriterien im Jahre 2010 führte zu einer Verschiebung von der Tender Point Zählung zu einer Beurteilung basierend auf einer Kombination von Schmerzsymptomen, anderen Beschwerden und deren Schweregrad sowie Dauer der Symptome (Wolfe, Clauw et al., 2010). Die Autoren beschreiben die Anwendung zweier Fragebögen: den Widespread Pain Index (WPI) und des Symptom Severity Scale Score (SSS). Die Patienten/Patientinnen werden nun anhand einer Punkteanzahl von 0-31 bewertet, wobei ein Schwellenwert von 13 Punkten für

die Diagnosestellung vorgeschlagen wird. Der WPI erfasst die schmerzhaften Areale des Patienten/Patientin innerhalb der letzten Woche, während der SSS den Schweregrad der Begleitsymptome evaluiert. Zwar liegt der Fokus nach wie vor am Hauptmerkmal Schmerz, jedoch bekommen, mittels der überarbeiteten ACR 2010 Richtlinien, nun auch psychische, kognitive und somatische Beschwerden größere Bedeutung (Wolfe, Clauw et al., 2010).

Die Überarbeitung der ACR 2010 Richtlinien führte zu der aktuell besten evidenzbasierten diagnostischen Guideline ACR 2016, so Wolfe et al. (2016). Weiters erklären die Autoren, dass diese Weiterentwicklung der Kriterien die Spezifität und Sensitivität der Diagnose verbesserten und die Identifizierung von FMS-Erkrankten in der klinischen Praxis erleichtere.

ACR 2016 Diagnosekriterien werden erfüllt, wenn folgende Punkte zutreffen:

- WPI ≥ 7 und SSS ≥ 5 (oder WPI 4-6 und SSS ≤ 9)
- Generalisierter Schmerz in mindestens 4 von 5 Körperregionen
- Symptome bestehen für mindestens 3 Monate
- FM schließt nicht andere klinisch wichtige Erkrankungen aus

Neben den ACR-Kriterien wurden verschiedene Instrumente entwickelt, um die Diagnosestellung des FMS zu unterstützen und den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen. Ein Beispiel hierfür ist der FIQ, der das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung und die Lebensqualität bewertet (Bennett, 2005). Weiters erklärt der Autor, dass dieses Assessment Tool aus zehn Fragen besteht. Diese dienen zur Feststellung der Funktionsfähigkeit von Alltagsaktivitäten, zur Quantifizierung der Tage an denen sich Probanden/Probandinnen wohl fühlten und an denen sie nicht fähig waren zu arbeiten. Außerdem wird der Schweregrad bestimmter FM-assoziierter Symptome, wie Schmerz, Fatigue, Steifigkeit der Gelenke, Angstzuständen und Depression, während der Arbeit beziehungsweise des Haushalts bestimmt. Der Fragebogen ist leicht verständlich, sodass Probanden/Probandinnen diesen selbstständig beantworten können und dafür durchschnittlich nicht mehr als 3-5 Minuten benötigen. Weiters führt Bennett (2005) in seinem Artikel aus, dass eine höhere Gesamtpunkteanzahl, eine stärkere Beeinträchtigung für FM-Betroffene im täglichen Leben bedeutet. Die maximale Punkteanzahl ist 100, wobei FM-Erkrankte im Durchschnitt 50 erreichen. Sehr stark betroffene Personen weisen eine Punkteanzahl von 70 oder höher auf. Studien zeigten, dass der FIQ ein valides und reliables Messinstrument ist (Altan et al., 2018; Ghavidel Parsa et al., 2014; Offenbächer et al., 2000; Sarzi-Puttini et al., 2003). White et al. (1999) verglichen den FIQ mit anderen Assessmenttools und stellten fest, dass der FIQ das beste Werkzeug ist um Funktion und Arbeitsunfähigkeit bei FM-Erkrankten zu untersuchen. Weiters hielten sie fest, dass die Gesamtpunkteanzahl des FIQ bei FM-Erkrankten höher ist, als bei anderen chronischen Schmerzsyndromen und daher differentialdiagnostisch hilfreich sei. Darüber hinaus kommt der Fragebogen in vielen Follow-up-Studien zur Anwendung, da er

eine gute Sensibilität aufweist, um Veränderungen nach therapeutischen Interventionen darzustellen (Bennett, 2005). So wurde der FIQ auch in den meisten Studien, die in diesem Review evaluiert werden, als Messparameter für die Lebensqualität eingesetzt.

Trotz der Fortschritte bei der Erstellung von Diagnosekriterien und zusätzlichen Instrumenten bleiben einige Herausforderungen bestehen. Eine größere Sensibilisierung für das FMS und dessen Symptomvielfalt in der medizinischen Gemeinschaft ist erforderlich, um eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen (Häuser et al., 2019). Darüber hinaus besteht Bedarf an weiterer Forschung, um biologische Marker oder bildgebende Verfahren zu identifizieren, die zur Unterstützung der Diagnose beitragen (Maffei, 2020).

2.4. Ätiologie und Pathogenese

Zur Klärung der Pathogenese des FMS wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Forschungsarbeiten durchgeführt. Obwohl die genaue Ursache des Syndroms noch nicht vollständig verstanden ist, deuten zahlreiche Studien daraufhin, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der neurobiologische, genetische, immunologische und psychologische Aspekte bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Syndroms beteiligt sind (Siracusa et al., 2021). Im Folgenden werden die wichtigsten Faktoren zusammengefasst.

2.4.1. Neurobiologische Faktoren

Studien zeigten, dass die Sensibilisierung des zentralen Nervensystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von FM spielt (Borchers & Gershwin, 2015; Siracusa et al., 2021). Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass der generalisierte, chronische Schmerz ein Problem der Schmerzverarbeitung im Gehirn ist und so FM-Patienten/Patientinnen hypersensibel auf Schmerzreize reagieren (Marques et al., 2005). Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren zeigten, dass bei FM-Erkrankten eine veränderte Aktivität in den schmerzverarbeitenden Hirnregionen, wie dem Somatosensorischen Kortex, der Insula, der Amygdala, dem Hypothalamus und dem anteriorer cingulärer Cortex, vorliegt (Gracely et al., 2002; Ichesco et al., 2014; Pujol et al., 2014). Diese Bereiche sind vor allem für die Schmerzmodulation und Schmerzwahrnehmung verantwortlich.

Auf molekularer Ebene konnten Abweichungen im dopaminergen, glutamatergen, serotonergen und noradrenergen System sowie eine gestörte Funktion der körpereigenen Opioid-Systeme festgestellt werden (Baraniuk et al., 2004; Fayed et al., 2010; Harris et al., 2007; Russell et al., 1992; Stratz et al., 1993). In den genannten Studien wiesen FM-Patienten/Patientinnen eine verminderte Aktivität der absteigenden, anti-nozizeptiven Bahnen auf, basierend auf niedrigeren Spiegeln von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin im Liquor cerebrospinalis. Weiters waren im Gegensatz dazu, die Opioid-Werte erhöht, jedoch die Opioid-Rezeptorenbindung gesenkt. Dies hat zur Folge, dass zwar die Grundaktivität des

endogenen Opioid-Systems gesteigert, jedoch die schmerzmodulierende Wirkung des Opioid-Systems vermindert ist. Außerdem beobachteten Studien auch gesteigerte aufsteigende, pro-nozizeptive Bahnen, welche durch die Neurotransmitter Glutamat und Substanz P getriggert wurden und zu einer erhöhten Schmerz Wahrnehmung beitragen können (Fayed et al., 2010; Harris et al., 2009; Russell et al., 1994; Valdés et al., 2010). Viele dieser Neurotransmitter-Mechanismen werden auch mit anderen Symptomen des FMS, wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Fatigue, assoziiert (Clauw et al., 2011).

Zusätzlich spielt die Aktivierung des N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptors eine wesentliche Rolle bei der Sensibilisierung der Rückenmarks- und Gehirnbahnen. Eine Infusion des NMDA-Rezeptors führte zu einer Schmerzreduktion bei 60% aller FM-Probanden/Probandinnen (Sörensen et al., 1997). Diese Dysregulationen der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen und der absteigenden schmerzhemmenden Bahnen tragen zur zentralen Sensibilisierung bei, fassten Borchers und Gershwin (2015) und Siracusa et al. (2021) zusammen.

Andere neurobiologische Faktoren, die in der Pathophysiologie involviert zu sein scheinen, sind neuroendokrine Prozesse, Ungleichgewicht der mitochondrialen Homöostase und Verlust kleiner Hautnervenfasern (Calis et al., 2004; Caro & Winter, 2014; Martínez-Lara et al., 2020). Darüber hinaus können Dysfunktionen des faszialen Systems durch vermehrten peripheren nozizeptiven Input zur zentralen Sensibilisierung beitragen (Liptan, 2023).

2.4.2. Genetische Faktoren

Genetische Veranlagung scheint eine bedeutende Rolle in der Pathogenese von FM zu spielen. Untersuchungen zeigten, dass eine familiäre Häufung von FM-Fällen besteht (Arnold et al., 2013; Arnold et al., 2004). Weiters konnten die Autoren bestimmte genetische Varianten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung der Erkrankung in Verbindung bringen. Dabei wurden vor allem Gene, die für die Regulation von Schmerzempfindung, Entzündungsreaktionen und den Neurotransmitterstoffwechsel verantwortlich sind, in den Fokus der Forschung gerückt (D'Agnelli et al., 2019; Kosek et al., 2016). Einige dieser genetischen Varianten könnten die Schmerzverarbeitung beeinflussen und die Schwelle für Schmerzreize verändern. Dies könnte zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit führen resümierten die Autoren.

Castro-Sánchez et al. (2012) untersuchten die Geschlechtsunterschiede bei FM-Patienten/Patientinnen und fanden heraus, dass Frauen niedrigere Druckschmerzgrenzen und höhere Schmerzintensitäten als männliche Probanden aufwiesen. Männer hingegen zeigten eine längere Symptombdauer und stärkere funktionelle Einschränkung. Sie folgerten daraus, dass das FMS unterschiedliche Ausprägungen zwischen den Geschlechtern annehmen kann.

Siracusa et al. (2021) fassten zusammen, dass bisherige Studien zur Genetik zum Verständnis des FMS beitragen und die Hypothese unterstützen, dass genetische Veränderungen ein potenzieller Faktor der Pathogenese sind. Jedoch darf nicht außeracht gelassen werden, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt und die Genetik allein nicht ausschlaggebend ist.

2.4.3. Immunologische Faktoren

Pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukine 4, 6, 8, 10 und ihr Einfluss auf pathogenetische Prozesse des FMS stehen immer wieder im Fokus der Forschung (Uçeyler et al., 2011). Inflammatorischen Zytokine aktivieren Gliazellen, welche eine wichtige Rolle bei der zentralen Sensibilisierung spielen (Coskun, 2019).

Laut Uçeyler et al. (2011) scheinen zwar pro-inflammatorische Zytokine an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen bei FM-Patienten/Patientinnen involviert zu sein, jedoch konnten sie mittels Meta-Analysen keine einheitlichen Muster der Zytokin-Werte feststellen. Die Heterogenität der Studienergebnisse könnte darauf zurückzuführen sein, dass Zytokine stark von Komorbiditäten, prä- oder postmenopausalem Status, Body-Mass-Index, sowie physischer Aktivität beeinflusst werden und tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, begründeten die Autoren.

26,7% der FM-Betroffenen gaben an, dass der Beginn der FM-Erkrankung in Zusammenhang mit einer akuten Infektion stand (Bennett et al., 2007). Auch andere Studien konnten eine erhöhte Prävalenz von FM-Erkrankungen bei Patienten/Patientinnen mit Hepatitis B und C Virus sowie dem Humanes Immundefizienz-Virus feststellen (Cassisi et al., 2011; Mohammad et al., 2012; Ozsahin et al., 2013). Diese Ergebnisse deuten auf einen infektiösen Trigger in der Pathogenese von FM hin.

Zusammenfassend gibt es Hinweise auf Entzündungsprozesse und immunologische Veränderungen in der Entstehung des FMS, jedoch sind die genaueren Mechanismen noch nicht vollständig geklärt.

2.4.4. Psychologische Faktoren

Psychologische Aspekte wie chronischer Stress, emotionale Traumata, Angstzustände und Depressionen könnten die Entstehung und den Verlauf von FM beeinflussen (Borchers & Gershwin, 2015). Dies untermauern die hohen Prävalenzwerte einer Befragung von FM-Betroffenen von Bennett et al. (2007). Hier gaben 41,9% chronischen Stress, 31,3% emotionale Traumata, 2,9 - 12,2% emotionalen, physischen oder sexuellen Missbrauch in der Kindheit oder im Erwachsenenalter als Ursache für den Krankheitsbeginn an. Außerdem wurde auch eine hohe Komorbiditätsrate von 40 beziehungsweise 38% für Depressionen und Angstzuständen beschrieben.

Weiters sind Schlafstörungen, emotionaler und mentaler Stress bei 68 - 83% der Befragten verantwortlich für eine Zunahme ihrer Symptome. Dies bestätigten auch Malin und Littlejohn (2013) mittels einer Korrelationsstudie. Sie fanden eine signifikante Verschlechterung der Hauptsymptome: Schmerz, Schlafqualität, Fatigue und kognitive Dysfunktion durch Stress.

Es wird vermutet, dass psychologische Faktoren über neurobiologische Mechanismen die Schmerzwahrnehmung verstärken und die Schmerzverarbeitung im Gehirn beeinflussen. Darauf deuten medikamentöse Studien mittels Antidepressiva, auf Serotonin/Norepinephrine-reuptake Inhibitionsbasis, hin (O'Malley et al., 2000). Die positiven Effekte dieser Medikamente auf die Schmerzintensität lassen auf eine Dysfunktion der Neurotransmitterfreisetzung und Bindung bei FM-Erkrankten schließen (Moret & Briley, 2006)

2.5. Therapieansätze

Die Vielfalt der Symptome und unterschiedlichen Ausprägungen aber auch die schwierige Diagnostik sowie noch unklare pathophysiologische Mechanismen stellen eine Herausforderung für die Behandlung des FMS dar (Berwick et al., 2022). Um auf die breite Beschwerdepalette des FMS einzugehen, wird ein ganzheitlicher Ansatz von verschiedenen Guidelines empfohlen (Fitzcharles, Ste-Marie et al., 2013; Macfarlane et al., 2017). Übergeordnet stellt ein gesunder Lebensstil mit aktiver Partizipation der Patienten/Patientinnen den Grundstein der Behandlung des FMS dar (Fitzcharles, Ste-Marie et al., 2013). Da es keine Heilung für Betroffene gibt, empfehlen die Autoren weiters, dass sich Behandlungsansätze auf die Reduktion der Symptome und Verbesserung der Funktion, mit klar definierten Zielen, fokussieren sollen.

Die Physiotherapie sowie die Ergotherapie, spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von FM. Therapeutische Übungen, funktionelles Alltagstraining und Edukation können dazu beitragen schmerzende Strukturen zu entlasten und die Beweglichkeit, Ausdauer und Stabilität zu steigern. So können die Schmerzen reduziert, die Handlungsfähigkeit im Alltag erhöht, die gesellschaftliche Teilhabe und die Lebensqualität verbessert werden (Winkelmann et al., 2017). Weiters empfehlen die Autoren ein individuell angepasstes Übungsprogramm, welches auf die spezifischen Bedürfnisse und körperlichen Fähigkeiten des/der Patienten/Patientin abgestimmt ist.

Masquelier und D'Haeyere (2021) empfehlen in ihrem Review weitere bewegungstherapeutische Ansätze, wie ein angepasstes kardiovaskuläres Fitnesstraining, Krafttraining, Dehnungsübungen und Wassergymnastik. Zusätzlich sollen meditative Bewegungsprogramme wie Yoga, Tai-Chi und Qigong integriert werden. Auch hierbei ist eine individuelle Anpassung des Trainings wichtig, um Überlastung oder Verschlechterung der Symptome zu vermeiden.

Verschiedene Arten der Massage und Lymphdrainage finden aufgrund mangelnder Effektivität oder Studienqualität keine Empfehlung in diversen Guidelines (Fitzcharles, Ste-Marie et al., 2013; Macfarlane et al., 2017; Winkelmann et al., 2017). Neuere randomisierte, kontrollierte Studien verzeichneten jedoch positive Wirkungen von unterschiedlichen Massagearten auf Schmerzintensität, Lebensqualität, Funktion und Fatigue bei FMS-Patienten/Patientinnen (Ekici et al., 2017; Nadal-Nicolás et al., 2020; Salgado et al., 2022).

Die medikamentöse Behandlung von FM umfasst verschiedene Arzneimittelklassen wie Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Muskelrelaxantien. Die Schmerzlinderung, Verbesserung der Schlafqualität sowie die Verminderung von Depressionen und Fatigue stehen hierbei im Fokus der medikamentösen Therapie (Tzadok & Ablin, 2020). Betreffend der Anwendung der Medikamente herrscht jedoch große Uneinigkeit zwischen den Behandlungsleitlinien. Während in manchen pharmazeutische Therapieansätze befürwortet werden, geben andere nur moderate bis niedrige Empfehlungen dafür ab (Ablin, Fitzcharles et al., 2013; Macfarlane et al., 2017; Fitzcharles, Ste-Marie et al., 2013). Die medikamentöse Behandlung zeigt oft nur einen eingeschränkten Benefit, weist jedoch gleichzeitig diverse Nebenwirkungen auf. Daher wird diese Form der Therapie nur unterstützend und meist zeitlich limitiert eingesetzt (Macfarlane et al., 2017).

Neben bewegungstherapeutischen und medikamentösen Therapieansätzen stellen psychotherapeutische Interventionen, insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie, einen weiteren Eckpfeiler der Behandlung von FM dar (Ablin, Fitzcharles et al., 2013). Im Mittelpunkt der Psychotherapie stehen maladaptive Krankheitsbewältigungsstrategien, wie zum Beispiel Katastrophisieren und unangemessenes Vermeidungsverhalten. Außerdem unterstützt die Psychotherapie bei der Stressbewältigung, bei der Lösung von interpersonellen Problemen und der Behandlung von komorbiden psychischen Störungen und Erkrankungen, wie Depressionen und Angststörungen (Köllner et al., 2017). Sie fördert den Umgang mit den Herausforderungen des FMS und kann so die Lebensqualität verbessern. Insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie beeinflusst die Schmerzverarbeitung und kann somit zu einer Reduktion der Schmerzintensität beitragen (Bernardy et al., 2013).

Zusätzlich zu den konventionellen Therapieansätzen zeigen auch alternative Behandlungsmethoden wie Akupunktur oder eine Ernährungsumstellung, zum Beispiel eine glutenfreie, anti-entzündliche Diät, symptomlindernde Wirkung (Itoh & Kitakoji, 2010; Lowry et al., 2020).

Bennett (2002) fordert eine individualisierte und ganzheitliche Herangehensweise mit bio-psycho-sozialem Ansatz. Die Osteopathie bietet ein breites Spektrum an Maßnahmen zur ganzheitlichen Behandlung. Im Fokus steht dabei der Mensch als eine funktionelle

dynamische Einheit, in der sich Körper und Geist in Wechselwirkung befinden und gemeinsam den Gesundheitszustand beeinflussen (Liem, 2013). Hruby et al. (2020) postulierten „die fünf Modelle der Osteopathie“, die den ganzheitlichen Ansatz der Osteopathie widerspiegeln. Oberstes Behandlungsziel ist es demnach therapeutische Maßnahmen auf biomechanischer, neurologischer, respiratorisch-zirkulatorischer, metalbol-energetischer und biopsychosozialer Ebene zu setzen, um so die individuellen körpereigenen Selbstheilungs- und Anpassungsfähigkeiten zu unterstützen. Die osteopathische Herangehensweise ist damit eher patienten- als krankheitsorientiert, erklärten die Autoren.

Die osteopathische Praxis beinhaltet eine Untersuchung des ganzen Körpers um somatische Dysfunktionen, Gewebeveränderungen und Zusammenhänge zwischen diesen aufzuspüren. Die darauffolgende manuelle Behandlung hat zum Ziel auf die Physiologie des/der Patienten/Patientin einzuwirken, um so somatische Dysfunktionen zu lösen und dem Organismus zu Selbstkorrektur und Homöostase zu verhelfen (Liem, 2013). D’Alessandro et al. (2016) erörterten die modulierende Wirkung von Osteopathie auf inflammatorische und neuroinflammatorische Prozesse und erhöhte sympathische Aktivität. Sie sind der Meinung, dass Osteopathie Neuroinflammation hemmt und so der zentralen Sensibilisierung entgegenwirken kann. Darüber hinaus scheint Osteopathie die mentale Gesundheit bei chronischen Schmerzpatienten positiv zu beeinflussen. So konnten Edwards und Toutt (2018) signifikante Verbesserungen von Angststörungen und der mentalen Gesundheit durch eine 2-wöchige osteopathische Behandlung feststellen.

Zentrale Sensibilisierung, eine große Vielfalt an körperlichen Symptomen und auch eine ausgeprägte psychische Komponente - all das sind fundamentale Elemente des FMS. Aufgrund des ganzheitlichen Ansatzes, könnte Osteopathie daher Erleichterung für FM-Patienten/Patientinnen bringen. In der Vergangenheit konnten schon einige Autoren positive Effekte von osteopathischen Behandlungen auf die Schmerzintensität, Schlafqualität, Funktion und Lebensqualität bei FM-Betroffenen nachweisen (Dal Farra et al., 2021; Gamber et al., 2002; Marske et al., 2018). Randomisierte, kontrollierte Studien werden nun im folgenden Review auf deren Evidenz und Verzerrungsrisiko analysiert, um klare Empfehlungen für die Behandlung von FM mittels Osteopathie geben zu können.

3. Ziel des Reviews

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu geben, um die Wirksamkeit osteopathischer Behandlungen und Techniken in Bezug auf die Schmerzintensität und Lebensqualität von Personen mit FM zu bewerten. Es wird festgestellt, ob nachweisbare Effekte dokumentiert werden können und in welchem Ausmaß diese durch die Anwendung osteopathischer Methoden erzielt werden können. Zusätzlich werden die eingeschlossenen Studien auf ihr Verzerrungsrisiko evaluiert. Des Weiteren wird differenziert, welche spezifischen osteopathischen Techniken und Behandlungsansätze den größten Einfluss auf die Parameter Schmerzintensität und Lebensqualität haben. Die erstellte Übersichtsarbeit soll die Forschungsfrage: „Hat Osteopathie einen Einfluss auf die Schmerzintensität und auf die Lebensqualität bei FM-Patienten/Patientinnen?“ beantworten.

4. Methodik

4.1. Studiendesign

Zur umfassenden Analyse der aktuellen Studienlage wurde ein systematisches Review erstellt. Dieses stützt sich auf die Berichtselemente der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checkliste (Liberati et al., 2009). Die PRISMA - Checkliste befindet sich im Anhang B und bietet eine Übersicht auf welchen Seiten die Berichtselemente in diesem Review zu finden sind. Weiters wurde das PICO-Schema zur Formulierung der Forschungsfrage angewandt (Schardt et al., 2007).

4.2. Auswahlkriterien

RCTs gelten in der klinischen Forschung als Goldstandard für die Evaluation der Wirksamkeit von Behandlungsinterventionen (Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, AWMF-IMWi, ÄZQ, 2021). Daher wurden in diesem Review ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Diese mussten ein paralleles oder ein cross-over Design aufweisen. Forschungsschwerpunkt dieser Studien stellte die Testung der Effektivität einer oder mehrerer osteopathischer Interventionen verglichen mit einer oder keiner Kontrollintervention dar. Dabei konzentrierte sich die Literaturrecherche auf deutsch- und englischsprachige Studien.

Weiters wurden nur Versuchsanordnungen inkludiert, deren alleiniger Forschungsbereich FMS-Erkrankte, darstellt. Aufgrund der noch unklaren Ätiologie grenzt sich das FMS von anderen chronischen Schmerzen wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis oder sekundäre chronische Schmerzsyndrome ab (Treede et al., 2019). In vielen Untersuchungen werden chronische Schmerzen, welche sich nur auf einen Körperbereich, wie zum Beispiel chronischer Nackenschmerz oder chronisches Beckenschmerzsyndrom, erforscht. Auch diese unterscheiden sich klinisch wesentlich vom FMS und wurden daher in diesem Review nicht berücksichtigt (Fitzcharles et al., 2021).

Um die Wirkung von Osteopathie auf FM assoziierte Beschwerden zu untersuchen, wurden ausschließlich Interventionen eingeschlossen, die Inhalt osteopathischer Modelle sind. Als osteopathische Interventionen werden manipulative Techniken, wie High Velocity Low Amplitude (HVLA) - und Thrust Techniken, mobilisierende Techniken, wie General Osteopathic Treatments (GOT), Muskelenergietechniken (MET), Myofascial Release, Inhibition, Strain - Counterstrain - Techniken, Listening, kranial-osteopathische Techniken, und viszerale Techniken betrachtet (Hruby et al., 2020).

Weiters wurden sowohl Studien mit befundorientierten als auch nach Protokoll durchgeführte osteopathische Behandlungen im Review berücksichtigt. Aufgrund der intrinsischen Variabilität

von manuellen Techniken gab es keine Limitation in Bezug auf Dauer und Häufigkeiten der Behandlungen. Als Vergleichsintervention zählte eine konventionelle Versorgung, Scheinbehandlung (manuell oder geräteappliziert) und andere Behandlungen (medikamentös oder nicht-medikamentös).

Die Schmerzintensität als Untersuchungsparameter ist naheliegend, jedoch zeigen Studien, dass bei chronischen Schmerzpatienten/-patientinnen, auch die Lebensqualität deutlich vermindert ist (Turk et al., 2016). Im Review eingeschlossene Studien sollten daher nicht nur die Schmerzintensität, sondern auch die Lebensqualität untersuchen. Die Schmerzintensität sollte mittels Visueller Analogener Skala (VAS) oder Numeric Rating Scale gemessen werden. Diese Messinstrumente zeigen hohe Validität und Reliabilität (Ferreira-Valente et al., 2011). Die Lebensqualität sollte mittels FIQ oder Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) evaluiert werden. Auch diese Fragebögen wurden für valide und reliabel beurteilt (Offenbaecher et al., 2000; Ware et al., 1998).

Im Review wurden sowohl publizierte Artikel von Fachzeitschriften als auch graue Literatur, wie zum Beispiel Masterarbeiten eingeschlossen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf aktuelle Studien gelegt, daher wurden RCTs ab Erscheinungsjahr 2010 berücksichtigt. Zusammenfassend werden in Tabelle 1 die Einschlusskriterien übersichtlich aufgelistet.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Studiendesign	RCT mit parallelem oder cross-over Design
Sprache	Deutsch oder Englisch
Probanden/Probandinnen	FM-Erkrankte
Intervention der Versuchsgruppe	osteopathische Techniken
Intervention der Kontrollgruppe	keine Intervention, konventionelle Versorgung, Scheinbehandlung oder andere therapeutische Behandlungen
Abhängige Variablen	Schmerzintensität und Lebensqualität
Quellen	Publizierte Artikel und graue Literatur ab Erscheinungsjahr 2010

4.3. Literatursuche

Im Zeitraum von 1. November 2022 bis 31. August 2023 wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Folgende Datenbanken wurden hierfür durchsucht:

- PubMed (US National Library of Medicine),
- Cochrane Library,
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database),
- Embase
- OSTMED.DR (Osteopathic Medical Digital Repository).

Weiters wurde gezielt in folgenden Fachzeitschriften nach geeigneten Studien gesucht:

- „Osteopathie Medizin“,
- „Deutsche Zeitschrift für Osteopathie“,
- „Journal of Osteopathic Medicine“,
- „International Journal of Osteopathic Medicine“

Auch graue Literatur wurde in die Literaturrecherche miteinbezogen. Hierfür wurden die Plattform von „Google Scholar“ genutzt und die Datenbanken von „osteopathic-research.com“ und „Osteopathic Research Institute“ der Osteopathie Schule Deutschland auf geeignete Abschlussarbeiten durchforstet. Mittels Schneeballprinzip wurde in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien nach weiteren geeigneten Studien gesucht. Für fehlende Informationen zu den Studien wurden Errata, Supplements, Konferenzbeiträge, Ethikbeschlüsse und zusätzliche Anhänge berücksichtigt. Auch die Website „clinicaltrials.gov“ wurde für weitere Informationen durchsucht und gegebenenfalls wurden die Autoren per Mail kontaktiert.

Die Literatursuche beschränkte sich auf folgende Begriffe: „osteopathic“, „osteopathy“, „Osteopathie“, „manual“, „chiropractic“, „Chiropraktik“, „manipulative“, „Manipulation“, „HVLA“, „OMT“, „craniosacral“, „fascial therapy“, „counterstrain“, „mobilization“, „Mobilisation“, „visceral“, „myofascial“, „listening“, „inhibition“, „MET“ und „GOT“. Diese englischen oder deutschen Suchbegriffe mussten mit den Suchbegriffen „fibromyalgia“ oder „Fibromyalgie“ in Verbindung stehen. Hierfür kam der Boolesche Operator „AND“ zur Anwendung. Diese Wörter sollten im Titel oder Abstract zu finden sein. Außerdem kam ein Filter, der nur RCTs einschließt zur Anwendung. In den kleineren Datenbanken und Zeitschriften beschränkte sich die Suche auf die Wörter „Fibromyalgia“ und „Fibromyalgie“.

Titel, Abstracts und in weiterer Folge auch die jeweiligen Volltexte wurden von der Autorin analysiert und auf deren Übereinstimmung der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Schritte der Studienauswahl werden detailliert im PRISMA Flussdiagramm (Abbildung 1) dargestellt.

4.4. Prozess der Datengewinnung und Datendetails

Um die Hauptcharakteristika der Studien zu erfassen, wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet. In diesem wurden die Autoren der Studie, Publikationsjahr, untersuchte Parameter, FMS-Diagnosekriterien, Probandenanzahl der Versuchs- und Kontrollgruppe, Durchschnittsalter der Probanden/Probandinnen, prozentuelle Verteilung der Männer und Frauen und die Hauptmerkmale der Versuchs- und Kontrollintervention (Behandlungsdauer, -intervall, und -techniken) zusammengefasst.

Ein weiteres Protokoll kam zur Anwendung um die Interventionen und Ergebnisse ausführlicher zu dokumentieren. Das Erstellen der Protokolle wurde ebenfalls von der Autorin übernommen.

Die primären untersuchten Parameter des Reviews waren Schmerzintensität und Lebensqualität. Die Ergebnisse der Mittelwerte inklusive der Standardabweichung der Versuchs- und Kontrollgruppe und Signifikanzniveaus am Ende der Intervention und den Follow-ups wurden hierfür gesammelt.

4.5. Bewertung des Verzerrungsrisikos der Studien

Die Ermittlung des Bias-Risikos ist ein wichtiger Aspekt, um einzuschätzen, inwieweit ein Studienergebnis möglicherweise Verzerrungen unterliegt und daher weniger vertrauenswürdig und aussagekräftig ist (Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, AWMF-IMWi, ÄZQ, 2021). Das Verzerrungsrisiko (Risk-of-Bias) der inkludierten Studien wurde mittels Cochrane Risk-of-Bias Tool 2 (RoB 2) ermittelt. Dieses Bewertungstool besteht aus fünf Domänen: Bias durch den Randomisierungsprozess, durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen, durch fehlende Ergebnisdaten, durch die Ergebnismessung und durch die Selektion des berichteten Ergebnisses (Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, AWMF-IMWi, ÄZQ, 2021). Die Evaluation erfolgte für jeden Messparameter separat. Hierzu wurde zuerst jede Domäne mit hohem, niedrigem oder unklarem Verzerrungsrisiko bewertet und anschließend ein generelles Bias-Risiko für die gesamte Studie ermittelt. Außerdem wurden die einzelnen Domänenbewertungen untereinander verglichen, um Gemeinsamkeiten zu identifizieren und eventuell daraus zukünftige Empfehlungen zur Verhinderung dieser Verzerrungen abzuleiten. Der gesamte Prozess der Verzerrungsrisikobewertung wurde von der Autorin durchgeführt.

4.6. Synthese der Ergebnisse

Zuerst erfolgte ein Gesamtüberblick über die wichtigsten Merkmale der inkludierten Studien. Diese Charakteristika wurden anschaulich in Tabellen (Tabelle 2 und 3) aufgelistet und im Fließtext genauer beschrieben. Weiters wurden die einzelnen Messwerte der Parameter Schmerzintensität und Lebensqualität der Follow-up Untersuchungen analysiert. Diagramme

(Abbildung 5, 6 und 7) dienen zur Darstellung der Messergebnisse im zeitlichen Verlauf. Außerdem wurden die Interventionen der Versuchsgruppen in osteopathische Schwerpunkte wie zum Beispiel Myofascial Release, Craniosacrale Therapie, GOT und HVLA Thrusts zusammengefasst. Nach Betrachtung der Messergebnisse der Outcome Parameter, in Bezug auf die durchgeführte Intervention, Dauer und Häufigkeit der osteopathischen Behandlung, wurden Tendenzen der Effektivität von osteopathischen Maßnahmen ermittelt.

5. Ergebnisse

5.1. Studienauswahl

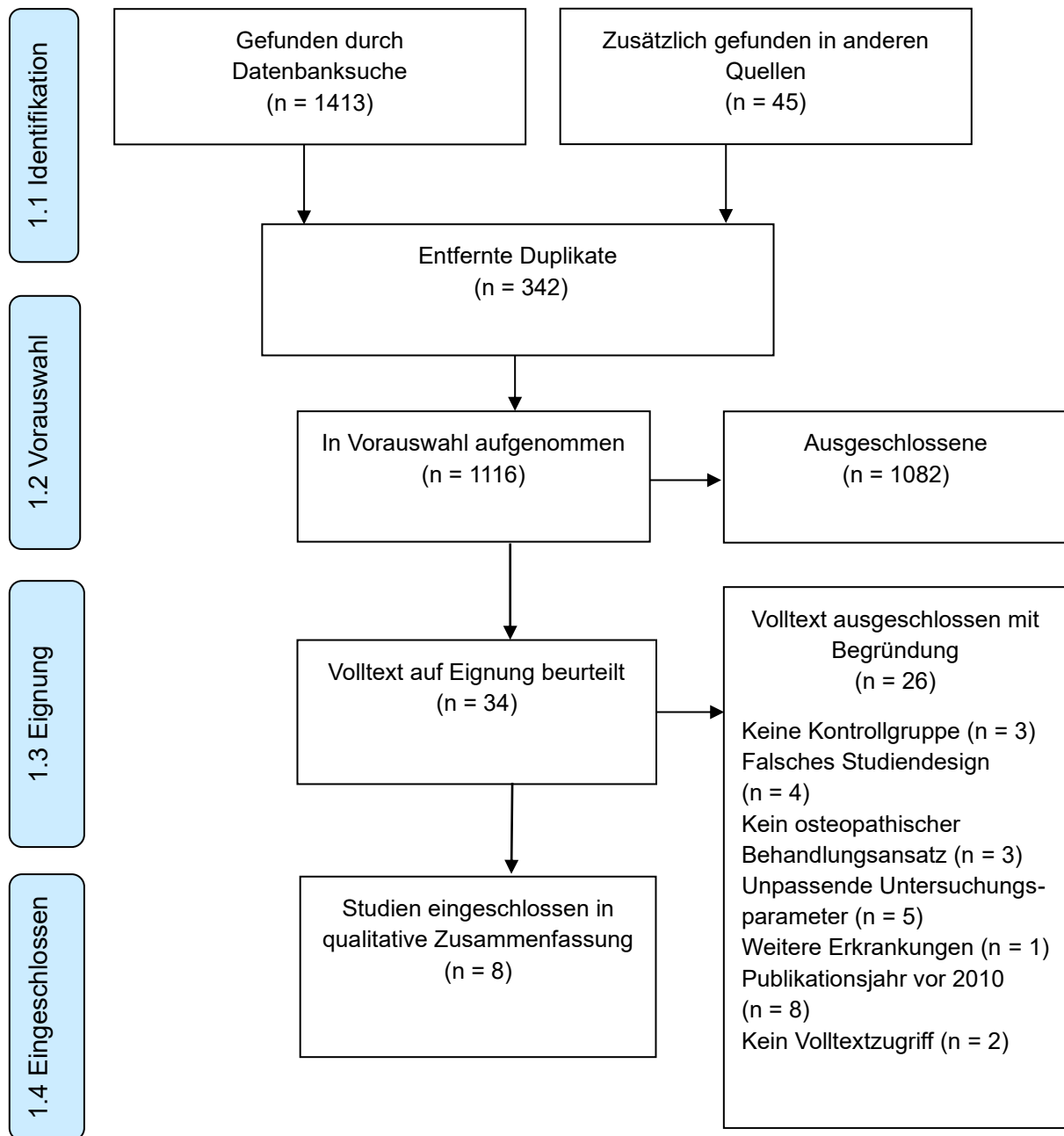
Die Suche ergab insgesamt 1458 Resultate, davon wurden 342 als Duplikate identifiziert und gelöscht. Weitere 1082 wurden abgelehnt, nachdem der Titel und das Abstract gelesen wurden und als nicht passend eingestuft wurden. Letztendlich wurden weitere 26 ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Gründe dafür waren:

- keine Kontrollgruppe,
- falsches Studiendesign wie zB. Pilotstudie, Fallstudie oder retrospektive Studie,
- Interventionen in der Versuchsgruppe, die gemäß Hruby et al. (2020) keiner osteopathischen Technik zugeordnet werden können,
- unpassende Untersuchungsparameter,
- weitere Erkrankungen sind ebenfalls Forschungsgegenstand,
- Publikationsjahr vor 2010,
- kein Volltextzugriff verfügbar.

Genauere Zahlen dazu können in dem folgenden Fließdiagramm (Abbildung 1) entnommen werden. Dies wurde in Anlehnung an das PRISMA Statement erstellt (Moher et al., 2009).

Insgesamt entsprachen acht Studien den Ein- und Ausschlusskriterien. Diese fanden Einzug in das Review und wurden qualitativ analysiert. Die Gesamtanzahl der Probanden/Probandinnen beläuft sich auf 580. Die Teilnehmer-/Teilnehmerinnenanzahl in den eingeschlossenen Studien variiert zwischen 50 und 111.

Abbildung 1 Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen des systematischen Reviews basierend auf PRISMA Statement



5.2. Studienmerkmale

Alle inkludierten Studien waren randomisierte, kontrollierte Studien ($n = 8$) und wiesen eine parallele Versuchsanordnung auf. Die durchschnittliche Stichprobengröße war 73. Die Probanden/Probandinnen waren durchschnittlich 47,4 Jahre alt und Großteils (über 95%) weiblich. Die Diagnose „Fibromyalgie“ musste von einem Allgemeinmediziner oder Facharzt gestellt worden sein. In drei Studien mussten die Versuchsteilnehmer/-teilnehmerinnen zusätzlich die ACR 1990 Kriterien erfüllen (Albers et al., 2017; Castro-Sánchez et al., 2011a; Coste et al., 2021). Nur Alptug et al. (2023) und Ince et al. (2023) verwendeten die neuesten Diagnoserichtlinien nach ACR 2016.

In allen Versuchsanordnungen war VAS ein wiederkehrender Messparameter, jedoch nur drei Studien gaben die Skala als primären Ergebnisparameter an (Albers et al., 2017; Coste et al., 2021; Ince et al., 2023). Die Schmerzintensität zu Beginn war im Mittelwert 7,5 auf der Skala von 0-10. Der niedrigste durchschnittliche Ausgangswert war 5,0 (Alptug et al., 2023) und der Höchste 9,4 (Castro-Sánchez et al., 2011a). Thakur et al. (2013) maßen zwar die Schmerzintensität mittels VAS, jedoch beschrieben sie nicht die genauen Werte in ihrer Studie, sondern stellten hierfür nur die t- und p-Werte zwischen den Gruppen dar.

Zur Messung der Lebensqualität wurden FIQ oder SF-36 Fragebogen verwendet. Die Ausgangswerte des FIQ variierten zwischen dem niedrigsten Wert von 48,3 (Alptug et al., 2023) und 77,9 als höchstem Wert (Thakur et al., 2013). Im Durchschnitt lagen sie bei 59,2 Punkten. Bennett et al. (2009) teilten den Total-FIQ-Score in drei Schweregrade ein. Eine Gesamtpunkteanzahl zwischen 0 und 39 weist auf eine milde Beeinträchtigung durch das FMS hin. Größer als 39 und bis 59 Punkte zeigen einen moderaten Effekt an und über 59 Punkte deuten auf eine schwere Beeinträchtigung durch die Erkrankung hin. Demzufolge erfuhren die eingeschlossenen Probanden/Probandinnen eine moderate bis schwere Einschränkung ihrer Lebensqualität durch das FMS.

Zwei Studien verwendeten den SF-36 Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität (Castro-Sánchez et al., 2011a; Matarán-Penarrocha et al., 2011). Hier schwankten die Ausgangswerte je nach Dimension zwischen 25,2 und 81,1 Punkten. Die durchschnittliche Gesamtpunkteanzahl lag bei 59,2 (Castro-Sánchez et al., 2011a) bzw. 58,8 (Matarán-Penarrocha et al., 2011). In beiden Studien wurde die Lebensqualität durch die Einschränkung der physische Rollenfunktion am meisten beeinflusst.

Alle acht Studien untersuchten auch andere Parameter, wie Schlafqualität oder mentale Gesundheit. Das Review beschränkt sich jedoch nur auf die Evaluierung der Schmerzintensität (VAS) und Lebensqualität (FIQ oder SF-36) der Studien.

Sowohl die osteopathischen Behandlungsansätze als auch die Kontrollinterventionen variierten innerhalb der eingeschlossenen RCTs. In drei Studien wurden als Versuchsintervention Myofascial Release nach Protokoll angewandt (Castro-Sánchez et al., 2011a; Matarán-Penarrocha et al., 2011; Thakur et al., 2013). Ausschließlich Thakur et al. (2013) verglichen einen osteopathischen Therapieansatz mit einer konventionellen Behandlung, welche neben Atemübungen und anderen aktiven Übungen für Nacken, Schultern und Arme, auch klassisch physikalische Interventionen, wie Wärmepackungen und Strombehandlungen beinhalteten. Außerdem inkludierte die Kontrollbehandlung auch tägliches Walking und Radfahren. In den anderen zwei Studien erhielt die Kontrollgruppe scheingeräteapplizierte Behandlungen an der Wirbelsäule (Castro-Sánchez et al., 2011a; Matarán-Penarrocha et al., 2011). Das Ultraschallgerät, beziehungsweise das Magnetfeldgerät, waren hierbei abgeschaltet. Die Scheinbehandlung war deutlich kürzer als die osteopathische Intervention. Sie dauerte nur 30 Minuten, während die Versuchsgruppe eine Therapie von 60 bis 90 Minuten erhielt.

In der osteopathischen Gruppe von Castro-Sánchez et al. (2011b) wurde Craniosacrale Therapie nach Protokoll angewandt. Auch hier erhielt die Kontrollgruppe eine deutlich kürzere scheingeräteapplizierte Behandlung an der Wirbelsäule.

Die Studienanordnung von Alptug et al. (2023) beinhaltete zwei Versuchsgruppen. Eine erhielt aktives, perzeptives Training und die andere passive Bindegewebs- und Gelenkmobilisationen. In der weiteren Analyse wird jedoch nur die Versuchsgruppe, welche manuelle Therapie erhielt und die Kontrollgruppe, welche keine Intervention bekam, untersucht.

In der Studie von Coste et al. (2021) bekamen die Probanden/Probandinnen der Versuchsgruppe eine 15 bis 20-minütige osteopathische Behandlung, welche Mobilisationen und Manipulationen der Gelenke und Dehnungen der Muskeln beinhaltete. Ein ähnliches Interventionsschema mit gleichem zeitlichem Ablauf erhielt die Kontrollgruppe. Jedoch wurden hier die Techniken nur bis zur Mitte der Bewegungsamplitude durchgeführt und nicht wie in der Osteopathie-Gruppe bis zum Bewegungsende. Auf Manipulationen wurde hierbei verzichtet. Eine vergleichbare Versuchsanordnung zeigte sich in der Untersuchung von Ince et al. (2023). Hier wurde die experimentelle Gruppe mittels HVLA Thrusts an voruntersuchten somatischen Dysfunktionen behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt im gleichen zeitlichen Ausmaß Scheinmanipulationen mit sanften Impulsen an nicht dysfunktionalen Wirbeln.

Albers et al. (2017) hatten neben der Kontrollgruppe, welche gar keine Intervention erhielt, zwei Versuchsgruppen, die beide individuelle osteopathische Behandlungen bekamen. Eine Gruppe fokussierte sich auf GOT, welche durch sanfte, große rhythmische Mobilisationen der

dysfunktionalen Körperbereiche gekennzeichnet war. Die Probanden/Probandinnen der anderen Gruppe erhielten eine ganzheitliche, auf die persönlichen Bedürfnisse abgestimmte, osteopathische Behandlung für das parietale, craniosacrale und viszerale System.

Insgesamt wiesen die osteopathischen Behandlungseinheiten sehr heterogene Charakteristika auf. Die Behandlungsdauer variierte stark, von 15 bis 90 Minuten, innerhalb der RCTs. In fünf Versuchsanordnungen wurden die Einheiten jedoch mindestens 45 Minuten angesetzt. Thakur et al. (2013) machten keine Angaben diesbezüglich. Die kürzeste Behandlungsserie dauerte zwei Wochen, wobei hier täglich Behandlungen erfolgten (Thakur et al., 2013). Die längste Serie dauerte 25 Wochen, wobei nur alle zwei Wochen eine Behandlung stattfand (Matarán-Penarrocha et al., 2011). Daraus ergibt sich, dass die Probanden/Probandinnen je nach Studie zwischen 6 und 40 osteopathische Therapieeinheiten erhielten.

In sieben Studien wurden Follow-up Untersuchungen durchgeführt (Albers et al., 2017; Alptug et al., 2023; Castro-Sánchez et al., 2011a; Castro-Sánchez et al., 2011b; Coste et al., 2021; Ince et al., 2023; Matarán-Penarrocha et al., 2011). Diese variierten zwischen einer Woche bis zu einem Jahr nach der letzten Intervention.

Albers et al. (2017) hatten eine sehr geringe Drop-out Quote von 2%. Auch Alptug et al. (2023) und Ince et al. (2023) verzeichneten einen Ausfall von unter 5% bis zum letzten Follow-up nach drei Monaten. Castro-Sánchez et al. (2011a und 2011b) hatten einen Verlust von unter 9% bis zum Ende der Interventionen. Coste et al. (2017) und Matarán-Penarrocha et al. (2011) verzeichneten einen deutlich größeren Ausfall von 22,8% beziehungsweise 19,2% bis zum Behandlungsende. Thakur et al. (2013) machte hierzu keine Angaben.

Weitere Details zu den Studienmerkmalen, wie Ziele der einzelnen Studien, Outcome-Parameter, Anzahl der Teilnehmer/Teilnehmerinnen, Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung, Diagnosestellung und einen Überblick über Versuchs- und Kontrollintervention sind in Tabelle 2 ersichtlich. In Tabelle 3 werden die osteopathischen Versuchsinterventionen detailliert beschrieben. Das Kreisdiagramm in Abbildung 2 zeigt die prozentuelle Aufteilung der osteopathischen Behandlungsansätze der inkludierten Studien.

Tabelle 2 Übersicht der inkludierten Studien

Autor/Jahr	Zielsetzung	Outcome Messinstrumente	Stichprobe	Diagnose- stellung	Versuchsintervention	Kontrollintervention
Castro-Sánchez et al. (2011a)	Einfluss von Myofascial Release auf Schmerz, Angst, Schlafqualität, Depression, Lebensqualität bei FM-Erkrankten.	VAS SF-36	n = 64 weiblich: 95,4% Alter: 47,8 Jahre	Diagnos- tizierte FM nach ACR 1990	n = 32 1x pro Woche für 20 Wochen Dauer: 90 min. Myofascial Release	n = 32 1x pro Woche für 20 Wochen Dauer: 30 min. Schein-Magnetfeldtherapie an HWS und LWS
Castro-Sánchez et al. (2011b)	Effekte von Myofascial Release auf Schmerz, Funktion und posturale Stabilität bei FM-Erkrankten.	VAS FIQ	n = 94 weiblich: k.A. Alter: 54,4 Jahre	ärztlich, diagnos- tizierte FM	n = 47 2x pro Woche für 20 Wochen Dauer: 60 min. Myofascial Release	n = 47 2x pro Woche für 20 Wochen Dauer: 30 min. Schein-Kurzwelle und Schein- Ultraschall an der WS
Matarán-Penarrocha et al. (2011)	Einfluss von Craniosacraler Therapie auf Angstzustände, Depression und Lebensqualität bei FM-Erkrankten.	VAS SF-36	n = 104 weiblich: 96,4% Alter: 49,1 Jahre	Diagnos- tiziertes FMS von einem Rheuma- tologen	n = 52 jede 2. Woche für 25 Wochen Dauer: 60 min. Craniosacrale Therapie	n = 52 2x pro Woche für 25 Wochen Dauer: 30 min. Schein-Ultraschall an WS
Thakur et al. (2013)	Effektivität von Myofascial Release bei FM-Erkrankten.	VAS FIQ	n = 52 weiblich: k.A. Alter: 39,6 Jahre	k.A.	n = 22 2 Wochen lang Dauer: k.A. Myofascial Release	n = 30 2 Wochen lang Dauer: k.A. Konventionelle Therapie: Wärme- packungen, Interferenzstrom, Ultraschall, aktive Übungen für Nacken, OE, Atemübungen, 30 min. Walking pro Tag, zusätzlich Radfahren

Albers et al. (2017)	Effektivität von 2 osteopathischen Behandlungsansätzen auf Schmerz, Druckschmerzgrenze und Schwere der FM-Erkrankung.	VAS FIQ	n = 50 weiblich: 98% Alter: 54,9 Jahre	Diagnostiziert von Allgemeinmedizinern nach ACR 1990	10 Einheiten innerhalb von 12 Wochen Dauer: 45 min. 1.VG: n = 17 GOT 2.VG: n = 19 ganzheitliche osteopathische Behandlung	n = 14 Keine Therapie
Coste et al. (2021)	Effektivität von osteopathischer Manipulation auf Schmerz, Fatigue, Funktion und Lebensqualität bei FM-Erkrankten.	VAS FIQ	n = 101 weiblich: 94% Alter: 50,6 Jahre	Erfüllen der ACR 1990 Richtlinien für mehr als 1 Jahr	n = 51 1x pro Woche für 6 Wochen Dauer: 15-20 min. Progressive Mobilisation (inkl. Thrusts) und Dehnungen	n = 50 Scheinbehandlung im gleichen Ausmaß Gleiches Behandlungsprotokoll; Manöver nur midROM, keine Thrusts
Ince et al. (2023)	Effektivität von spinaler Manipulation in Ergänzung zu medikamentöser Therapie bei FM-Erkrankten.	VAS rFIQ	n = 60 weiblich: 100% Alter: 41,7 Jahre	Erfüllen der ACR 2016 Diagnose-richtlinien	n = 20 2x pro Woche für 3 Wochen Dauer: 20 min. HVLA Thrusts an gesamter WS	n = 20 Scheinbehandlung im gleichen Ausmaß gleicher Behandlungsablauf mit sanften Impulsen an nicht dysfunktionalen Wirbeln (keine Locking Positionen)

Alptug et al. (2023)	Effekte von perzeptiver Rehabilitation und Mobilisation auf die Symptome und Einschränkungen von FM-Erkrankten.	VAS rFIQ	n = 55 weiblich: 94,5% Alter: 41,0 Jahre	Diagnostiziert von Allgemeinmedizinern nach ACR 2016	n = 20 2x pro Woche für 8 Wochen Dauer: 60 min. Bindegewebs- und Gelenkmobilisation	n = 18 keine Therapie
-----------------------------	---	-------------	--	--	--	------------------------------

FM – Fibromyalgie; **ACR** – American College of Rheumatology; **VAS** – Visual analogue scale; **SF-36** – Short Form 36-Item Health Survey; **FIQ** – Fibromyalgia Impact Questionnaire; **rFIQ** – revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; **EOR** – End of range; **midROM** – mid range of motion; **OE** – obere Extremität; **UE** – untere Extremität; **WS** – Wirbelsäule; **VG** – Versuchsgruppe; **HVLA** – High Velocity Low Amplitude; **GOT** – General Osteopathic Movement; **k.A.** – keine Angaben.

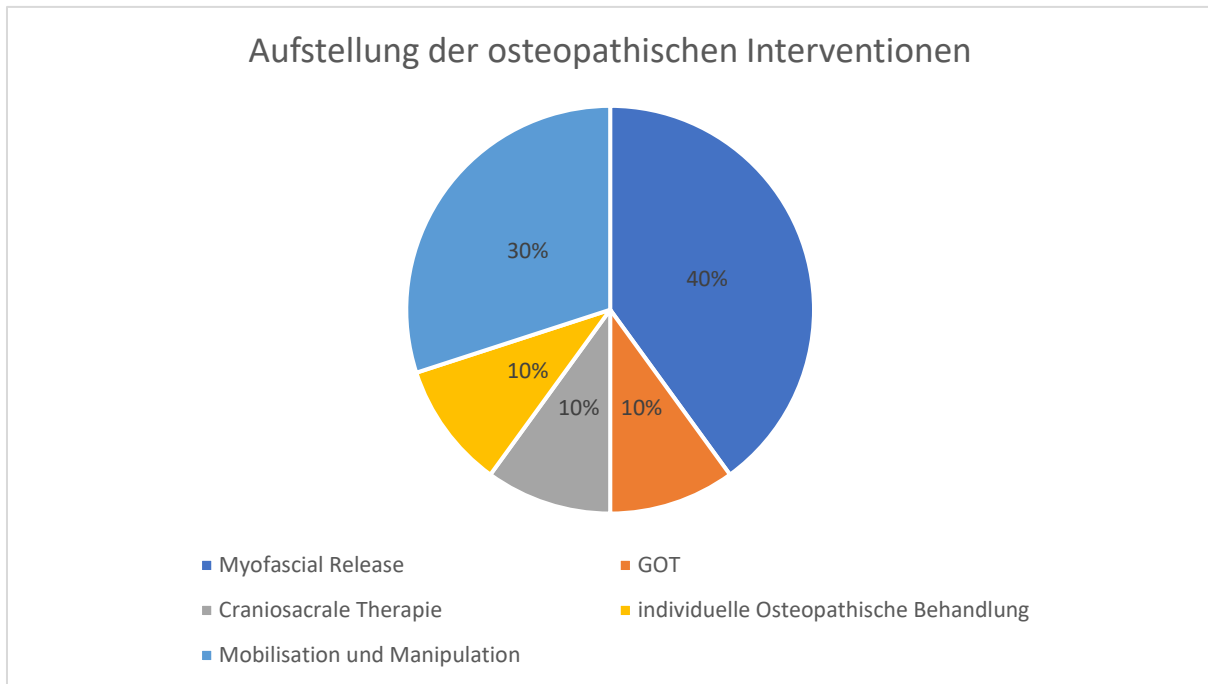
Tabelle 3 Beschreibung der osteopathischen Interventionen

Autor/Jahr	Osteopathische Intervention	Behandler/ Behandlerin	Genauere Beschreibung
Castro-Sánchez et al. (2011a)	Myofascial Release nach Protokoll	Physiotherapeut/ Physiotherapeutin mit Spezialisierung in Myofascial Release	Myofascial Release an der Insertion des M. temporalis, Release der Falx cerebri mittels Frontal Lift, Release des Tentorium cerebelli mittels Synchronisation der Os temporale, Release der cervicalen Faszie, der vorderen Thoraxwand und der pectoralen Region, transversales Gleiten der Handgelenks- und Fingerflexoren, lumbosakrale Dekompression, Release der glutealen Faszie und Quadriceps Faszie.
Castro-Sánchez et al. (2011b)	Myofascial Release nach Protokoll	Physiotherapeut/ Physiotherapeutin mit Spezialisierung in Myofascial Release	Tiefer Faszien Release in der temporalen Region, suboccipitaler Release, Kompression-Dekompression des temporomandibular Gelenks, globaler Release der cervicodorsalen Faszie, Release der pectoralen Region, Diaphragma Release (transversales Gleiten), lumbosakrale Dekompression, Release der lumbalen Faszie.
Matarán-Penarrocha et al. (2011)	Craniosakrale Therapie nach Protokoll	Craniosakral-Therapeut/ Therapeutin	Manuelle Traktion der cranialen Knochen in Flex/Ext im craniosakralen Rhythmus: Still Point (occipital), Kompression-Dekompression des temporomandibular Gelenks, Dekompression der Temporalen Faszie, Kompression-Dekompression SSB, Parietal Lift, Frontal Lift, Scapular-Waist Release, Beckendiaphragma Release.
Thakur et al. (2013)	Myofascial Release nach Protokoll	k.A.	Myofascial Release Techniken für die posteriore cervicale Muskulatur, M. sternocleidomastoideus, M. trapezius descendens, Cranial Base Release, Cross Hand Release am Rücken (M. erector spinae), J Stroke.
Albers et al. (2017)	2 Versuchsgruppen 1.VG: individuelles GOT 2.VG: individuelle ganzheitliche, osteopathische Behandlung	Osteopath/ Osteopathin (B.Sc)	1. VG – GOT: große, sanfte, rhythmische Mobilisationen an den Weichteilen und Gelenken in dysfunktionalen Körperbereichen nach den Bedürfnissen des Patienten/Patientin 2.VG – ganzheitliche Osteopathie: individuelle Behandlung somatischer Dysfunktionen mittels direkter Techniken (HVLA Thrusts, MET, Myofascial Release), indirekte Techniken (funktionelle Techniken, Balanced Ligamentous Tension Techniken), viscerale und craniosakrale Techniken.

Coste et al. (2021)	Mobilisationen, Manipulationen, Dehnungen nach Protokoll	Doktor/Doktorin mit Diplom in Manueller Medizin - Osteopathie	In BL: C7 bis L5 dorsoventrale Mobilisation mittels progressiven Drucks am PSP und in Rotation durch lateralen Druck am PSP (bilateral), 5-10 Mal Mobilisierung des Sacrums in Nutation-Kontranutation, progressive Dehnung des M. piriformis, progressive Mobilisation des Hüftgelenks in Ext kombiniert mit ABD und ADD um die Flexoren, Adduktoren bzw. Abduktoren zu dehnen (10 Mal), progressive Zirkumduktion des glenohumeralen Gelenks (10 Mal). In RL: bimanuelle Traktion des Nackens, Mobilisation des Nackens in Lateralflexion und Rotation (beide Seiten 5 Mal), craniale Traktion beider Arme, abwechselnde, repetitive caudale Traktion der Arme um das acromioclaviculare und glenohumerale Gelenk zu öffnen (3 Mal), repetitive Traktion der Beine (3 Mal), Zirkumduktion der Hüftgelenke. In SL: Mobilisation der lumbalen und thorakolumbalen Wirbelsäule. Zusätzliche Thrusts waren erlaubt und wurden nach den Bedürfnissen der Probanden/Probandinnen durchgeführt.
Ince et al. (2023)	HVLA Thrusts nach Befundung	Physiotherapeut/ Physiotherapeutin mit Master's Degree in Chiropraktik	Individuelle HVLA Thrusts in Abhängigkeit der somatischen Dysfunktionen der Probanden/Probandinnen; individuelle Vektoreneinstellung in schmerzfreie Richtung. Vorauswahl an möglichen HVLA-Techniken: C1-C7 in RL oder im Sitzen C7-Th1 in BL C7-Th4 im Sitzen Th3-Th8 in RL oder BL Th8-S1 in SL
Alptug et al. (2023)	Bindegewebs- und Gelenkmobilisationen nach Protokoll	Spezialist in Manueller Therapie	Woche 1-3: Suboccipital Release, Pectoral Release, Diaphragma Release (3 Mal), Release des oberen Rückens, des lateralen Nackens, der Schultern, der thorakalen Multifidi, der Psoas Faszie, der oberen und unteren paravertebralen Muskeln, des lumbosacralen Übergangs. Zusätzlich ab der 3. Woche: Kompression des oberen Rückens und BWS. Zusätzlich ab der 6. Woche: lumbosacrale Dekompression, Posterior-Anterior Mobilisation der BWS Dauer der einzelnen Techniken: bis sich das Gewebe entspannt.

RL – Rückenlage; **BL** – Bauchlage; **SL** – Seitenlage; **Flex** – Flexion; **Ext** – Extension; **ADD** – Adduktion; **ABD** – Abduktion; **SSB** – Synchrondrosis sphenobasilaris; **BWS** – Brustwirbelsäule; **C** – cervical; **Th** – thorakal; **L** – lumbal; **S** – sacral; **PSP** – Processus spinosus; **M.** – Musculus; **VG** – Versuchsgruppe; **GOT** – General Osteopathic Treatment; **HVLA** – High Velocity Low Amplitude; **MET** – Muskelenergietechniken **k.A.** – keine Angaben.

Abbildung 2 Verteilung der osteopathischen Therapieschwerpunkte in den Versuchsinterventionen



5.3. Risiko der Verzerrung

Das Verzerrungsrisiko wurde für den Parameter Schmerzintensität und den Parameter Lebensqualität separat evaluiert, jedoch sind die Ergebnisse der Risikoeinschätzungen ident und werden im Folgenden gemeinsam beschrieben. Bei den Messinstrumenten handelt es sich um Assessments, in denen der/die Proband/Probandin subjektiv die Schmerzintensität und die Lebensqualität einschätzt. Diese Parameter wurden innerhalb der einzelnen Studien zu den gleichen Zeitpunkten gemessen, von den gleichen Untersucher/Untersucherinnen durchgeführt, mit gleichen statistischen Verfahren ausgewertet und wiesen die gleichen Drop-out Quoten auf.

Für die Studie von Albers et al. (2017) wurden insgesamt vier Verzerrungsrisiko-Analysen erstellt. Sie arbeiteten mit zwei Versuchsgruppen (GOT und individuelle ganzheitliche Osteopathie). Jeder Parameter wurde mittels RoB 2 separat für Versuchsgruppe 1 versus Kontrollgruppe und Versuchsgruppe 2 versus Kontrollgruppe ausgewertet. Da es auch hier keine Abweichungen der Versuchsanordnung, Ausfallsquoten oder statistischen Auswertung zwischen den Parametern und der Versuchsgruppen gab, wurde das Verzerrungsrisiko in allen vier Analysen gleich eingestuft. Die folgende nähere Beschreibung der einzelnen Domänen gilt somit für alle Auswertungen.

Die Versuchsanordnung von Alptug et al. (2023) beinhaltete zwei experimentelle Interventionsgruppen und eine Kontrollgruppe ohne Maßnahmen. In der weiteren Bewertung

der Studie wurde nur die passive Mobilisationsgruppe und die Kontrollgruppe berücksichtigt. Diese Entscheidung wurde aufgrund des experimentellen Charakters von perzeptiven Trainings und der mangelnden Studienlage über mögliche Effekte bei FM-Erkrankten getroffen.

Im Gegensatz dazu arbeiteten Ince et al. (2023) mit zwei Kontrollgruppen. Eine erhielt eine Scheinbehandlung, die andere keine Maßnahmen. In diesem Fall entschied sich die Autorin für eine Analyse der osteopathischen Intervention und der Scheinbehandlung. Hróbjartsson und Gøtzsche (2001) empfehlen eine placebo-kontrollierte Versuchsanordnung, vor allem bei von Probanden/Probandinnen selbst berichteten Ergebnisparametern.

Die erste Domäne „Bias durch den Randomisierungsprozess“ wurde bei allen inkludierten Studien mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko bewertet. Alle Versuchsanordnungen waren ausreichend randomisiert, dies widerspiegelten auch homogene Baseline-Werte.

Aufgrund dessen, dass Osteopathie sich durch persönliche, manuelle Techniken auszeichnet, wurden alle RCTs in der zweiten Domäne im Bereich „Blindierung der interventionsausführenden Personen“ (Frage 2.2. siehe Anhang B) mit hohem Verzerrungsrisiko eingestuft. Auch die „Blindierung der Versuchspersonen“ (Frage 2.1. siehe Anhang B) wurde in 50% der Studien mit hohem Verzerrungsrisiko bewertet. Alptug et al. (2023) und Castro-Sánchez et al. (2011b) verblindeten die Versuchsteilnehmer/-teilnehmerinnen nicht, Thakur et al. (2013) machten diesbezüglich keine Angaben. Albers et al. (2017) setzten keine (Schein-) Intervention in der Kontrollgruppe, somit war zumindest den Probanden/Probandinnen der Kontrollgruppe bewusst, dass sie nicht der Versuchsgruppe angehörten.

Die zweite Domäne beschäftigt sich mit Verzerrungen durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen. In keiner Studie wurden zusätzliche Interventionen gesetzt oder geplante Interventionen verändert, jedoch drei Versuchsanordnungen führten keine Balancierung der Medikamente zwischen den Gruppen durch und schlossen andere physikalische oder manuelle Therapien während des Behandlungszeitraumes nicht aus (Alptug et al., 2023; Coste et al., 2021; Thakur et al., 2013). Durch eventuelle Häufungen bestimmter Medikamente, eventueller Nebenwirkungen oder zusätzliche Therapien könnten die Ergebnisse dadurch verfälscht worden sein. Aus diesem Grund wurden diese drei Studien in der zweiten Domäne mit hohem und die anderen Versuchsanordnungen mit niedrigem Verzerrungsrisiko bewertet.

Die dritte Domäne „Bias durch fehlende Ergebnisdaten“ wurde in zwei Fällen mit hohem Risk-of-Bias beurteilt. Thakur et al. (2013) machten keine Angaben zu einem eventuellen Verlust von Probanden/Probandinnen oder Ergebnisdaten und Coste et al. (2021) hatten eine sehr

hohe Ausfallsrate zu verzeichnen. Für nur 57% der Versuchsgruppe und 46% der Kontrollgruppe konnten alle Ergebnisdaten ausgewertet werden. Die anderen sechs Studien erhielten in der dritten Domäne eine niedrige Risikoeinschätzung.

Fünf der evaluierten Studien arbeiteten mit verblindeten Untersuchern/Untersucherinnen. Dies minimierte das Verzerrungsrisiko der Ergebnismessung in der vierten Domäne. In zwei Studien konnte keine Information diesbezüglich gefunden werden (Castro-Sánchez et al., 2011a; Thakur et al., 2013). Da jedoch in der Studie von Castro-Sánchez et al. (2011a) die verblindeten Versuchsteilnehmer/-teilnehmerinnen die Assessments selbst ausfüllten, wurde hier trotzdem das Verzerrungsrisiko niedrig eingeschätzt. In der Arbeit von Thakur et al. (2013) waren die Probanden/Probandinnen nicht verblindet. Jedoch war ihnen nicht bewusst, ob sie in der Versuchs- oder Kontrollgruppe sind. Aus diesem Grund wurde das Verzerrungsrisiko der Ergebnismessung als mittelgradig eingestuft. Albers et al. (2017) konnten aus organisatorischen Gründen den Untersucher nicht verblinden. Hinzu kommt ein stark erhöhtes Verzerrungsrisiko der Ergebnisse durch das Wissen der Probanden/Probandinnen über ihre Zuteilung zur Kontrollgruppe, wie bei Frage 2.1. beschrieben. Daher besteht hier ein hohes Risk-of-Bias.

Um die letzte Domäne „Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses“ evaluieren zu können, fehlten in sieben Fällen genaue, vorabspezifizierte Ergebnis-Analysepläne. Weiters konnten auch keine Vermerke in der Studienbeschreibung gefunden werden. Nur Ince et al. (2023) hatten einen vorab definierten Auswertungsplan und achteten weiters akribisch auf die Decodierung der Gruppen erst nach Ende der Ergebnisauswertungen.

Im Pre-Protokoll von Alptug et al. (2023) war noch eine dritte Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten geplant. Im Artikel wurden jedoch nur die Ergebnisse der ersten und zweiten, direkt nach Ende der Interventionsserie und nach drei Monaten präsentiert. Die Autoren erklärten das Fehlen der dritten Messdatenerhebung nicht.

Die Ergebnisse der Schmerzintensität und Lebensqualität wurden in sechs von sieben Studien für den Lesenden ausreichend statistisch ausgewertet, nachvollziehbar und einheitlich dargestellt. Coste et al. (2021) registrierten ihr Protokoll vorab auf www.clinicaltrials.gov. Dort werden ausschließlich die Parameter und Messzeitpunkte aufgelistet, jedoch nicht wie sie weiter statistisch ausgewertet und beschrieben werden sollen. Weiters wurden bestimmte VAS- und FIQ-Werte nicht im Hauptartikel beschrieben. Durch die hohe Ausfallsquote der Probanden/Probandinnen fokussierten sich Coste et al. (2021) im Hauptartikel auf Intention-to-treat-Analysen, verabsäumten es aber eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen, wie im Artikel von Laky et al. (2021) empfohlen. As-treated- und Complete-Case-Analysen wurden im Hauptartikel nur kurz erwähnt, können jedoch im Supplement nachgelesen werden. Coste et al. (2021) zeigten keine statistisch und klinisch signifikanten Erfolge durch Osteopathie

verglichen mit der Kontrollgruppe auf. Bei genauerer Durchsicht des Supplements sind jedoch Unstimmigkeiten zu finden. In Table 3 des 2. Supplements konnte die Osteopathie-Gruppe eine Schmerzerleichterung von 15,7 mm innerhalb eines Jahres erreichen. Die Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum jedoch nur eine Verbesserung von 1,1 mm. In dieser Tabelle wurden keine Signifikanzwerte angeführt. Laut Kelly (1998) ist eine Verbesserung der Schmerzintensität um 9 mm klinisch signifikant. Darauf wurde jedoch in der Ergebnisbeschreibung nicht eingegangen. In den anderen Studien waren die Ausfallraten wesentlich geringer, jedoch erstellten nur Ince et al. (2023) eine Intention-to-treat-Analyse.

Aufgrund des Fehlens oder der Abweichungen der vorabspezifizierten Ergebnis-Analysepläne, deutet die Bewertung der fünften Domäne in sechs Fällen auf ein mittleres Verzerrungsrisiko hin. Durch die mangelnde und einseitige Beschreibung der Ergebnisse von Coste et al. (2021) wurde die letzte Domäne in dieser Studie mit hohem Risiko bewertet. Nur Ince et al. (2023) konnten durch die sorgfältige und detailliert beschriebene Ergebnisauswertung in der letzten Domäne ein geringes Verzerrungsrisiko verzeichnen.

Zusammenfassend wurden vier Studien (Albers et al., 2017; Alptug et al., 2023; Coste et al., 2021; Thakur et al., 2013) mit hohem Gesamtverzerrungsrisiko eingestuft und weitere drei (Castro-Sánchez et al., 2011a; Castro-Sánchez et al., 2011b; Matarán-Penarrocha et al., 2011) wiesen ein mittleres Risiko auf. Ausschließlich die Studie von Ince et al. (2023) wurde in allen Domänen mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko bewertet und hat somit auch ein niedriges Gesamtverzerrungsrisiko.

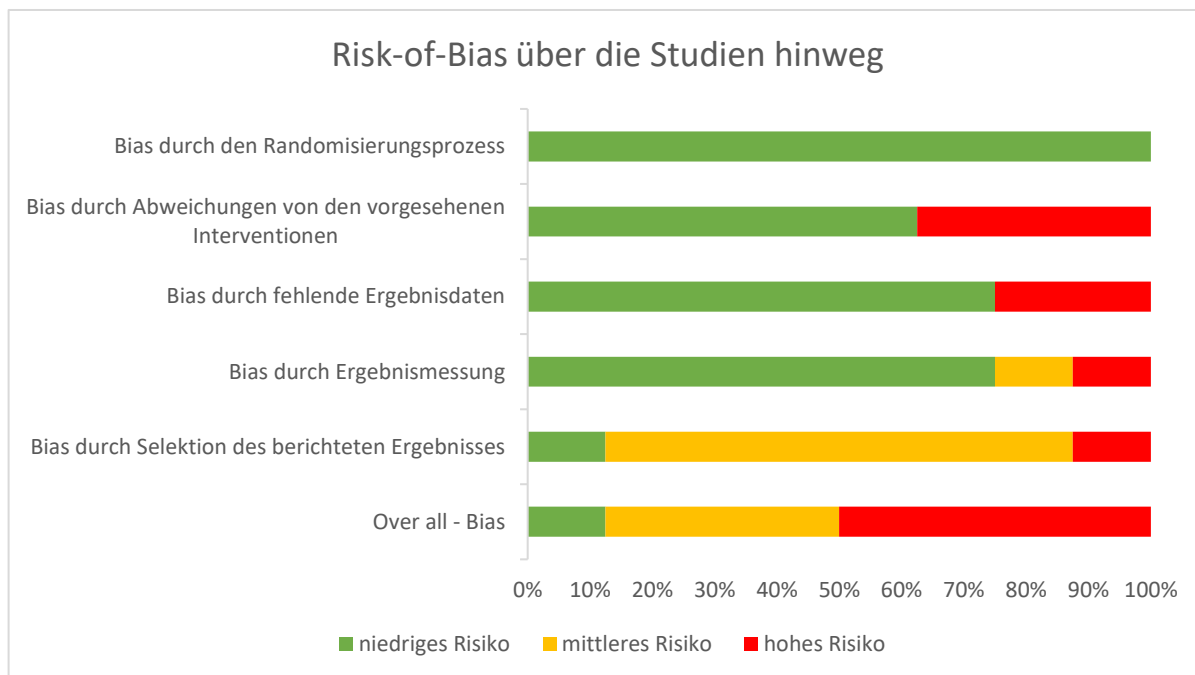
Die detaillierten Ergebnisse dieser Evaluierung sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt. Ein Auswertungsbogen mit den genauen Signalfragen des RoB 2 ist im Anhang C zu finden. Die einzelnen Bewertungsbögen für jede Studie wurden als Rohdaten archiviert.

Abbildung 3 Zusammenfassung der Verzerrungsrisikobewertung mittels RoB 2

	Outcome-Parameter	Bias durch den Randomisierungsprozess	Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Bias durch die Ergebnismessung	Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Overall bias
Castro-Sánchez et al. (2011a)	VAS, SF-36	+	+	+	+	?	?
Castro-Sánchez et al. (2011b)	VAS, FIQ	+	+	+	+	?	?
Matarán-Penarrocha et al. (2011)	VAS, SF-36	+	+	+	+	?	?
Thakur et al. (2013)	VAS, FIQ	+	-	-	?	?	-
Albers et al. (2017)	VAS, FIQ	+	+	+	-	?	-
Coste et al. (2021)	VAS, FIQ	+	-	-	+	-	-
Ince et al. (2023)	VAS rFiQ	+	+	+	+	+	+
Alptug et al. (2023)	VAS rFiQ	+	-	+	+	?	-

niedriges Risiko
 mittleres Risiko
 hohes Risiko

Abbildung 4 Zusammenfassende grafische Darstellung der Risk-of-Bias Bewertungen aller Studien



5.4. Ergebnisse der einzelnen Studien

Alle eingeschlossenen Studien evaluierten die Schmerzintensität mittels VAS. Die Lebensqualität wurde in vier Studien mittels FIQ (Albers et al., 2017; Castro-Sánchez et al., 2011b; Coste et al., 2021; Thakur et al., 2013), in zwei mittels revised FIQ (Alptug et al., 2023; Ince et al., 2023) und in zwei Studien mittels SF-36 (Castro-Sánchez et al., 2011a; Matáran-Penarocha et al., 2011) ermittelt.

Aufgrund der sehr hohen Ausfallsquote, fast 23% am Ende der 6-wöchigen Therapiesequenz und bis zu 49% beim letzten Follow-up nach einem Jahr, führten Coste et al. (2021) mehrere Ergebnisanalysen (Intention-to-treat-; As-treated-; Complete-Case-Analyse) durch. Da nur die Studie von Ince et al. (2023) ebenfalls eine Intention-to-treat-Analyse anwandte, jedoch nur einen Verlust von einem/einer Proband/Probandin hatte, wurden zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit, die Daten der As-treated-Analyse von Coste et al. (2021) zur Ergebnispräsentation herangezogen. In dieser Analyse wurden jene Probanden/Probandinnen eingeschlossen, die das 6-wöchige Behandlungsprotokoll abschlossen. In der Studie von Coste et al. (2021) sind diese Messwerte im Supplement 2, Tabelle 3 und 4 zu finden.

Fünf der acht Studien machten keine Angaben zu Nebenwirkungen der Behandlungen. Alptug et al. (2023) und Ince et al. (2023) evaluierten mögliche Begleiterscheinungen, konnten jedoch keine feststellen und resümierten, dass die Interventionen sicher waren. Nur Coste et al. (2021) berichteten über die verschiedenen Analysen hinweg eine Verschlechterung der

Schmerzintensität und Lebensqualität nach 12 Wochen. In der As-treated-Auswertung erzielte diese Verschlechterung kein statistisch signifikantes Ausmaß im Vergleich zur Kontrollgruppe. Coste et al. (2021) vermuteten einen Rebound Effekt nach dem Beenden der Interventionen. Dieser stabilisierte sich jedoch über die nächsten 12 Wochen hinweg bis zum nächsten Follow-up in der 24. Woche.

5.4.1. Studienergebnisse Schmerzintensität

Die Resultate der Schmerzintensität zeigten in sechs der acht Studien eine statistisch signifikante Senkung direkt nach Ende der Behandlungsserien in der Osteopathie-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Zusätzlich konnten Albers et al. (2017) sowohl in der Versuchsgruppe 1, welche GOT erhielt, als auch in der Versuchsgruppe 2, welche eine individuelle, ganzheitliche osteopathische Behandlung bekam, signifikante Verbesserungen der Schmerzstärke eine Woche nach Therapieende feststellen. Die Signifikanzwerte der durchschnittlichen Differenzen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen der Studien schwankten zwischen $p < 0,001$ bis 0,043. Thakur et al. (2013) gaben keine exakten Werte an, sondern beschrieben lediglich, dass der Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen signifikant sei ($p < 0,05$).

Coste et al. (2021) konnten weder direkt nach Behandlungsprotokollende, noch nach sechs Monaten oder einem Jahr, deutliche Veränderungen der Schmerzintensität zwischen den Gruppen feststellen. Laut Kelly (1998) ist eine Senkung des VAS-Wertes um 9 mm klinisch relevant. Die Versuchsgruppe von Coste et al. (2021) verzeichnete eine Reduktion von 9,1 mm vom Ausgangswert bis direkt nach Behandlungsende, während die Kontrollgruppe nur eine Verbesserung von 3 mm im gleichen Zeitraum erzielte. Bis zum Studienabschluss, nach einem Jahr, senkte sich die Schmerzintensität in der Osteopathie-Gruppe weiter, um insgesamt 15,7 mm. Im Vergleich dazu zeigte die Kontrollgruppe lediglich eine Differenz von 1,1 mm. Gemäß Kelly (1998) konnten Coste et al. (2021) somit eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität durch ein 6-wöchiges Behandlungsprotokoll, mit Fokus auf Mobilisationen, Manipulationen und Dehnungen der Strukturen des parietalen Systems, feststellen.

Ince et al. (2023) konnten keine wesentliche Veränderung der Schmerzintensität zwischen den Gruppen direkt nach Behandlungsende feststellen. Scheinbar wirkten die Effekte der spinalen Manipulation nach, sodass nach zirka zwei Monaten sehr wohl statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,045$) erzielt wurden. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Senkung 22,7 mm verglichen mit 11 mm in der Placebogruppe.

Im Gegensatz dazu scheint der Behandlungseffekt in den anderen Studien mit der Zeit abzunehmen. Nach einem halben Jahr konnten nur noch Castro-Sánchez et al. (2011b) eine signifikante Senkung der Schmerzstärke ($p = 0,043$) in der Myofascial-Release-Gruppe,

verglichen mit der Placebogruppe, feststellen. Im Follow-up nach einem Jahr konnte keine Studie mehr signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentieren. Ebenso war eine klinische Relevanz, gemäß Kelly (1998), in den Studien von Albers et al. (2017), Castro-Sánchez et al. (2011a), Castro-Sánchez et al. (2011b), Matáran-Penarocha et al. (2011) nur direkt nach Behandlungsprotokollende gegeben. Die größten Erfolge erzielten dabei Albers et al. (2017). Sie konnten in der GOT-Gruppe die durchschnittlichen VAS-Werte um 20 mm senken und in der individuellen ganzheitlichen Osteopathie-Gruppe um 25 mm.

Alptug et al. (2023) konnten zu beiden Follow-ups klinisch relevante Verbesserungen der Schmerzintensität, von 33 mm nach Behandlungsende und 12 mm nach drei Monaten, verzeichnen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nur beim ersten Follow-up statistisch signifikant ($p = 0,001$).

5.4.2. Studienergebnisse Lebensqualität

Den zweiten Parameter Lebensqualität evaluierten Albers et al. (2017), Alptug et al. (2023), Castro-Sánchez et al., (2011b), Coste et al. (2021), Ince et al. (2023) und Thakur et al. (2013) mittels FIQ beziehungsweise revised FIQ. Zum Behandlungsende konnten Alptug et al. (2023), Castro-Sánchez et al. (2011b) und Albers et al. (2017) statistisch signifikante Verbesserungen der Versuchsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe feststellen ($p = 0,010$ bis $0,042$). Albers et al. (2017) konnten jedoch lediglich für die GOT-Gruppe dieses Ergebnis erzielen, die zweite Versuchsgruppe (individuelle ganzheitliche Osteopathie) zeigte keine signifikante Veränderung ($p = 0,057$) verglichen mit der Kontrollgruppe. In der Studie von Castro-Sánchez et al. (2011b) sank der Effekt des Myofascial Releases zwar mit der Zeit, konnte aber zum zweiten Follow-up nach sechs Monaten noch immer statistische Signifikanz ($p = 0,048$) erreichen. Erst zur dritten Messung, nach einem Jahr, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr ersichtlich. Coste et al. (2021), Ince et al. (2023) und Thakur et al. (2013) konnten zu keinem der gemessenen Zeitpunkte signifikante Unterschiede feststellen.

Laut Bennett et al. (2009) ist eine Senkung des Total-FIQ-Scores um 14% oder um 8,1 Punkte bei moderaten bis schweren Beeinträchtigungen klinisch relevant. Demzufolge haben Alptug et al. (2023) die größte Verbesserung der Lebensqualität erzielt. Die Senkung des totalen FIQ-Scores nach Behandlungsende betrug 24,6 Punkte, dies entspricht 50,5%. Nach drei Monaten wurde noch immer eine Minderung von 10,1 Punkten verzeichnet. Die Kontrollgruppe veränderte sich nur minimal um 0,1 Punkte in dieser Zeitspanne.

Albers et al. (2017) konnten ebenfalls eine große Steigerung der Lebensqualität erzielen. In beiden Versuchsgruppen konnte nach Behandlungsende die Gesamtpunkteanzahl um 23% in der individuellen osteopathischen Behandlungsgruppe und um 27% in der GOT-Gruppe

gesenkt werden. Dies entspricht einer Reduktion um 13,7 und 15,5 Punkten. Die Kontrollgruppe erzielte nur eine Senkung um rund 3%. Auch Thakur et al. (2013) konnten nach 2-wöchiger Therapie eine Senkung von 19,5% in der Myofascial-Release-Gruppe feststellen. Die Kontrollgruppe, welche ein umfassendes aktives Bewegungsprogramm erhielt, erreichte nur eine Reduktion von 11,5%. Castro-Sánchez et al. (2011b) erreichten eine Senkung von 8,9 Punkten in der Myofascial-Release-Gruppe direkt nach Behandlungsserienende. Im Verlauf der Follow-ups nach sechs Monaten und nach einem Jahr schwand der Therapieeffekt, sodass keine klinische Relevanz mehr gegeben war.

Im Gegensatz dazu stieg in der Versuchsanordnung von Coste et al. (2021) die klinische Relevanz der FIQ-Werte bis zum letzten Follow-up an und erreichte nach einem Jahr das Maximum von 14,5% beziehungsweise eine Senkung von 8,5 Punkten. Die Punkteanzahl der Kontrollgruppe verhielt sich diametral dazu. Direkt nach Interventionsende, nach sechs Wochen, erzielte sie eine Senkung von 8%, diese flachte jedoch ab und lag nach einem Jahr bei rund 2%. Einen weiterwirkenden Effekt von spinaler Manipulation beobachteten auch Ince et al. (2023). Nach Behandlungsende betrug die Senkung 27% und nach zwei Monaten 40%. Die Placebogruppe verzeichnete eine annähernd gleichbleibende Minderung zwischen 20,3% und 20,9%. Es ist festzuhalten, dass gemäß Bennett et al. (2009) in dieser Versuchsanordnung auch die Probanden/Probandinnen der Scheinbehandlung klinisch relevante Verbesserungen erzielten.

Im Gegensatz zu den Assessmenttools VAS und FIQ, weist ein höherer SF-36 Wert auf eine Verbesserung hin. Castro-Sánchez et al. (2011a) und Matarán-Penarrocha et al. (2011) evaluierten die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels diesem SF-36. In beiden Versuchsanordnungen war eine Steigerung in mehreren Subskalen des Fragebogens direkt nach Interventionsende sowie nach 20 beziehungsweise 25 Wochen zu beobachten. Castro-Sánchez et al. (2011a) erhielten signifikante Steigerungen in der Myofascial-Release-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe in den Domänen „Physische Funktion“ ($p = 0,012$), „Physische Rollenfunktion“ ($p = 0,026$), „Körperliche Schmerzen“ ($p = 0,040$) und „Soziale Rollenfunktion“ ($p = 0,028$). Zum zweiten Follow-up nach einem Monat sanken die Werte und erzielten nur noch statistische Signifikanz in den drei Domänen, „Physische Funktion“, „Physische Rollenfunktion“ und „Körperliche Schmerzen“ ($p \leq 0,049$). Nach 6 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden.

Matarán-Penarrocha et al. (2011) hatten mittels Craniosacraler Therapie in sechs von acht SF-36 Domänen signifikanten Einfluss. Die Versuchsgruppe unterschied sich direkt nach Ende der 25-wöchigen Behandlungsserie signifikant von der Placebogruppe in den Bereichen „Physische Funktion“ ($p < 0,009$), „Physische Rollenfunktion“ ($p < 0,019$), „Körperliche Schmerzen“ ($p < 0,036$), „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ($p < 0,008$), „Vitalität“ ($p <$

0,046) und „Soziale Rollenfunktion“ ($p < 0,028$) direkt nach Ende der 25-wöchigen Behandlungsserie. Auch in dieser Studie schwand mit der Zeit der Therapieeffekt. Zum zweiten Follow-up nach sechs Monaten unterschieden sich nur noch die zwei Subskalen „Physische Funktion“ ($p < 0,049$) und „Vitalität“ ($p < 0,050$) signifikant. Zum letzten Follow-up nach einem Jahr konnten keine wesentlichen Unterschiede mehr beobachtet werden. Keine der beiden Studien konnte statistisch signifikante Veränderungen in den Domänen „Emotionale Rollenfunktion“ und „Mentale Gesundheit“ verzeichnen.

Die genauen Ergebnis- und Signifikanzwerte der Parameter Schmerzintensität und Lebensqualität werden in der Tabelle 4, 5 und 6 dargestellt. Die Analysen der Signifikanzwerte in der zeitlichen Entwicklung werden in den Abbildungen 5, 6 und 7 veranschaulicht. Es werden dabei die statistisch signifikanten Resultate der Studien den nicht signifikanten gegenübergestellt.

Tabelle 4 Studienergebnisse bezogen auf die Schmerzintensität (VAS)

	Baseline			Interventionsende			Follow-up (2-3 Monate)			Follow-up (4-6 Monate)			Follow-up (7 Monate -1 Jahr)		
	Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)		
	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert
Castro-Sánchez et al. (2011a)	9,1 k.A.	9,6 k.A.	0,087	8,0 k.A.	9,0 k.A.	0,043*	8,5 k.A.	9,4 k.A.	0,043*	8,8 k.A.	9,6 k.A.	> 0,05	-	-	-
Castro-Sánchez et al. (2011b)	9,1 (0,8)	8,9 (1,3)	0,219	8,0 (1,0)	8,9 (1,0)	0,038*	-	-	-	8,3 (1,1)	8,9 (1,3)	0,043*	8,7 (1,1)	8,9 (1,0)	0,306
Matarán-Penarrocha et al. (2011)	9,1 k.A.	8,9 k.A.	> 0,05	8,2 k.A.	8,9 k.A.	0,041*	-	-	-	8,7 k.A.	8,9 k.A.	> 0,05	9,0 k.A.	8,9 k.A.	> 0,05
Thakur et al. (2013)	-	-	> 0,05	-	-	< 0,05*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Albers et al. (2017) - GOT	6,3 (1,2)	6,2 (1,6)	0,122	4,3 (2,3)	6,6 (1,9)	0,002*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Ind. Osteo	7,2 (1,9)	6,2 (1,6)		4,7 (2,3)	6,6 (1,9)	< 0,000*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coste et al. (2021)	71,0 (14,0)	67,0 (20,6)	k.A.	61,9 (17,9)	64,0 (22,6)	0,50	67,2 (17,5)	59,1 (25,1)	0,43	61,5 (21,6)	68,3 (14,9)	0,65	55,3 (25,2)	65,9 (22,3)	0,20
Alptug et al. (2023)	5,1 (2,0)	4,9 (2,4)	0,753	1,8 (1,4)	5,2 (2,6)	0,001*	3,9 (1,9)	5,1 (2,3)	0,225	-	-	-	-	-	-
Ince et al. (2023)	6,6 (1,3)	6,8 (1,6)	k.A.	4,8 (0,4)	5,1 (0,4)	> 0,99	4,3 (0,4)	5,7 (0,4)	0,045*	-	-	-	-	-	-

SD – Standardabweichung; **VG** – Versuchsgruppe; **KG** – Kontrollgruppe; **p** – Signifikanzwert; **k.A.** – keine Angaben; **GOT** – General Osteopathic Treatment; **Ind. Osteo** – Individuelle Osteopathie

VAS Skala: 0 - 10; außer Coste et al. (2021) VAS Skala: 0 - 100

* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen ($p < 0,05$)

Tabelle 5 Studienergebnisse bezogen auf die Lebensqualität (FIQ/rFIQ)

	Baseline			Interventionsende			Follow-up (2-3 Monate)			Follow-up (4-6 Monate)			Follow-up (7 Monate - 1 Jahr)		
	Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)		
	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert
Castro-Sánchez et al. (2011b)	65,0 (18,2)	63,9 (16,4)	0,618	56,1 (17,3)	65,9 (18,5)	0,038*	-	-	-	58,6 (16,3)	64,1 (18,1)	0,048*	62,8 (20,1)	65,0 (19,8)	0,329
Thakur et al. (2013)	77,8 (13,4)	77,9 (11,0)	> 0,05	62,6 (12,5)	68,9 (13,1)	> 0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Albers et al. (2017) - GOT	54,3 (18,8)	56,9 (17,3)	0,622	40,1 (21,2)	51,8 (16,3)	0,042*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ind. Osteo	55,6 (15,9)	56,9 (17,3)		46,2 (20,9)	51,8 (16,3)	0,057	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coste et al. (2021)	58,9 (10,9)	58,6 (12,3)	k.A.	52,9 (16,5)	54,0 (16,6)	0,49	54,5 (9,9)	49,1 (13,7)	0,12	54,1 (13,6)	53,4 (10,6)	0,55	50,4 (13,0)	57,3 (10,3)	0,34
Alptug et al. (2023)	48,7 (17,3)	48,3 (23,2)	0,984	24,1 (11,6)	48,2 (22,8)	0,002*	38,6 (16,8)	48,3 (20,7)	0,295	-	-	-	-	-	-
Ince et al. (2023)	50,3 (7,9)	49,7 (13,6)	k.A.	36,7 (2,6)	39,6 (2,5)	> 0,99	32,2 (3,0)	39,3 (2,9)	0,286	-	-	-	-	-	-

SD – Standardabweichung; **VG** – Versuchsgruppe; **KG** – Kontrollgruppe; **p** – Signifikanzwert; **k.A.** – keine Angaben; **GOT** – General Osteopathic Treatment; **Ind. Osteo** – Individuelle Osteopathie

FIQ und rFIQ (Total Score) Skala: 0 – 100, je höher desto schlechter

* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen ($p < 0,05$)

Tabelle 6 Ergebnisse der Lebensqualität (SF-36)

	SF-36		Baseline			Interventionsende			Follow-up (4-6 Monate)			Follow-up (1 Jahr)		
	Domänen		Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)			Mittelwert (SD)		
			VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert	VG	KG	p-Wert
Castro-Sánchez et al. (2011a)	PF		55,2 (5,4)	50,2 (8,5)	0,103	46,7 (6,7)	51,0 (8,2)	0,012*	48,2 (7,4)	51,2 (6,3)	0,281	-		
	PR		26,0 (7,3)	26,7 (6,6)	0,553	22,9 (7,2)	26,3 (6,3)	0,026*	25,5 (8,4)	27,5 (6,3)	0,213			
	BP		76,6 (6,3)	78,9 (11,4)	0,196	73,9 (8,2)	77,5 (11,6)	0,040*	75,6 (8,2)	77,8 (9,7)	0,293			
	GH		67,8 (5,2)	68,8 (7,2)	0,203	65,2 (5,4)	69,9 (6,2)	0,055	67,5 (7,2)	68,1 (6,4)	0,401			
	V		60,9 (6,4)	59,4 (5,3)	0,301	63,5 (8,2)	60,0 (9,4)	0,051	62,2 (9,3)	58,9 (7,7)	0,312			
	SF		64,0 (8,0)	64,4 (13,2)	0,639	59,6 (4,2)	64,0 (10,2)	0,028*	61,3 (7,5)	64,0 (9,7)	0,088			
	ER		49,0 (8,1)	46,6 (7,3)	0,049*	46,4 (11,3)	47,7 (9,3)	0,292	49,1 (7,3)	46,9 (9,4)	0,219			
	MH		77,5 (12,3)	81,1 (1,3)	0,101	78,3 (10,2)	82,0 (11,7)	0,074	76,5 (10,1)	80,0 (12,4)	0,126			
Matarán-Penarrocha et al. (2011)	PF		49,4 (6,9)	51,9 (9,9)	0,199	45,9 (5,9)	50,5 (9,1)	0,009*	46,0 (4,6)	49,1 (8,0)	0,049*	47,4 (5,3)	50,7 (7,5)	0,367
	PR		25,2 (6,9)	25,9 (7,4)	0,661	22,1 (6,8)	25,8 (7,0)	0,019*	23,9 (7,1)	25,5 (7,1)	0,067	24,7 (7,2)	26,0 (7,8)	0,121
	BP		75,8 (7,2)	78,4 (12,8)	0,257	73,1 (6,1)	78,0 (13,1)	0,036*	74,3 (6,7)	78,7 (13,2)	0,052	74,8 (7,0)	77,4 (10,7)	0,234
	GH		67,0 (4,3)	68,3 (6,8)	0,258	64,4 (4,7)	68,4 (6,4)	0,048*	66,0 (4,1)	67,9 (6,7)	0,087	66,7 (5,2)	67,6 (7,0)	0,321
	V		60,1 (5,2)	58,9 (6,3)	0,376	62,7 (5,3)	59,5 (7,7)	0,046*	60,8 (5,1)	58,7 (7,8)	0,050*	61,3 (5,0)	59,0 (5,7)	0,201
	SF		63,2 (7,1)	63,9 (12,4)	0,758	58,8 (6,7)	63,5 (11,6)	0,028*	59,9 (10,9)	63,1 (11,9)	0,075	60,5 (8,7)	64,5 (10,3)	0,067

RE	49,2 (7,7)	46,4 (5,7)	0,065	45,6 (7,9)	47,2 (5,7)	0,292	49,7 (6,5)	46,4 (6,0)	0,053	48,3 (8,3)	47,4 (7,3)	0,135
MH	76,7 (11,2)	80,6 (9,7)	0,097	77,5 (8,7)	81,2 (10,4)	0,069	74,2 (12,1)	77,8 (7,8)	0,074	75,6 (9,9)	79,5 (10,4)	0,083

SD – Standardabweichung; **VG** – Versuchsgruppe; **KG** – Kontrollgruppe; **p** – Signifikanzwert;

SF-36 Untergruppen: **PF**- Physische Funktion (physical function); **PR** – Physische Rollenfunktion (physical role); **BP** – Körperliche Schmerzen (body pain); **GH** – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (general health); **V** – Vitalität (vitality), **SF** – Soziale Rollenfunktion (social function), **ER** – Emotionale Rollenfunktion (emotional role);

SF-36 Skala: 0 – 100, je höher desto besser

* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen ($p < 0,05$)

Abbildung 5 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Schmerzintensität (VAS)

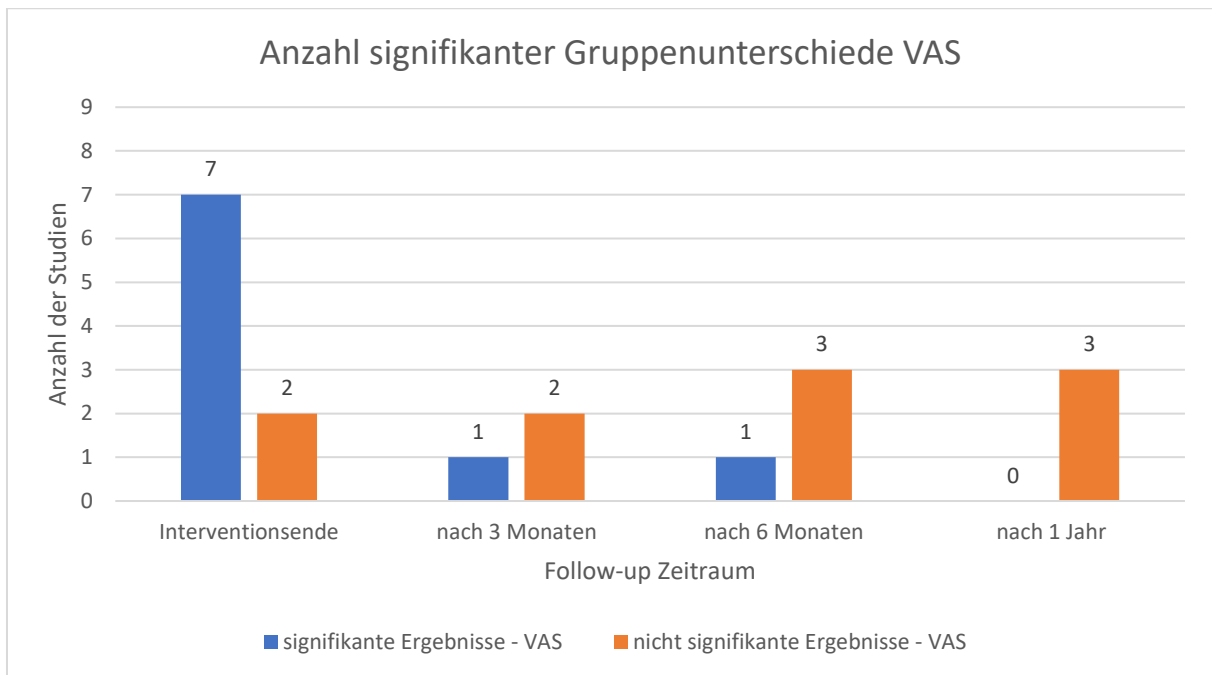


Abbildung 6 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Lebensqualität (FIQ)

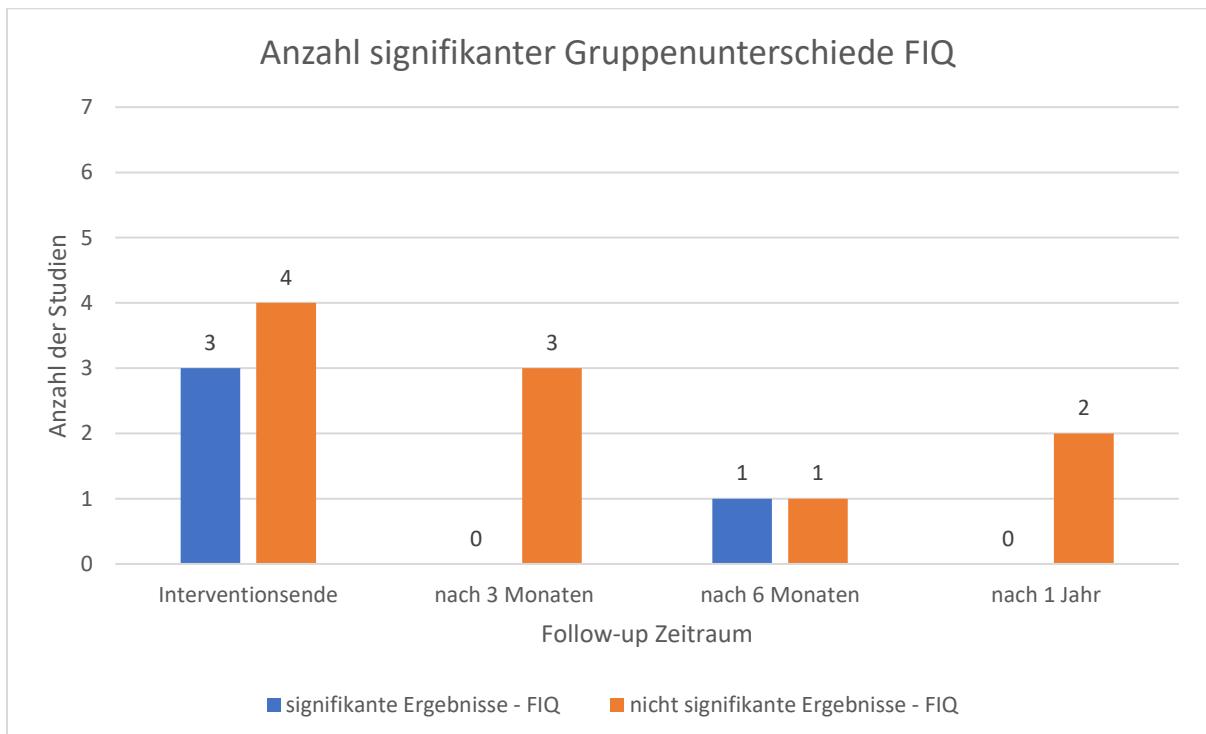
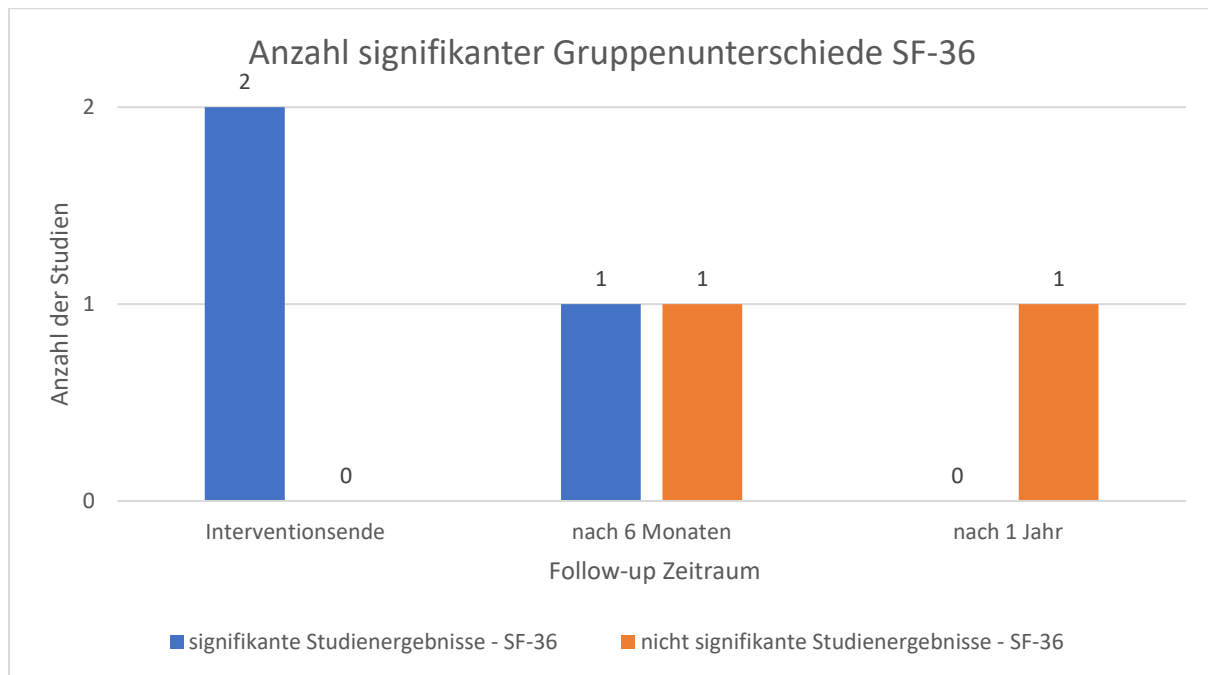


Abbildung 7 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Lebensqualität (SF-36)



5.5. Synthese der Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden zur besseren Übersicht die Effekte der einzelnen osteopathischen Interventionsschwerpunkte beschrieben und kurz-, mittel- oder langfristigen Wirkungen zugeteilt. Als kurzfristig werden signifikante Verbesserungen der Parameter, unmittelbar nach Ende der Behandlungsserie bis drei Monate später, angesehen. Mittelfristig bezieht sich auf Veränderungen nach sechs Monaten und als langfristige Wirkung werden Effekte angesehen, die nach einem Jahr messbar waren. Diese Unterteilung wurde in Anlehnung an die zeitliche Gliederung von van Middelkoop et al. (2011) erstellt. Zusätzlich werden die Effekte in Verbindung mit dem Verzerrungsrisiko der Ergebnisse gebracht.

5.5.1. Myofascial Release nach Protokoll versus Scheinbehandlung

Die Studien von Castro-Sánchez et al. (2011a) und Castro-Sánchez et al. (2011b) zeigten eine signifikante Verbesserung des Schmerzes mittels VAS direkt nach Beendigung der 20-wöchigen Behandlungsserie. Dieser Effekt scheint mit der Zeit abzuflachen, so konnte Castro-Sánchez et al. (2011b) diesen noch nach sechs Monaten feststellen, jedoch nach einem Jahr wies die Schmerzintensität keinen wesentlichen Unterschied zur Kontrollgruppe auf.

Einen ähnlichen kurz- bis mittelfristigen Effekt scheint Myofascial Release auch auf den Parameter Lebensqualität, gemessen mittels FIQ und SF-36 zu haben. Castro-Sánchez et al. (2011a) konnten signifikante Steigerungen in den SF-36 Domänen „Physische Funktion“, „Physische Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“ und „Soziale Rollenfunktion“ direkt nach Ende der Behandlungssequenz feststellen. Einen Monat später erzielten nur noch die

Untergruppen „Physische Funktion“, „Physische Rollenfunktion“ und „Körperliche Schmerzen“ statistische Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten konnten keine wesentlichen Unterschiede mehr festgestellt werden.

Castro-Sánchez et al. (2011b) ermittelten die Beeinträchtigung der Lebensqualität mittels FIQ. Auch nach sechs Monaten unterschieden sich die Versuchs- und Kontrollgruppe noch signifikant zu Gunsten des myofascialen Behandlungsansatzes. Jedoch innerhalb der nächsten sechs Monate schwand der positive Effekt, sodass nach einem Jahr kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden konnte.

Die Analyse des Bias-Risikos der Resultate zeigte einige Bedenken auf, dies gründet vor allem auf den fehlenden vorab definierten Studienplan.

5.5.2. Myofascial Release nach Protokoll versus intensiven Aktivitäts- und Übungsprogramm

Thakur et al. (2013) registrierten eine signifikante Senkung der Schmerzintensität direkt nach dem 2-wöchigen Behandlungsprogramm verglichen mit der Kontrollgruppe. Jedoch konnten sie keine statistisch signifikanten Veränderungen in den FIQ-Werten feststellen. Follow-up Untersuchungen wurden für beide Parameter nicht durchgeführt. Aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos in der RoB 2 Analyse, kann der wahre Wert dieses Ergebnisses nicht zuverlässig dargestellt werden.

5.5.3. Myofascial Release und Gelenksmobilisationen nach Protokoll versus keine Intervention

Bei genauerer Betrachtung der beschriebenen Bindegewebsmobilisationen in der Studie von Alptug et al. (2023) können diese Myofascial Release Techniken zugeordnet werden. Die Autoren kombinierten diese in ihrem Behandlungsprotokoll mit Gelenksmobilisationen. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe direkt nach der acht wöchigen Therapieserie in den Assessments VAS und revised FIQ. Dieser Effekt flachte jedoch innerhalb der nächsten drei Monate ab und erreichte die Signifikanzgrenze, von $p < 0,05$, nicht mehr. Aufgrund der nicht blindierten Probanden/Probandinnen, mangelnder Information ob zusätzliche Therapien erlaubt waren oder Medikamente ausbalanciert wurden und Abweichungen vom vorab definierten Studienplan unterliegen die Resultate von Alptug et al. (2023) einem hohen Verzerrungsrisiko.

5.5.4. Craniosacrale Therapie nach Protokoll versus Scheinbehandlung

Matarán-Penarrocha et al. (2011) konnten mittels craniosacraler Therapie kurzfristige Erfolge in der Schmerzlinderung erzielen. Nach Ende des 25-wöchigen Behandlungsprotokolls gaben die Probanden/Probandinnen der Versuchsgruppe signifikant geringere Schmerzintensitäten

an, verglichen zur Placebogruppe. In den Follow-ups nach sechs Monaten und einem Jahr unterschieden sich die Gruppen nicht mehr entscheidend.

Weiters konnten die Autoren mittels craniosacaler Therapie in mehreren Domänen des SF-36 Fragebogens signifikante Steigerungen feststellen und so die Lebensqualität der Versuchsteilnehmer/-teilnehmerinnen bis zum zweiten Follow-up nach sechs Monaten positiv beeinflussen. Nach einem Jahr konnten keine wesentlichen Unterschiede mehr zwischen der Versuchs- und der Placebogruppe beobachtet werden. Die Craniosacrale Therapie brachte daher eine mittelfristig anhaltende Verbesserung der Lebensqualität.

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos der Ergebnisse ergab einige Bedenken, dies beruht vor allem auf den fehlenden vorab definierten Studienplan.

5.5.5. Individuelles GOT versus keine Behandlung

Albers et al. (2017) konnten mittels zehn individueller GOT-Behandlungen signifikante, kurzfristige Verbesserungen der Schmerzintensität und der Lebensqualität erzielen, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Interventionen. Es gab keine Follow-up Untersuchungen, daher können keine Rückschlüsse auf die weiteren Verläufe der Parameter gezogen werden. Außerdem zeigte die RoB 2 Analyse der Studie ein hohes Verzerrungsrisiko der Ergebnisse. Dies basiert vor allem auf dem Fehlen der Verblindung der Untersucher und der Kontrollgruppe. Daher ist von einem niedrigen Evidenzniveau der Studienergebnisse auszugehen.

5.5.6. Individuelle ganzheitliche Osteopathie versus keine Behandlung

Der Studienaufbau von Albers et al. (2017) beinhaltete noch eine zweite Versuchsgruppe, welche zehn individuelle ganzheitliche osteopathische Sitzungen erhielt. Auch hier konnten signifikante, kurzfristige Verbesserungen der Schmerzintensität festgestellt werden, nicht jedoch in der Lebensqualität. Wie zuvor beschrieben, unterliegen diese Ergebnisse ebenfalls einem hohen Verzerrungsrisiko. Außerdem konnte kein wesentlicher Vorteil des individuellen ganzheitlichen Therapieansatzes gegenüber der alleinigen Anwendung des GOT-Konzepts ermittelt werden.

5.5.7. Einheitliche Gelenkmobilisation und Dehnung mit Manipulation nach Bedarf versus manuelle Scheinbehandlung

Coste et al. (2021) konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen der Schmerzintensität und der Lebensqualität feststellen. Die Messwerte deuten jedoch auf eine gewisse klinisch relevante Verbesserung hin. Allerdings wurde der Studienaufbau in drei von fünf Punkten der RoB 2 Analyse mit hohem Verzerrungsrisiko beurteilt, sodass der wahre Wert der Ergebnisse nicht zuverlässig ermittelt werden kann.

5.5.8. Individuelle HVLA Thrusts versus manuelle Scheinbehandlung

Ince et al. (2023) konnten ausschließlich beim zweiten Follow-up, nach drei Monaten, signifikante Unterschiede der Schmerzintensität zwischen den Gruppen feststellen. HVLA Thrusts konnten somit in diesem Bereich kurzfristige Erfolge erzielen. Im Assessment revised FIQ erreichten die Resultate nicht die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$. Gemäß der Risk-of-Bias-Analyse unterliegen diese Ergebnisse einem niedrigen Verzerrungsrisiko.

6. Diskussion

6.1. Zusammenfassung der Evidenz

Das vorliegende Review untersuchte die Wirksamkeit des osteopathischen Behandlungsansatzes bei FM-Erkrankten. Hierzu wurden die Ergebnisse und das Verzerrungsrisiko in den eingeschlossenen Studien für die Messparameter Schmerzintensität, gemessen mittels VAS, und Lebensqualität, beurteilt mittels FIQ oder SF-36, evaluiert. Die Resultate der Literaturanalyse deuten darauf hin, dass die Forschungsfrage „Hat Osteopathie einen Einfluss auf die Schmerzintensität und auf die Lebensqualität bei FM-Patienten/Patientinnen?“ positiv beantwortet werden kann. Sechs von acht Studien konnten eine signifikante Senkung der Schmerzintensität, unmittelbar nach Ende der Interventionsserie, verzeichnen (siehe Tabelle 4). Diese Effekte flachten jedoch im Laufe der nächsten Monate ab, sodass spätestens nach einem Jahr keine Unterschiede zu den Kontrollgruppen mehr beschrieben werden konnten.

Einen ähnlichen Wirkungsverlauf zeigte die Auswertung der Lebensqualität mittels SF-36 (siehe Tabelle 6). Nach Ablauf des Behandlungsintervalls wurden statistisch signifikante Verbesserungen in mehreren Subskalen des Assessmenttools erzielt. Diese sanken jedoch mit der Zeit und waren nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar. Die Analyse der Studien, welche FIQ als Parameter zur Messung der Lebensqualität heranzogen, wies sehr inkongruente Ergebnisse auf (siehe Tabelle 5). Direkt nach Behandlungsende erzielten nur drei von sieben Versuchsanordnungen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zugunsten des osteopathischen Therapieansatzes. Auch diese Effekte verminderten sich mit der Zeit. Unter Einbeziehung der klinisch relevanten Veränderungen deuten die Ergebnisse der Studien auf einen kurz- bis mittelfristig anhaltenden positiven Einfluss von Osteopathie auf das Schmerzempfinden und die Lebensqualität bei FM-Erkrankten hin.

Die inkludierten Arbeiten weisen eine hohe Heterogenität im Studienaufbau, osteopathischen Behandlungsschwerpunkten, Behandlungsdauer und -intervallen, Kontrollinterventionen und Ergebnismesszeitpunkten auf. Bei Gegenüberstellung signifikanter und nicht signifikanter Ergebnisse, zeichnet sich ab, dass es wahrscheinlich eine längere Behandlungsdauer und -intervall benötigt, um sowohl die Schmerzintensität und als auch die Lebensqualität positiv zu beeinflussen. Studien, welche deutliche Erfolge in beiden Bereichen verzeichnen konnten, bestanden aus mindestens zehn Behandlungseinheiten zu mindestens 45 Minuten. Das Intervall wurde dabei zwei Mal pro Woche, wöchentlich oder alle zwei Wochen gewählt. Die Studien mit den Behandlungsansätzen „Myofascial Release“, „Craniosacrale Therapie“, „GOT“, die dieses Behandlungsausmaß aufwiesen, konnten signifikante Ergebnisse für Schmerzintensität und Lebensqualität im kurz- bis mittelfristigen Zeitraum erzielen. Eine individuelle, ganzheitliche osteopathische Therapieserie von zehn Mal, konnte zwar den

Schmerz deutlich verringern, verfehlte jedoch knapp die Signifikanzgrenze ($p = 0,057$) im Bereich der Lebensqualität (Albers et al., 2017). Das Bias-Risiko dieser Arbeiten wurde mittel bis hoch eingestuft, sodass diese Rückschlüsse nur mit Vorsicht gezogen werden können. Ausschließlich die Versuchsanordnung von Ince et al. (2023) wurde mit niedrigem Verzerrungsrisiko bewertet. Die Autoren konnten beim Follow-up nach ca. zwei Monaten eine signifikante Schmerzreduktion der Versuchsgruppe, welche HVLA Thrusts erhielt, verglichen mit der Kontrollgruppe, feststellen. Für eine mögliche Beeinflussung der Lebensqualität könnte der Behandlungszeitraum von nur drei Wochen zu kurz gewesen sein.

Drei der acht Studien evaluierten ausdrücklich mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen (Alptug et al., 2023; Coste et al., 2021; Ince et al., 2023). Die Autoren kamen zum Schluss, dass die osteopathische Behandlung gut verträglich sei. Auch die Analyse der Drop-out Begründungen zeigte keine Ausfälle aufgrund von Unverträglichkeit der Therapiemaßnahmen. Außerdem zeigten sich auch keine Häufungen von Probanden/Probandinnen-Abgängen in der Versuchsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Osteopathie scheint daher eine sichere Behandlungsoption darzustellen.

Die Literaturrecherche ergab, dass sich zuvor noch kein Review ausschließlich auf osteopathische Behandlungsansätze bei FM-Betroffenen und die Beeinflussung der Schmerzen und der Lebensqualität konzentrierte. Ughreja et al. (2021) fokussierten sich in ihrer systematischen Übersichtsarbeit auf den Einfluss von Myofascial Release bei FM-Patienten/Patientinnen. Nach Auswertung der Ergebnisse befürworteten die Verfasser die Anwendung von Myofascial Release bei FM. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Dal Farra et al. (2021) in einer retrospektiven Studie. Sie werteten 21 klinische Aufzeichnungen von FM-Patienten/Patientinnen aus. Die Forscher konnten von Behandlungsbeginn bis zum Follow-up nach einem Monat nach Therapieende signifikante Verbesserungen in den Parametern VAS, FIQ und SF-36 verzeichnen. Der Interventionsschwerpunkt wurde dabei ebenfalls auf myofasciale Techniken gesetzt. Die Ergebnisse dieser Publikationen widerspiegeln die kurz- bis mittelfristigen positiven Verbesserungen der Schmerzintensität und Lebensqualität der in dieser Arbeit inkludierten Studien (siehe Kapitel 5.5.1 bis 5.5.3).

Daneben konnte noch ein weiteres Review, welches sich auf FM-Erkrankte fokussierte, gefunden werden. Schulze et al. (2020) evaluierten den Effekt von manueller Therapie in ihrer systematischen Analyse. In einigen Punkten der Literatursuche gab es Überschneidungen. Jedoch durch den Einschluss von jeglicher Art von Massage und den Ausschluss von dehnenden Elementen, wie es bei Strain und Counterstrain Techniken oder METs der Fall ist, unterscheidet sich dieses Review klar vom vorliegenden. Nur die Studien von Castro-Sánchez et al. (2011b) und Albers et al. (2017) wurden von Schulze et al. (2020) ebenfalls bewertet. Die

Autoren konnten aufgrund mangelnder Studienqualität und inkongruenten Ergebnissen keine klare Empfehlung für manuelle Therapie bei FM abgeben.

Die Studie von Uysal et al. (2019) untersuchte den Einfluss von MET auf Atmung, Schmerzintensität, Fatigue und Lebensqualität bei FM-Betroffenen. In all diesen Bereichen konnten Erfolge nach neun Behandlungen innerhalb von drei Wochen erzielt werden. Jedoch enthielt diese Versuchsanordnung keine Kontrollgruppe und wurde daher nicht im vorliegenden Review inkludiert.

Weiters konnten einige interessante Reviews gefunden werden, welche sich nicht ausschließlich auf das FMS fokussierten, sondern ihren Forschungsschwerpunkt auf chronische Schmerzen legten. Die Arbeit von Haller et al. (2019) fasste die Ergebnisse von Craniosacraler Therapie bei chronischen Schmerzpatienten/-patientinnen in RCTs zusammen. Hierbei konnten durchwegs signifikante Verbesserungen der Schmerzintensität und Funktion, welche bis zu sechs Monaten anhielten, verzeichnet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erfolgen Craniosacraler Therapie bei FM-Erkrankten in dem RCT von Matarán-Penarrocha et al. (2011).

Die Bedeutung des viszeralen Therapieansatzes bei chronischem Schmerz hoben Rehman et al. (2020) hervor. Sie stellen in ihrer systematischen Zusammenfassung fest, dass osteopathische Behandlungen, welche viszerale Techniken inkludierten, größere Erfolge in den Parametern Schmerzintensität und Funktionalität erzielten, als jene die ausschließlich parietale Techniken anwandten. Dieses Resümee kann aufgrund der Arbeit von Albers et al. (2017) nicht für FM-Erkrankte gezogen werden. Ihre Versuchsanordnung verglich GOT mit individueller Osteopathie, welche viszerale Techniken, beinhaltet. Die Autoren konnten dabei keine Überlegenheit der Behandlung mit viszeralen Techniken beobachten.

Weiters entwickelten Franzetti et al. (2021) Leitlinien zur nicht-medikamentösen Behandlung von chronischen Schmerzen und befürworten die Anwendung von osteopathischen Techniken um das Schmerzlevel zu senken und die Funktionalität zu steigern. Hingegen konnten Laimi et al. (2018) aufgrund von hohen Verzerrungsrisiken der inkludierten RCTs und unzureichenden Erfolgen keine klare Empfehlung für Osteopathie bei chronischen Schmerzen geben.

Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich auf die Veränderung der Schmerzintensität und Lebensqualität. Fernandez-Feijoo et al. (2022) untersuchten indessen welche Symptome den größten Einfluss auf die Lebensqualität bei FM-Betroffenen haben. Sie fanden heraus, dass Depressionen und Angstzustände gefolgt von Schmerzen und Schlafstörungen sich am negativsten auf die Lebensqualität auswirken. Einige der eingeschlossenen Studien erfassten auch die Beeinträchtigung durch psychische Störungen und die Schlafqualität. Castro-

Sánchez et al. (2011a) konnten eine signifikante Steigerung der Schlafdauer bis zu einem halben Jahr nach Behandlungsende feststellen. Matarán-Penarrocha et al. (2011) konnten diesen Effekt sogar noch nach einem Jahr beobachten. Darüber hinaus wurden auch die Schlaffeffizienz und tägliche Dysfunktion, verursacht durch Schlafstörungen, signifikant besser bewertet. Alptug et al. (2023) konnten auch nach Ablauf der Interventionsserie statistisch signifikante, positive Veränderungen im Schweregrad der Depression und der Fatigue-Symptomatik feststellen. Die Effekte der Bindegewebs- und Gelenkmobilisation in dieser Studie flachten jedoch bis zum nächsten Follow-up, nach drei Monaten, ab. Um den Einfluss von Osteopathie auf die, laut Fernandez-Feijoo et al. (2022), am stärksten beeinträchtigenden Symptome zu untersuchen, sollten zukünftige Studien nicht nur Schmerzempfinden und Lebensqualität der FM-Erkrankten evaluieren, sondern auch gezielt Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen. Dieses Vorgehen könnte zusätzliche Erkenntnisse über die Wirkung von Osteopathie auf das komplexe Beschwerdebild des FMS bringen.

6.2. Limitationen der angewandten Methodik

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, in der sowohl publizierte als auch nicht publizierte Arbeiten in den Suchkriterien eingeschlossen wurden. Das Einbeziehen von veröffentlichten Studien als auch grauer Literatur sollte ein mögliches „publication bias“ verringern (Scherfer & Bossmann, 2011). Es konnte jedoch nur eine Studie der grauen Literatur gefunden werden, welche die Einschlusskriterien erfüllte.

Um möglichst aktuelle Studien herauszufiltern wurde das Publikationsjahr ab 2010 gewählt. Diese Eingrenzung erscheint adäquat, da so eine angemessene Studienanzahl von acht für dieses Review erhalten wurde. Für alle relevanten Arbeiten war ein Volltextzugriff vorhanden oder dieser konnte mittels Kontaktaufnahme zum Autor erhalten werden. Eine Durchsicht älterer Studien ergab, dass diese vor allem als Pilotprojekte durchgeführt wurden, wie zum Beispiel die Versuchsanordnung von Gamber et al. (2002), und somit auch den Einschlusskriterien nicht entsprachen.

Innerhalb der Osteopathie haben sich verschiedene Schwerpunkte und Philosophien entwickelt. Im englischsprachigen Raum werden vermehrt mobilisierende und manipulative Gelenks- und Muskeltechniken verwendet, während im deutschsprachigen Raum der Fokus auf eine ganzheitliche Behandlung des parietalen, viszeralen und craniosacralen Bereiches gelegt wird (Düpre, 2012). Den Einschlusskriterien zufolge, wurden nur Studien in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Diese Maßnahme hatte organisatorische Gründe, könnte jedoch zu einem „language bias“ führen (Scherfer & Bossmann, 2011). Die Ergebnisse dieser Arbeit können somit als nicht vollständig angesehen werden. Zukünftige Reviews sollten daher, entweder keine sprachlichen Einschränkungen setzen um den Effekt aller

osteopathischen Entwicklungen zu erfassen oder explizit die Osteopathie im deutsch- oder englischsprachigen Raum untersuchen.

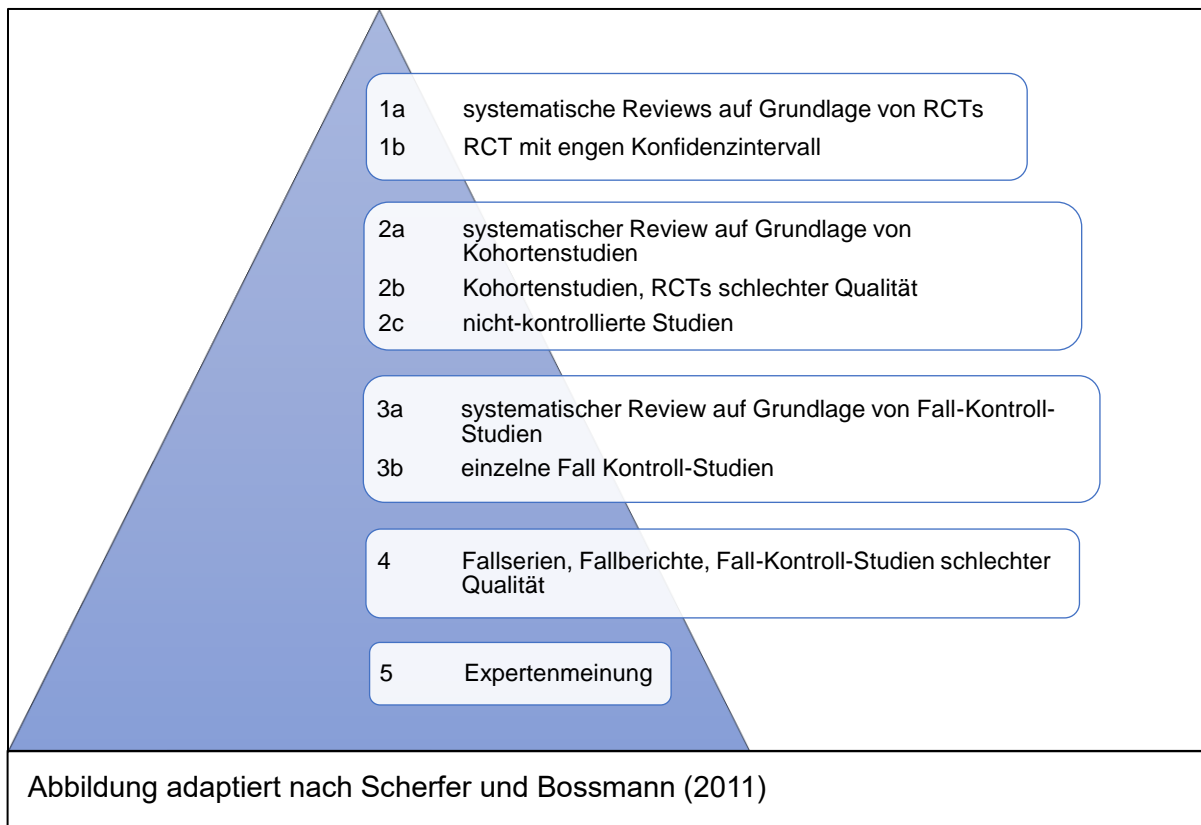
Laut Hruby et al. (2020) ist eine Synthese aller fünf Behandlungsmodelle (biomechanisches, neurologisches, respiratorisch-zirkulatorisches, metabolisch-energetisches und biopsychosoziales) in der osteopathischen Praxis anzustreben, jedoch soll in diesem Review keine osteopathische Entwicklung bevorzugt werden, sodass auch einzelne osteopathische Konzepte wie GOTs oder Craniosacrale Therapie im Review inkludiert wurden. Manipulationen, wie HVLA-Thrusts, und Gelenksmobilisationen sind gemäß Hruby et al. (2020) auch Teil osteopathischer Maßnahmen, daher wurden auch Studien eingeschlossen, die den Fokus auf Chiropraktik legten. Um möglichst alle Behandlungsansätze zu erfassen, wurden die Suchbegriffe global, wie „osteopathic“ oder „mobilisation“, aber auch sehr spezifisch wie „GOT“ oder „craniosacral“ gewählt.

Das vorliegende Review wurde im Rahmen einer Masterarbeit erstellt. Aus zeitlichen und organisatorischen Gründen wurde die Literaturrecherche, die Auswahl und Verzerrungsrisikobewertung der Studien und die Zusammenfassung der Ergebnisse von der Autorin durchgeführt. Dies stellte die größte Limitation innerhalb der Methodik dar. Durch diese Vorgehensweise könnten Verzerrungen in den obengenannten Bereichen, welche sich aus den Erwartungen der Autorin ergaben, auftreten. In vergleichbaren Arbeiten wurden diese Tätigkeiten von mindestens zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt (Hawk et al., 2020; Ughreja et al., 2021). Um die Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit der Studienausswahl zu gewährleisten, befindet sich im Anhang A ein detailliertes Suchprotokoll.

6.3. Limitationen der Studien

Um ein möglichst hohes Evidenzniveau zu erreichen, wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen. Alle analysierten Studien wiesen eine parallele Versuchsanordnung, mit einer oder zwei Experimentalgruppen und einer oder zwei Kontrollgruppen, auf. Gemäß Scherfer und Bossmann (2011) fallen diese in den Evidenzbereich 1b. Durch mangelnde Qualität von vier RCTs erfahren diese eine Herabstufung des Evidenzniveaus auf 2b (siehe Abbildung 8). Dies betrifft die Studie von Albers et al. (2017) aufgrund fehlender Blindierung der Untersucher und der Kontrollgruppe und von Alptug et al. (2023) aufgrund fehlender Blindierung aller Probanden/Probandinnen. Weiters erfährt auch die Studie von Coste et al. (2021) aufgrund der hohen Drop-out Quote und mangelnder Begründung dieses Ausfalls sowie Unklarheiten in der Ergebnispräsentation, eine Senkung des Evidenzniveaus. Infolge unzureichender Informationen zur Population, Blindierung der Untersucher und Ausfallsquoten weist auch die Studie von Thakur et al. (2013) ein Evidenzniveau von 2b auf.

Abbildung 8 Übersicht über die Evidenzniveaus



Die mangelnde Studienqualität widerspiegelte sich auch in der Risk-of-Bias Bewertung. Diese ergab, dass vier von acht Studien ein hohes Verzerrungsrisiko aufweisen. Nur eine Studie konnte ein niedriges Risk-of-Bias verzeichnen. Die Evaluation des Bias-Risikos innerhalb der Studien erfolgte mittels RoB 2. Laut Higgins und Thomas (2019) ist es ein von Cochrane empfohlenes Instrument zur Bewertung des Verzerrungsrisikos in randomisiert-kontrollierten Studien. Aufgrund des einheitlichen Studiendesign konnten alle Artikel mit diesem Tool bewertet werden. Dies hat zum Vorteil, dass die Verzerrungsrisiken der Studien miteinander vergleichbar sind.

Der Fokus der Arbeit lag ausschließlich auf FM-Erkrankten. Andere chronische Schmerzsyndrome und rheumatoide Erkrankungen waren nicht Forschungsgegenstand und wurden daher explizit ausgeschlossen. Ein ärztlich, diagnostiziertes FMS war ausreichend um in diesem Review inkludiert zu werden. In drei Studien wurde dies genauer definiert, indem die Diagnose gemäß ACR 1990 gestellt werden musste (Albers et al., 2017; Castro-Sánchez et al., 2011a; Coste et al., 2021). Jedoch wurde ACR 1990, welches sich auf die veraltete Tender-Point-Zählung konzentrierte, mittlerweile von ACR 2016, welches aus mehreren Skalen besteht, abgelöst. Nur in den zwei neuesten Artikeln wurden schon die weiterentwickelten ACR 2016 Kriterien herangezogen (Alptug et al., 2023; Ince et al., 2023). Zukünftige RCTs und darauffolgende Reviews sollten die aktuellen Diagnosekriterien des ACR 2016 als

Einschlusskriterium für FM-Erkrankte anwenden, da sich diese als reliabler und valider erwiesen (Wolfe et al., 2016). Außerdem würde man durch eine einheitlichere Diagnosestellung auch eine homogenere und vergleichbarere Population erhalten.

Vier Studien führten eine G-Power-Analyse, zur Planung der Stichprobengröße, durch. Jedoch nur zwei dieser Versuchsanordnungen rekrutierten auch die errechnete Mindestprobandenanzahl. Der durchschnittliche Frauenanteil der eingeschlossenen Studien betrug 96,38%. Dies gründet vermutlich auf die deutlich höhere Prävalenz des FMS unter Frauen. Eine gleichmäßige Geschlechterverteilung wäre zur Feststellung des Therapieeffektes jedoch vorteilhafter. Infolge der Unterrepräsentation der männlichen FM-Erkrankten in den Versuchsanordnungen, lässt sich kein Rückschluss auf Behandlungserfolge innerhalb der männlichen Probanden oder auf geschlechterspezifische Unterschiede ziehen.

Die genaue Beschreibung der osteopathischen Interventionen in den eingeschlossenen Studien war mangelhaft. Druckintensitäten, Wiederholungen oder Dauer der einzelnen Techniken in den Behandlungsprotokollen waren Großteils nicht ersichtlich. Zukünftige Studien sollten dies berücksichtigen um eine bessere Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Techniken zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden nur in zwei Studien die Behandlungen von Osteopathen/Osteopathinnen ausgeführt, in den anderen wurden Physiotherapeuten/Physiotherapeutinnen mit Spezialisierungen oder Craniosacral-Therapeuten/Therapeutinnen eingesetzt (siehe Tabelle 3). Durch Ausführung anderer Berufsgruppen, ohne abgeschlossener, osteopathischer Ausbildung, könnte der ganzheitliche Fokus der Osteopathie verloren gehen und die Effektivität der Behandlung verfälscht werden (Smelskyj, 1990).

Weiters ist eine osteopathische Behandlung patienten- und nicht krankheitsorientiert (Hruby et al., 2020). Techniken und Behandlungsintensitäten richten sich nach den individuellen Bedürfnissen, Restriktionen und Dysfunktionen der Patienten/Patientinnen. Die Auswahl der Konzepte und Techniken ist einerseits abhängig von der vorausgehenden Anamnese und Befundung, aber auch von der Aus- und den Fortbildungen des/der jeweiligen Osteopathen/Osteopathin und hängt nur indirekt mit der Diagnose des/der Patienten/Patientin zusammen. Dieses Vorgehen hat in der alltäglichen Praxis den Vorteil, dass der/die Patient/Patientin eine ganz individuell auf seine Bedürfnisse abgestimmte Behandlung erhält. In der klinischen Forschung findet man jedoch vermehrt osteopathische Behandlungsprotokolle. Dies bestätigen auch die inkludierten Studien in diesem Review. Von acht Versuchsanordnungen, legten nur Albers et al. (2017) und Ince et al. (2023) den Interventionsschwerpunkt auf eine individuelle Behandlung, basierend auf den zuvor diagnostizierten somatischen Dysfunktionen. In allen anderen Versuchsanordnungen wurden vergleichbare Behandlungen, nach vorab definierten Protokollen, durchgeführt. In der

Forschung sind qualitativ hochwertige Interventionsbeschreibungen essentiell um einheitliche, vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten (Hoffmann et al., 2016). Werden bei jedem/jeder Proband/Probandin andere osteopathische Therapiekonzepte und Techniken angewandt, sind die Interventionen und auch der Behandlungseffekt schwer vergleichbar und nicht wiederholbar. Durch die Bevorzugung von Behandlungsprotokollen in klinischen Studien, wird jedoch nicht das Wesen der Osteopathie, eine individuelle, ganzheitliche Behandlung auf parietaler, viszeraler und craniosacraler Ebene (Liem, 2013), erfasst. Der Einsatz von standardisierten Therapieplänen und das Missachten individueller Bedürfnisse und Dysfunktionen der FM-Erkrankten könnte die wahre Wirkung von Osteopathie verzerren.

Hinkelthein und Zalpour (2022) empfehlen in ihrem herausgegebenen Leitfaden für osteopathische Diagnose- und Therapiekonzepte eine Kombination aus Techniken, die sowohl auf das parietale, als auch auf das viszerale und craniosacrle System abzielen. Um alle dysfunktionalen Bereiche zu beeinflussen, können innerhalb einer Osteopathie-Sitzung auch mehrere Konzepte zur Anwendung kommen. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten nur Albers et al. (2017) die Effekte von einer ganzheitlichen, befundorientierten osteopathischen Behandlung mit Fokus auf die Einwirkung aller drei obengenannten Systeme. Alle anderen Studien konzentrierten sich auf einzelne Therapiekonzepte, die entweder parietale oder craniosacrle Ausrichtung aufwiesen. Keine der anderen Versuchsanordnungen beinhaltete viszerale Techniken. Allerdings zeigte die Arbeit von Albers et al. (2017) keinen Mehrwert einer ganzheitlichen, befundorientierten osteopathischen Behandlung. Sie verglichen die Ergebnisse mit der zweiten Versuchsgruppe. Diese erhielt eine Therapieserie bestehend aus GOT-Techniken in vorgegebener Reihenfolge. Beide Herangehensweisen erzielten ähnliche signifikante Verbesserungen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Maßnahmen. Albers (2017) schlussfolgerte, dass sowohl eine ganzheitliche Arbeitsweise als auch eine auf ein Therapiekonzept konzentrierte, aussagekräftig in zukünftigen Studien eingesetzt werden können.

Zusätzlich ist anzumerken, dass keine Studie über die vorausgehende osteopathische Untersuchung oder über befundete somatische Dysfunktionen berichtete. Auch eine Literatursuche diesbezüglich, ergab keine Resultate. Die Analyse von somatischen Läsionen und Mustern bei FM-Erkrankten stellt daher noch ein weites, unerforschtes Gebiet dar, welches nicht nur große Relevanz für den Praxisalltag haben könnte, sondern auch zur Erforschung der Pathogenese beitragen könnte.

In den Versuchsanordnungen wurden unterschiedliche Arten von Kontrollinterventionen durchgeführt. Der Vergleich der Studienergebnisse mit den Kontrollgruppen zeigt, dass die Anwendung einer aktiven, passiven oder apparat-gestützten Scheinbehandlung anscheinend zu keinem wesentlichen Unterschied führt. Einzig die Placebogruppe von Ince et al. (2023)

konnte für beide Parameter, Schmerzintensität und Lebensqualität, ebenfalls klinisch relevante Verbesserungen erzielen, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß als die Interventionsgruppe.

Die Berücksichtigung des Placeboeffekts von Berührung stellt Studien zu manuellen Therapieansätzen immer wieder vor Herausforderungen (D'Alessandro et al., 2021). Die Autoren empfehlen daher Kontrollgruppen mit gut durchdachten, manuellen Scheinbehandlungen zur Feststellung der wahren Wirkung von Osteopathie. Weiters raten sie die experimentelle Intervention in der Vergleichsgruppe nachzuahmen, jedoch ohne spezifischen therapeutischen Effekt. Die Versuchsanordnungen von Coste et al. (2021) und Ince et al. (2023) beinhalteten entsprechende Placebobehandlungen. Um den Placeboeffekt ausführlicher zu evaluieren, empfehlen D'Alessandro et al. (2021) den Verblindungserfolg und die Glaubwürdigkeit der Interventionen zu prüfen. Coste et al. (2021) konnten keine Korrelationen zwischen den Glaubwürdigkeitsmessungen und den Ergebnissen der Parameter feststellen. Auch Ince et al. (2023) beobachteten keine Unterschiede der Behandlungs-Authentizität zwischen den Gruppen.

Bezugnehmend auf die gängige Empfehlung eines multidimensionalen Behandlungsansatzes bei FMS, wären Kontrollgruppen, welche eine Standardtherapie von aktiven, passiven, medikamentösen, edukativen und psychologischen Maßnahmen erhalten, wünschenswert (Cohen-Biton et al., 2022). So könnte erforscht werden, ob Osteopathie einen Mehrwert zur empfohlenen Standardtherapie darstellt oder darüber hinaus, aufgrund des ganzheitlichen Therapieansatzes, sogar effizienter sein könnte.

6.4. Schlussfolgerung

Das vorliegende Review kam zum Schluss, dass Osteopathie eine vielversprechende alternative Behandlungsoption für FM sein kann. Studien mit osteopathischen Techniken wie „Myofascial Release“, „GOT“ und „Craniosacraler Therapie“ konnten eine signifikante kurz- bis mittelfristige Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität bei FM-Erkrankten erzielen. Aufgrund der mangelnden Studienqualität, der Heterogenität der Interventionen und der mittleren bis hohen Verzerrungsrisiken sind jedoch weitere hochwertige, kontrollierte, randomisierte Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und die Mechanismen der Osteopathie bei FM ausführlicher zu untersuchen. Zukünftige Versuchsanordnungen sollten einheitliche Diagnosekriterien verwenden, adäquate Placebobehandlungen durchführen und den ganzheitlichen Charakter der Osteopathie berücksichtigen. So könnten weiterführende Studien die Stellung dieser Behandlungsmethode als Teil eines interdisziplinären Behandlungsplans für FM-Patienten/Patientinnen verstärken.

Literaturverzeichnis

- Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Buskila, D., Shir, Y., Sommer, C., & Häuser, W. (2013). Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 485272. <https://doi.org/10.1155/2013/485272>
- Albers, J., Jäkel, A., Wellmann, K., von Hehn, U. & Schmidt, T. (2017). Effectiveness of 2 Osteopathic Treatment Approaches on Pain, Pressure-Pain Threshold, and Disease Severity in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Complementary Medicine Research*, 25(2), 122–128. <https://doi.org/10.1159/000464343>
- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004>
- Alptug, B., Tüzün, E. H., Keçeci, B. & Eker, L. (2023). Effects of perceptive Rehabilitation and mobilization methods on symptoms and disability in patients with fibromyalgia: a preliminary randomized control trial. *Irish Journal of Medical Science*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03333-6>
- Altan, L., Çeliker, R., Ercan, İ., Birtane, M., Akgün, K., Zateri, C., Taştekin, N., Rezvani, A., Aktaş, İ., Özdolap, Ş., Dursun, E., Dursun, N., & Sarıkaya, S. (2018). The reliability and validity of the Turkish version of the Fibromyalgia Participation Questionnaire. *European Journal of Rheumatology*, 5(1), 40–44. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16090>
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73(1), 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>

- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis and Rheumatism*, 65(4), 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., Starck, L. O., & Keck, P. E., Jr (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- Baraniuk, J. N., Whalen, G., Cunningham, J., & Clauw, D. J. (2004). Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 5, Artikel 48 (2004). <https://doi.org/10.1186/1471-2474-5-48>
- Bennett R. M. (2002). The rational management of fibromyalgia patients. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 28(2), 181–199. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(02\)00002-9](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(02)00002-9)
- Bennett R. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23(5), 154–162. <https://atriumhealth.org/documents/northeastinternalintegrative/research-library/fibromyalgia/fibromyalgiaimpactquestionnaire.pdf>
- Bennett, R. M., Bushmakin, A. G., Cappelleri, J. C., Zlateva, G., & Sadosky, A. B. (2009). Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *The Journal of Rheumatology*, 36(6), 1304–1311. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081090>
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8(27). <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27>
- Bernardy, K., Klose, P., Busch, A. J., Choy, E. & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *The Cochrane Library*, 2013(9), Artikel CD09796. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009796.pub2>

- Berwick, R., Barker, C., & Goebel, A. (2022). The diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Clinical Medicine*, 22(6), 570–574. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0402>
- Besteiro González, J. L., Suárez Fernández, T. V., Arboleya Rodríguez, L., Muñiz, J., Lemos Giráldez, S., & Alvarez Fernández, A. (2011). Sleep architecture in patients with fibromyalgia. *Psicothema*, 23(3), 368–373. <https://www.psicothema.com/pdf/3896.pdf>
- Borchers, A. T. & Gershwin, M. E. (2015). Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(2), 100–151. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8509-4>
- Buskila, D., Neumann, L., Alhoashle, A., & Abu-Shakra, M. (2000). Fibromyalgia syndrome in men. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30(1), 47–51. <https://doi.org/10.1053/sarh.2000.8363>
- Calis, M., Gökçe, C., Ates, F., Ulker, S., Izgi, H. B., Demir, H., Kirnap, M., Sofuoglu, S., Durak, A. C., Tutus, A., & Kelestimur, F. (2004). Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 27(1), 42–46. <https://doi.org/10.1007/BF03350909>
- Caro, X. J., & Winter, E. F. (2014). Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis & Rheumatology*, 66(7), 1945–1954. <https://doi.org/10.1002/art.38662>
- Cassisi, G., Sarzi-Puttini, P., & Cazzola, M. (2011). Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(69), 118–126. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=5629>
- Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Arroyo-Morales, M., Saavedra-Hernández, M., Fernández-Sola, C. & Moreno-Lorenzo, C. (2011b). Effects of myofascial release techniques on pain, physical function, and postural stability in

- patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 25(9), 800–813. <https://doi.org/10.1177/0269215511399476>
- Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Granero-Molina, J., Aguilera-Manrique, G., Quesada-Rubio, J. M., & Moreno-Lorenzo, C. (2011a). Benefits of massage-myofascial release therapy on pain, anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, Artikel 561753. <https://doi.org/10.1155/2011/561753>
- Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., López-Rodríguez, M. M., Lara-Palomo, I. C., Arendt-Nielsen, L., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2012). Gender differences in pain severity, disability, depression, and widespread pressure pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome without comorbid conditions. *Pain Medicine*, 13(12), 1639–1647. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01523.x>
- Chervin, R. D., Teodorescu, M., Kushwaha, R., Deline, A. M., Brucksch, C. B., Ribbens-Grimm, C., Ruzicka, D. L., Stein, P. K., Clauw, D. J., & Crofford, L. J. (2009). Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 36(9), 2009–2016. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090051>
- Clauw, D. J., Arnold, L. M., McCarberg, B. H., & FibroCollaborative (2011). The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 907–911. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0206>
- Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2021). *Manual zur Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien* (2. Aufl.). Cochrane Deutschland. <https://doi.org/10.6094/UNIFR/194900>

- Cohen-Biton, L., Buskila, D. & Nissanholtz-Gannot, R. (2022). Review of Fibromyalgia (FM) Syndrome Treatments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), Artikel 12106. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912106>
- Coles, M. L., Weissmann, R., & Uziel, Y. (2021). Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19(22). <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00493-6>
- Coskun Benlidayi I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology International*, 39(5), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>
- Coste, J., Medkour, T., Maigne, J. Y., Pérez, M., Laroche, F. & Perrot, S. (2021). Osteopathic medicine for fibromyalgia: a sham-controlled randomized clinical trial. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 13, Artikel 1759720X2110090. <https://doi.org/10.1177/1759720x211009017>
- D'Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., & Bignami, E. (2019). Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular Pain*, 15, Artikel 1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
- D'Alessandro, G., Cerritelli, F., & Cortelli, P. (2016). Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Frontiers in Neuroscience*, 10, Artikel 100. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00100>
- D'Alessandro, G., Ruffini, N., Iacopini, A., Annoni, M., Kossowsky, J. & Cerritelli, F. (2021). Overcoming placebo-related challenges in manual therapy trials: the 'whats and hows' and the 'touch equality assumption' proposals. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 42, 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2021.10.003>
- Dal Farra, F., Chiesa, A., Risio, R., Vismara, L. & Bergna, A. (2021). Fast improvements in functional status after osteopathic manipulative treatment based on myofascial release

- in patients with moderate or severe fibromyalgia: a retrospective study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0139>
- Diaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Buena-Casal, G., & Catena, A. (2015). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*, 21, 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.09.001>
- Düpre, B. (2012). *A Comparative Analysis of the Curricula of the European School of Osteopathy, ESO, UK and the International School of Osteopathy, WSO, Austria leading to a Master's Degree*. [unveröffentlichte Masterarbeit, Wiener Schule für Osteopathie]. Osteopathic Research. <https://www.osteopathicresearch.com/files/original/203904f25be50e0ec15c996b93ec4b9369fca218.pdf>
- Edwards, D. J., & Toutt, C. (2018). An evaluation of osteopathic treatment on psychological outcomes with patients suffering from chronic pain: A prospective observational cohort study collected through a health and well-being academy. *Health Psychology Open*, 5(1), Artikel 2055102918774684. <https://doi.org/10.1177/2055102918774684>
- Eich, W., Häuser, W., Arnold, B., Jäckel, W., Offenbacher, M., Petzke, F., Schiltenswolf, M., Settan, M., Sommer, C., Tölle, T., Uçeyler, N., Henningsen, P., & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012). Das Fibromyalgiesyndrom. Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose. *Schmerz*, 26(3), 247–258. <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1169-x>
- Ekici, G., Unal, E., Akbayrak, T., Vardar-Yagli, N., Yakut, Y., & Karabulut, E. (2017). Effects of active/passive interventions on pain, anxiety, and quality of life in women with fibromyalgia: Randomized controlled pilot trial. *Women & Health*, 57(1), 88–107. <https://doi.org/10.1080/03630242.2016.1153017>

- Fawkes, C., Leach, C., Mathias, S. & Moore, A. (2014). A profile of osteopathic care in private practices in the United Kingdom: A national pilot using standardised data collection. *Manual Therapy*, 19(2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.math.2013.09.001>
- Fayed, N., Garcia-Campayo, J., Magallón, R., Andrés-Bergareche, H., Luciano, J. V., Andres, E., & Beltrán, J. (2010). Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Research & Therapy*, 12(4), Artikel R134. <https://doi.org/10.1186/ar3072>
- Fernandez-Feijoo, F., Samartin-Veiga, N. & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2022). Quality of life in patients with fibromyalgia: Contributions of disease symptoms, lifestyle and multi-medication. *Frontiers in Psychology*, 13, Artikel 924405. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.924405>
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L. & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*, 152(10), 2399–2404. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
- Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*, 397(10289), 2098–2110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5)
- Fitzcharles, M. A., Shir, Y., Ablin, J. N., Buskila, D., Amital, H., Henningsen, P., & Häuser, W. (2013). Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/528952>
- Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., Pereira, J. X., Abbey, S., Choinière, M., Ko, G., Moulin, D. E., Panopalis, P., Proulx, J., Shir, Y., & National Fibromyalgia

- Guideline Advisory Panel (2013). 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Research & Management*, 18(3), 119–126. <https://doi.org/10.1155/2013/918216>
- Fitzcharles, M. A., & Yunus, M. B. (2012). The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/184835>
- Franzetti, M., Dries, E., Stevens, B., Berkowitz, L., & Yao, S. C. (2021). Support for osteopathic manipulative treatment inclusion in chronic pain management guidelines: a narrative review. *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(3), 307–317. <https://doi.org/10.1515/jom-2019-0284>
- Gamber, R. G., Shores, J. H., Russo, D. P., Jimenez, C., & Rubin, B. R. (2002). Osteopathic manipulative treatment in conjunction with medication relieves pain associated with fibromyalgia syndrome: results of a randomized clinical pilot project. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 102(6), 321–325. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7556/jaoa.2002.102.6.321/html>
- Ghavidel Parsa, B., Amir Maafi, A., Haghdoost, A., Arabi, Y., Khojamli, M., Chatrnour, G., & Bidari, A. (2014). The validity and reliability of the Persian version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology International*, 34(2), 175–180. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2929-3>
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A., Petzke, F., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(4), 835–843. <https://doi.org/10.1093/brain/awh098>
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46(5), 1333–1343. <https://doi.org/10.1002/art.10225>

- Gyorfi, M., Rupp, A., & Abd-Elseyed, A. (2022). Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines*, *10*(12), Artikel 3070. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123070>
- Haller, H., Lauche, R., Sundberg, T., Dobos, G., & Cramer, H. (2019). Craniosacral therapy for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC musculoskeletal disorders*, *21*(1), Artikel 1. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-3017-y>
- Harris, R. E., Clauw, D. J., Scott, D. J., McLean, S. A., Gracely, R. H., & Zubieta, J. K. (2007). Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *The Journal of Neuroscience*, *27*(37), 10000–10006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2849-07.2007>
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis and Rheumatism*, *60*(10), 3146–3152. <https://doi.org/10.1002/art.24849>
- Häuser, W., Ablin, J., Perrot, S., & Fitzcharles, M. A. (2017). Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine*, *127*(1), 47–56. <https://doi.org/10.20452/pamw.3877>
- Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2018). Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *20*(1), 53–62. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/whauser>
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M. A. (2019). Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *37*(1), 90–97. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13789>
- Hawk, C., Whalen, W., Farabaugh, R. J., Daniels, C. J., Minkalis, A. L., Taylor, D. N., Anderson, D., Anderson, K., Crivelli, L. S., Cark, M., Barlow, E., Paris, D., Sarnat, R., & Weeks, J. (2020). Best Practices for Chiropractic Management of Patients with Chronic

- Musculoskeletal Pain: A Clinical Practice Guideline. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26(10), 884–901. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0181>
- Henao-Pérez, M., López-Medina, D. C., Arboleda, A., Bedoya Monsalve, S., & Zea, J. A. (2022). Patients With Fibromyalgia, Depression, and/or Anxiety and Sex Differences. *American Journal of Men's health*, 16(4), Artikel 15579883221110351. <https://doi.org/10.1177/15579883221110351>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2. Aufl.) Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Hinkelthein, E. & Zalpour, C. (2022). *Diagnose- und Therapiekonzepte in der Osteopathie* (3. Aufl.). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-62692-4>
- Hoffmann, T. C., Glasziou, P. P., Boutron, I., Milne, R., Perera, R., Moher, D., Altman, D. G., Barbour, V., Macdonald, H., Johnston, M., Lamb, S. E., Dixon-Woods, M., McCulloch, P., Wyatt, J. C., Chan, A. W., & Michie, S. (2016). Die TIDieR Checkliste und Anleitung - ein Instrument für eine verbesserte Interventionsbeschreibung und Replikation. *Gesundheitswesen*, 78(3), 175–188. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111066>
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine*, 344(21), 1594–1602. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106>
- Hruby, R., Tozzi, P., Lunghi, C., Fusco, G. (2020). *Die fünf Modelle der Osteopathie* (1. Aufl.). Urban & Fischer.
- Ichesco, E., Schmidt-Wilcke, T., Bhavsar, R., Clauw, D. J., Peltier, S. J., Kim, J., Napadow, V., Hampson, J. P., Kairys, A. E., Williams, D. A., & Harris, R. E. (2014). Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 15(8), 815–826.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.04.007>

- Ince, B., Kara, M., Erdem, I., Yurdakul, O. V., Erden, T., & Aydın, T. (2023). Effectiveness of spinal manipulation in addition to pharmacological treatment in fibromyalgia: A blinded randomized trial. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 15(3), 342–351. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12953>
- Itoh, K., & Kitakoji, H. (2010). Effects of acupuncture to treat fibromyalgia: a preliminary randomised controlled trial. *Chinese Medicine*, 5, Artikel 11. <https://doi.org/10.1186/17498546-5-11>
- Kelly A. M. (1998). Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 5(11), 1086–1090. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02667.x>
- Köllner, V., Bernardy, K., Greiner, W., Krumbein, L., Lucius, H., Offenbächer, M., Sarholz, M., Settan, M., & Häuser, W. (2017). Psychotherapie und psychologische Verfahren beim Fibromyalgiesyndrom: Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten. *Schmerz*, 31(3), 266–273. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0204-3>
- Kosek, E., Martinsen, S., Gerdle, B., Mannerkorpi, K., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Fransson, P., Schalling, M., Ingvar, M., Ernberg, M., & Jensen, K. B. (2016). The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 58, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.150>
- Kratz, A. L., Whibley, D., Kim, S., Sliwinski, M., Clauw, D., & Williams, D. A. (2020). Fibrofog in Daily Life: An Examination of Ambulatory Subjective and Objective Cognitive Function in Fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 72(12), 1669–1677. <https://doi.org/10.1002/acr.24089>

- Laimi, K., Mäkilä, A., Bärlund, E., Katajapuu, N., Oksanen, A., Seikkula, V., Karppinen, J., & Saltychev, M. (2018). Effectiveness of myofascial release in treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 32(4), 440–450. <https://doi.org/10.1177/0269215517732820>
- Lakomek, H. J., Lakomek, M., & Bosquet-Nahrwold, K. (2007). Fibromyalgie: Diagnostik - Krankheitsmodell – Therapie. *Medizinische Klinik*, 102 (1), 23–29. <https://doi.org/10.1007/s00063-007-1004-9>
- Laky, B., Heuberger, P. R., Herbst, E., Lattermann, Ch., Günther, D., Schüttler, K. F., Wafaisade, A., Mathis, D., Rössler, P. P., Kopf, S. & AGA Research Komitee (2021). Intention-to-treat-Prinzip. *Arthroskopie* 34, 233–237. <https://doi.org/10.1007/s00142-021-00459-6>
- Laroche, F., Guérin, J., Azoulay, D., Coste, J. & Perrot, S. (2019) La fibromyalgie en France: vécu quotidien, fardeau professionnel et prise en charge. Enquête nationale auprès de 4516 patients. *Rheuma Review*. 86, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.rum.2018.01.002>
- Lawrence, R. C., Felson, D. T., Helmick, C. G., Arnold, L. M., Choi, H., Deyo, R. A., Gabriel, S., Hirsch, R., Hochberg, M. C., Hunder, G. G., Jordan, J. M., Katz, J. N., Kremers, H. M., Wolfe, F., & National Arthritis Data Workgroup (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis and Rheumatism*, 58(1), 26–35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, Artikel b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Liem, T. (2013). *Kraniosakrale Osteopathie. Ein praktisches Lehrbuch* (6. Aufl.). Karl F. Haug Verlag.

- Liptan G. (2023). The widespread myofascial pain of fibromyalgia is sympathetically maintained and immune mediated. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 35, 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2023.04.081>
- Lowry, E., Marley, J., McVeigh, J. G., McSorley, E., Allsopp, P. & Kerr, D. (2020). Dietary Interventions in the Management of Fibromyalgia: A Systematic Review and Best-Evidence Synthesis. *Nutrients*, 12(9), Artikel 2664. <https://doi.org/10.3390/nu12092664>
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Maffei M. E. (2020). Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), Artikel 7877. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>
- Malin, K., & Littlejohn, G. O. (2013). Stress modulates key psychological processes and characteristic symptoms in females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31(6), 64–71. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7064>
- Marques, A. P., Ferreira, E. A., Matsutani, L. A., Pereira, C. A., & Assumpção, A. (2005). Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology*, 24(3), 266–271. <https://doi.org/10.1007/s10067-004-1003-7>
- Marques, A. P., Santo, A. S. D. E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
- Marske, C., Bernard, N., Palacios, A., Wheeler, C., Preiss, B., Brown, M., Bhattacharya, S., & Klapstein, G. (2018). Fibromyalgia with Gabapentin and Osteopathic Manipulative

- Medicine: A Pilot Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(4), 395–402. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0178>
- Martinez, J. E., de Melo Casagrande, P., Ferreira, P. P., & Rossatto, B. L. (2013). Correlation between demographic and clinical variables and fibromyalgia severity. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(6), 460–463. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.04.002>
- Martínez-Lara, A., Moreno-Fernández, A. M., Jiménez-Guerrero, M., Díaz-López, C., De-Miguel, M., Cotán, D., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2020). Mitochondrial Imbalance as a New Approach to the Study of Fibromyalgia. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 12, 175–185. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S257470>
- Masquelier, E. & D'Haeyere, J. (2021). Physical activity in the treatment of fibromyalgia. *Joint Bone Spine*, 88(5), Artikel 105202. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105202>
- Matarán-Peñarrocha, G. A., Castro-Sánchez, A. M., García, G. C., Moreno-Lorenzo, C., Carreño, T. P. & Zafra, M. D. O. (2011). Influence of Craniosacral Therapy on Anxiety, Depression and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep125>
- Mohammad, A., Carey, J. J., Storan, E., Scarry, M., Coughlan, R. J., & Lee, J. M. (2012). Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection: relationship to viral characteristics and quality of life. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(5), 407–412. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182485528>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), Artikel e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy

- subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37(4), 341–351.
<https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00008>
- Moret, C., & Briley, M. (2006). Antidepressants in the treatment of fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 537–548.
<https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.4.537>
- Munguía-Izquierdo, D., & Legaz-Arrese, A. (2012). Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *Journal of Sleep Research*, 21(1), 73–79.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00929.x>
- Nadal-Nicolás, Y., Rubio-Arias, J. Á., Martínez-Olcina, M., Reche-García, C., Hernández-García, M., & Martínez-Rodríguez, A. (2020). Effects of Manual Therapy on Fatigue, Pain, and Psychological Aspects in Women with Fibromyalgia. *International journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), Artikel 4611.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17124611>
- Nakamura, I., Nishioka, K., Usui, C., Osada, K., Ichibayashi, H., Ishida, M., Turk, D. C., Matsumoto, Y., & Nishioka, K. (2014). An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care & Research*, 66(7), 1093–1101.
<https://doi.org/10.1002/acr.22277>
- Neumann, L., Lerner, E., Glazer, Y., Bolotin, A., Shefer, A., & Buskila, D. (2008). A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology*, 27(12), 1543–1547.
<https://doi.org/10.1007/s10067-008-0966-1>
- Offenbächer, M., Waltz, M., & Schoeps, P. (2000). Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *The Journal of Rheumatology*, 27(8), 1984–1988.
https://www.researchgate.net/profile/Martin-Offenbaecher/publication/12366345_Validation_of_a_German_Version_of_the_Fibro

myalgia_Impact_Questionnaire_FIQ-G/links/0deec52a87b9e1856a000000/Validation-of-a-German-Version-of-the-Fibromyalgia-Impact-Questionnaire-FIQ-G.pdf

O'Malley, P. G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K., & Jackson, J. L. (2000). Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 15(9), 659–666. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2000.06279.x>

Ozsahin, M., Gonen, I., Ermis, F., Oktay, M., Besir, F. H., Kutlucan, A., Sahin, A., & Ataoglu, S. (2013). The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 6(9), 804–808. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798217/pdf/ijcem0006-0804.pdf>

Parrish, B. P., Zautra, A. J., & Davis, M. C. (2008). The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Health psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 27(6), 694–702. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.27.6.694>

Perleth, M., Jakubowski, E., & Busse, R. (2000). "Best Practice" im Gesundheitswesen - oder warum wir evidenzbasierte Medizin, Leitlinien und Health Technology Assessment brauchen. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, 94(9), 741–744. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/93817767/2000.perleth_ZaefQ2000_9_741-4-libre.pdf?1667823355=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DBest_Practice_im_Gesundheitswesen_oder_w.pdf&Expires=1699040403&Signature=A3fRwJbs6rnQq5YjFtcoxv4vXj7pcrn7jWhvpvp3-s6AupNTTwUxvC78NouKPhTEzNj7co9m3ArWC20y7an~sR5gHVtKmPEmY-nfKG-B1a-ti-fROXXuHN5sQa562Vlz7ky34efT28lnGblU-3oX6F62J1a4hX0sQ4YaxIO6HHA0x3Rj3-1RSpA1EquDAgWGw4IP6DvBDkXcpvST5lhxbeMrdOMnLr8HM-2XwkdPwbzJu086ERPR~0AlbDzKUO3L48XOvn6nPQJev37AwIRfzuvSZYuNHmqBZ

6kIC0DWfOGO7PE9XQGIRH82GGBIJ-UYe9NTPD51kdINojebOu-MBA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

- Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, 6, Artikel e5907. <https://doi.org/10.7717/peerj.5907>
- Pujol, J., Macià, D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., López-Solà, M., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F., & Deus, J. (2014). The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain*, 155(8), 1492–1503. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.028>
- Queiroz L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), Artikel 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Rehman, Y., Ferguson, H., Bozek, A., Blair, J., Allison, A., & Johnston, R. (2020). Osteopathic Manual Treatment for Pain Severity, Functional Improvement, and Return to Work in Patients with Chronic Pain. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 120(12), 888–906. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.128>
- Rizzi, M., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., Andreoli, A., Pecis, M., Colombo, S., Carrabba, M., & Sergi, M. (2004). Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia?. *The Journal of Rheumatology*, 31(6), 1193–1199. <https://www.jrheum.org/content/jrheum/31/6/1193.full.pdf>.
- Roehrs, T., Diederichs, C., Gillis, M., Burger, A. J., Stout, R. A., Lumley, M. A., & Roth, T. (2013). Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: a preliminary study. *Sleep Medicine*, 14(1), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.020>

- Russell, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Michalek, J. E., Lopez, Y., & MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 37(11), 1593–1601. <https://doi.org/10.1002/art.1780371106>
- Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 35(5), 550–556. <https://doi.org/10.1002/art.1780350509>
- Sackett, D. L., & Rosenberg, W. M. (1995). The need for evidence-based medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88(11), 620–624. <https://doi.org/10.1177/014107689508801105>
- Salgado, A. S. I., Takemoto, M. H., de Souza, C. F. T. C., Salm, D. C., da Rosa, D., Cardoso, G. C., Ludtke, D. D., Soares, S. F. C., Ferreira, J. K., Dutra, A. R., Szeremeta, Y. C., Mazzardo, G., Mayra, J., Sheffer, D. D. L., Caumo, W., Bittencourt, E. B., Schleip, R., Latini, A., Bobinski, F., & Martins, D. F. (2022). Gentle Touch Therapy, Pain Relief and Neuroplasticity at Baseline in Fibromyalgia Syndrome: A Randomized, Multicenter Trial with Six-Month Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*, 11(16), Artikel 4898. <https://doi.org/10.3390/jcm11164898>
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Fiorini, T., Panni, B., Randisi, G., Turiel, M., & Carrabba, M. (2003). Validation of an Italian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-I). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21(4), 459–464. https://oml.eular.org/sysModules/obxOML/docs/id_23/FIQ-Italian.pdf
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Atzeni, F., Gorla, R., Kosek, E., Choy, E. H., Bazzichi, L., Häuser, W., Ablin, J. N., Aloush, V., Buskila, D., Amital, H., Da Silva, J. A. P., Perrot, S., Morlion, B., Polati, E., Schweiger, V., Coaccioli, S., Varrassi, G., Di Franco, M., ... Batticciotto, A. (2021). Fibromyalgia position paper. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), 186–193. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/i19pig>

- Schaefer, C. P., Adams, E. H., Udall, M., Masters, E. T., Mann, R. M., Daniel, S. R., McElroy, H. J., Cappelleri, J. C., Clair, A. G., Hopps, M., Staud, R., Mease, P., & Silverman, S. L. (2016). Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *The Open Rheumatology Journal*, *10*, 109–121. <https://doi.org/10.2174/1874312901610010109>
- Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *7*, Artikel 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
- Scherfer, E., & Bossmann, T. (2011). *Forschung verstehen: Ein Grundkurs in evidenzbasierter Praxis* (2.Aufl.). Richard Pflaum Verlag.
- Schneider, M., Vernon, H., Ko, G., Lawson, G., & Perera, J. (2009). Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, *32*(1), 25–40. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.08.012>
- Schulze, N. B., Salemi, M. M., de Alencar, G. G., Moreira, M. C., & de Siqueira, G. R. (2020). Efficacy of Manual Therapy on Pain, Impact of Disease, and Quality of Life in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Pain physician*, *23*(5), 461–476. <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzEyOA%3D%3D&journal=130>
- Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), Artikel 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, *28*(1), 928–931.

- Sörensen, J., Bengtsson, A., Ahlner, J., Henriksson, K. G., Ekselius, L., & Bengtsson, M. (1997). Fibromyalgia--are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *The Journal of Rheumatology*, 24(8), 1615–1621.
- Staud, R. (2006). Fibromyalgia syndrome: Mechanisms of abnormal pain processing. *Primary Psychiatry*, 13(9), 66-71. https://www.researchgate.net/profile/Roland-Staud/publication/228643594_Fibromyalgia_syndrome_Mechanisms_of_abnormal_pain_processing/links/02bfe50f5d87967ab7000000/Fibromyalgia-syndrome-Mechanisms-of-abnormal-pain-processing.pdf
- Stratz, T., Samborski, W., Hrycaj, P., Pap, T., Mackiewicz, S., Mennet, P., & Müller, W. (1993). Die Serotoninkonzentration im Serum bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie) und chronischer Polyarthritits. *Medizinische Klinik*, 88(8), 458–462.
- Szmelskyj, A. O. (1990). The difference between holistic osteopathic practice and manipulation. *Holistic Medicine*, 5(2), 67–79. <https://doi.org/10.3109/13561829009043448>
- Thakur, M., Narkeesh, A., & Kanimozhi, D. (2013). Efficacy of myofascial release in fibromyalgia. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*, 9(1), 11–16. <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.799681043628373>
- Theadom, A., & Croyley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 9(4), 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.06.005>
- Toussaint, L., Vincent, A., McAllister, S. J., & Whipple, M. (2014). Intra- and Inter-Patient Symptom Variability in Fibromyalgia: Results of a 90-Day Assessment. *Musculoskeletal Care*, 13(2), 93–100. <https://doi.org/10.1002/msc.1090>
- Treede, R-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E.,

- Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), Artikel 1927. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Turk, D. C., Fillingim, R. B., Ohrbach, R. & Patel, K. V. (2016). Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 17(9), 21–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.006>
- Tzadok, R. & Ablin, J. N. (2020). Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Research and Management*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/6541798>
- Uçeyler, N., Häuser, W., & Sommer, C. (2011). Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, Artikel 245. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-245>
- Ughreja, R. A., Venkatesan, P., Balebail Gopalakrishna, D., & Singh, Y. P. (2021). Effectiveness of myofascial release on pain, sleep, and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 45, Artikel 101477. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101477>
- Uysal, S. C., Tüzün, E. H., Eker, L., & Angın, E. (2019). Effectiveness of the muscle energy technique on respiratory muscle strength and endurance in patients with fibromyalgia. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 32(3), 411–419. <https://doi.org/10.3233/BMR-181287>
- Valdés, M., Collado, A., Bargalló, N., Vázquez, M., Rami, L., Gómez, E., & Salamero, M. (2010). Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis and Rheumatism*, 62(6), 1829–1836. <https://doi.org/10.1002/art.27430>
- van Middelkoop, M., Rubinstein, S. M., Kuijpers, T., Verhagen, A. P., Ostelo, R., Koes, B. W., & van Tulder, M. W. (2011). A systematic review on the effectiveness of physical and

- rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *European Spine Journal*, 20(1), 19–39. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1518-3>
- Vincent, A., Benzo, R. P., Whipple, M. O., McAllister, S. J., Erwin, P. J., & Saligan, L. N. (2013). Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), Artikel 221. <https://doi.org/10.1186/ar4395>
- Walitt, B., Čeko, M., Khatiwada, M., Gracely, J. L., Rayhan, R., VanMeter, J. W., & Gracely, R. H. (2016). Characterizing "fibrofog": Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *NeuroImage. Clinical*, 11, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.021>
- Wan, B., Gebauer, S., Salas, J., Jacobs, C. K., Breeden, M., & Scherrer, J. F. (2019). Gender-Stratified Prevalence of Psychiatric and Pain Diagnoses in a Primary Care Patient Sample with Fibromyalgia. *Pain Medicine*, 20(11), 2129–2133. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz084>
- Ware, J. E., Kosinski, M., Gandek, B., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bech, P., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Lepège, A., Prieto, L. & Sullivan, M. (1998). The Factor Structure of the SF-36 Health Survey in 10 Countries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1159–1165. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00107-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00107-3)
- Weir, P. T., Harlan, G. A., Nkoy, F. L., Jones, S. S., Hegmann, K. T., Gren, L. H., & Lyon, J. L. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 12(3), 124–128. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>
- Whibley, D., Williams, D. A., Clauw, D. J., Sliwinski, M. J., & Kratz, A. L. (2022). Within-day rhythms of pain and cognitive function in people with and without fibromyalgia:

synchronous or syncopated?. *Pain*, 163(3), 474–482.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002370>

White, K. P., Speechley, M., Harth, M., & Ostbye, T. (1999). Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis and Rheumatism*, 42(1), 76–83. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1<76:AID-ANR10>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1<76:AID-ANR10>3.0.CO;2-G)

Winkelmann, A., Bork, H., Brückle, W., Dextl, C., Heldmann, P., Henningsen, P., Krumbein, L., Pullwitt, V., Schiltenswolf, M., & Häuser, W. (2017). Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Verfahren beim Fibromyalgiesyndrom: Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten. *Schmerz*, 31(3), 255–265. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0203-4>

Wolfe F. (2003). Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *The Journal of Rheumatology*, 30(8), 1671–1672. <https://www.jrheum.org/content/jrheum/30/8/1671.full.pdf>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., & Katz, R. S. (2010). Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic

- disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 37(2), 305–315. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090781>
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/art.1780380104>
- Wolfe, F., Schumaker, J., Jamal, S., Castrejon, I., Gibson, K. A., Srinivasan, S., Häuser, W., & Pincus, T. (2019). Diagnosis of Fibromyalgia: Disagreement Between Fibromyalgia Criteria and Clinician-Based Fibromyalgia Diagnosis in a University Clinic. *Arthritis Care & Research*, 71(3), 343–351. <https://doi.org/10.1002/acr.23731>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., . . . Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), 2–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- World Health Organization. (2023, 31. März). *Depression*. Abgerufen am 26. Juli 2023 von <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yepez, D., Grandes, X. A., Talanki Manjunatha, R., Habib, S., & Sangaraju, S. L. (2022). Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. *Cureus*, 14(5), Artikel e24909. <https://doi.org/10.7759/cureus.24909>
- Yunus, M. B., & Masi, A. T. (1985). Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis and Rheumatism*, 28(2), 138–145. <https://doi.org/10.1002/art.1780280205>

Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 11(1), 151–171. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(81\)90096-2](https://doi.org/10.1016/0049-0172(81)90096-2)

Zachrisson, O., Regland, B., Jahreskog, M., Kron, M., & Gottfries, C. G. (2002). A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the FibroFatigue scale). *Journal of Psychosomatic Research*, 52(6), 501–509. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00315-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00315-4)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einschlusskriterien	23
Tabelle 2 Übersicht der inkludierten Studien	32
Tabelle 3 Beschreibung der osteopathischen Interventionen	35
Tabelle 4 Studienergebnisse bezogen auf die Schmerzintensität (VAS).....	47
Tabelle 5 Studienergebnisse bezogen auf die Lebensqualität (FIQ/rFIQ).....	48
Tabelle 6 Ergebnisse der Lebensqualität (SF-36)	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen des systematischen Reviews basierend auf PRISMA Statement	28
Abbildung 2 Verteilung der osteopathischen Therapieschwerpunkte in den Versuchsinterventionen	37
Abbildung 3 Zusammenfassung der Verzerrungsrisikobewertung mittels RoB 2.....	41
Abbildung 4 Zusammenfassende grafische Darstellung der Risk-of-Bias Bewertungen aller Studien.....	42
Abbildung 5 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Schmerzintensität (VAS)	51
Abbildung 6 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Lebensqualität (FIQ).....	51
Abbildung 7 Darstellung der Anzahl an signifikanten Gruppenunterschieden bezogen auf den Outcome-Parameter Lebensqualität (SF-36)	52
Abbildung 8 Übersicht über die Evidenzniveaus	61

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology Committee
AWMF-IMWi	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement ()
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
EEG	Elektroenzephalografie
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM	Fibromyalgie
FMS	Fibromyalgie Syndrom
GOT	General Osteopathic Treatment
HVLA	High Velocity Low Amplitude
ICD-11	International Classification of Diseases -11
MET	Muskelenergietechniken
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisierte, kontrollierte Studien
RoB 2	Cochrane Risk-of-Bias Tool 2
SF-36	Short Form 36-Item Health Survey
SSS	Symptom Severity Scale
VAS	Visuelle Analoge Skala
WPI	Widespread Pain Index

Anhang A Suchprotokoll

Suchprotokoll		
Gesamtergebnisse aller Datenbanken und Journals		
Treffer gesamt	1458	
Duplikate	342	
Vorauswahl ohne Duplikate	1116	
Volltexte auf Eignung beurteilt	34	
Inkludierte Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen	8	
Suchergebnisse in den einzelnen Datenbanken 31. August 2023		
PubMed		
Suchterms und Filter	Treffer	relevante Artikel
(osteopathic OR osteopathy OR Osteopathie OR manual OR chiropractic OR Chiropraktik OR manipulative OR Manipulation OR HVLA OR OMT OR craniosacral OR fascial therapy OR counterstrain OR mobilization OR Mobilisation OR visceral OR myofascial OR listening OR inhibition OR MET OR GOT) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	106	12
Filter: Title/Abstract; RCT		
Cochrane Library		
Suchterms und Filter	Treffer	relevante Artikel
(osteopathic OR osteopathy OR Osteopathie) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	21	14
(manual) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	92	16
(chiropractic OR Chiropraktik) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	11	3
(manipulative OR Manipulation) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	15	8
(HVLA) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(OMT) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	2	1
(craniosacral) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	8	5
(fascial therapy) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	7	1
(counterstrain) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	1	0
(mobilization OR Mobilisation) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	120	4
(visceral) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	7	1

(myofascial) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	545	6
(listening) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	12	0
(inhibition) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	100	1
(MET) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	84	2
(GOT) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	6	2
Filter: Title/Abstract/Keyword; Trials		
insgesamt	1031	64
Pedro		
Suchterms und Filter	Treffer	relevante Artikel
Abstract/Title: Fibromyalgia Therapy: Stretching, mobilisation, manipulation, massage Problem: pain Method: clinical trial Published since: 2010	62	16
Embase		
Suchterms und Filter	Treffer	relevante Artikel
(osteopathic OR osteopathy OR Osteopathie) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	13	5
(manual) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	91	7
(chiropractic OR Chiropraktik) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	5	1
(manipulative OR Manipulation) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	6	4
(HVLA) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(OMT) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(craniosacral) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	3	2
(fascial therapy) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(counterstrain) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(mobilization OR Mobilisation) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	3	1
(visceral) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	0	0
(myofascial) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	12	7
(listening) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	6	0
(inhibition) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	22	0
(MET) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	33	0
(GOT) AND (fibromyalgia OR Fibromyalgie)	2	1
Filter: Title/Abstract; RCT, Publikationsjahr: 2010-2023		
insgesamt	196	28

OSTMED.DR		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	5	0
Journal Osteopathische Medizin		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	15	0
Deutsche Zeitschrift für Osteopathie		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	16	0
Journal of Osteopathic Medicine		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	4	2
International Journal of Osteopathic Medicine		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	4	0
Osteopathic-research.com		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	13	0
Osteopathic Research Institute		
Suchterm	Treffer	relevante Artikel
Fibromyalgia/Fibromyalgie	4	1



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Deckblatt
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	III-IV
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	4-6
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	23-24
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	25
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	26
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	26
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	26
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	26
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	26-27
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	26-27
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	26
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	28-29
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	28-29
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	30-37
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	38-42
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	43-51
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	53-56
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	57-60
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	61-65
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	60-61
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	57-65
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Anhang

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Anhang C RoB 2 - Vorlage

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference

--	--

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial

- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. [If applicable:] <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.6. <u>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).