

**Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
und Interprofessionelle Versorgung
der Universität Tübingen**

**Manuelle Interventionen bei Patienten mit Demenz
—
Eine systematische Übersichtsarbeit mit
Metaanalyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Felix Margenfeld**

2019

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. S. Joos
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. F. Metzger

Tag der Disputation:	25.10.2019
----------------------	------------

Die vorliegende Arbeit widme ich meiner Ehefrau Eileen,
unseren geliebten Kindern Aurelia und Maximilian,
und meiner Mutter Roswitha

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Demenz – Definition und gesellschaftliche Relevanz	1
1.2 Diagnostisch-therapeutische Herangehensweise	2
1.3 Manuelle Interventionen bei Demenz.....	3
1.4 Mögliche Wirkmechanismen von manuellen Interventionen	6
1.5 Ziele dieser Arbeit.....	8
2. Material und Methoden.....	9
2.1 Formulierung der Leitfrage	9
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.3 Informationsquellen und Suche	14
2.4 Auswahl der Studien.....	16
2.5 Prozess der Datengewinnung und Datendetails	17
2.6 Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	17
2.7 Effektschätzer	18
2.8 Synthese der Ergebnisse	18
2.9 Vorgehen bei Analyseproblemen	18
2.10 Risiko der Verzerrung über Studien hinweg.....	19
2.11 Zusätzliche Analysen.....	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Beschreibung der Studien	23
3.2 Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien	39
3.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	44
3.4 Synthese der Ergebnisse	45
3.4.1 Aufgetretene Analyseprobleme	45
3.4.2 Ergebnisse	46
3.4.3 Risiko der Verzerrung über Studien hinweg.....	49
3.4.4 Zusätzliche Analysen	50
4. Diskussion.....	54
4.1 Fragestellung	54
4.2 Methodik.....	54
4.3 Ergebnisse und Literaturvergleich	57
4.4 Limitationen	58
4.5 Implikationen für die Versorgung und die Forschung	62
5. Zusammenfassung	64
6. Anhang	66
6.1 Tabelle Vorrecherche.....	66
6.2 Studienprotokoll.....	71

6.3 Tabelle Ergebnisse der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)	76
6.4 Tabelle Risk of Bias Assessment (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019).....	79
6.5 Tabelle Land und Setting der eingeschlossenen Studien.....	82
7. Literaturverzeichnis	83
8. Erklärung zum Eigenanteil.....	91
9. Veröffentlichung.....	92
10. Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kontrollschrankentheorie	6
Abbildung 2 Flussdiagramm (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)	21
Abbildung 3 Veröffentlichungsjahr	28
Abbildung 4 Teilnehmerzahlen	29
Abbildung 5 Diagnosestellung.....	32
Abbildung 6 Verteilung der Interventionen	33
Abbildung 7 Körperregionen	34
Abbildung 8 Endpunkte.....	37
Abbildung 9 Messinstrumente	38
Abbildung 10 Risk of Bias Graph (Margenfeld et al., 2019).....	42
Abbildung 11 Risk of Bias Summary (Margenfeld et al., 2019)	43
Abbildung 12 Effekte von manuellen Interventionen bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019).....	48
Abbildung 13 Effekte von manuellen Interventionen bei neuropsychiatrischen Beschwerden (Margenfeld et al., 2019)	48
Abbildung 14 Effekte von manuellen Interventionen bei Depression (Margenfeld et al., 2019)	49
Abbildung 15 Effekte von manuellen Interventionen auf kognitive Leistung (Margenfeld et al., 2019).....	49
Abbildung 16 Subgruppenanalyse Massage versus Akupressur bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019)	50
Abbildung 17 Subgruppenanalyse bezüglich zusätzlicher Anwendung von Öl (Margenfeld et al., 2019).....	51
Abbildung 18 Subgruppenanalyse bezüglich ohne zusätzliche Anwendung von Öl (Margenfeld et al., 2019).....	51
Abbildung 19 Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Messinstrumente bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019).....	52
Abbildung 20 Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Behandlungsdauer bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019).....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 2 MeSH Termini PubMed.....	15
Tabelle 3 Übertragung der MeSH Termini in OVID	15
Tabelle 4 Ergebnisse der Suchanfrage.....	20
Tabelle 5 In der Volltextanalyse ausgeschlossene Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)	22
Tabelle 6 Studiendaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019).....	24
Tabelle 7 Demographische Daten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019).....	30
Tabelle 8 Interventionsdaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019).....	35
Tabelle 9 Modifizierte Interventionsdaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)	36
Tabelle 10 JADAD Score der eingeschlossenen Studien.....	39
Tabelle 11 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	44
Tabelle 12 Mittelwerte und SD für Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	45
Tabelle 13 Ausgangswerte für die Meta-Analyse (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)	46

Abkürzungsverzeichnis

ADL/ATL	Activity of Daily Living/Aktivitäten des täglichen Lebens
BI	Barthel Index
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CSDD	Cornell-Skala für Depression bei Demenz/Cornell Scale for Depression in Dementia
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (4. Edition) / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria
ICD-10	10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme/International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision)
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
min	Minute/n
Mio.	Millionen
MMSE	Mini Mental Status Test/Mini Mental Status Examination
Mrd.	Milliarden
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar/Neuropsychiatric Inventory
RCT	randomisiert kontrollierte Studien/randomised controlled trials
SD	Standardabweichung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
WDR-Neuron	Wide Dynamic Range Neuron

1. Einleitung

1.1 Demenz – Definition und gesellschaftliche Relevanz

Die Komplexität und Vielgestaltigkeit einer Demenzerkrankung kann bereits nach Betrachten der Definition in der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) abgeschätzt werden. So wird dort nicht, wie der allein stehende Name verleiten lassen könnte, von einer fassbaren „Krankheit“ gesprochen, sondern vielmehr von einem Demenz-„Syndrom“, welches sich durch Störungen *„vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung“* auszeichnet (Dilling, 2008). Darüber hinaus können sowohl emotionale, sozio-individuelle als auch motivationale Veränderungen zutage treten, wohingegen das Bewusstsein und die Sinne in der Regel unbeeinträchtigt bleiben. Resultiert daraus noch eine Einschränkung der Lebensführung kann bei Persistieren der beschriebenen Symptome über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten die Diagnose Demenz gestellt werden. Daten deuten darauf hin, dass dies in den überwiegenden Fällen zu spät oder gar nicht gelingt (Luzny et al., 2014). Um eine zeitnahe Diagnose stellen zu können, kann die S3-Leitlinie „Demenzen“ (2016) herangezogen werden, die folgende Diagnostik vorsieht.

Aufgrund der zunehmend älter werdenden Bevölkerung, die zu einem gewissen Teil der Verdienst verbesserter medizinischer Möglichkeiten ist, kann davon ausgegangen werden, dass neurodegenerative Erkrankungen wie Demenzen zunehmend in den gesellschaftlichen Fokus rücken werden. Laut dem World Alzheimer Report 2016 (Prince et al., 2016) leiden rund 1,5 Mio. Menschen bundes- und 46,8 Mio. Menschen weltweit an einer Demenz. Diesem Report zufolge wird die Zahl der Erkrankten 2030 auf 74,7 Mio. und 2050 auf mehr als 131,5 Mio. steigen. Hinzu kommt die alarmierende Tatsache, dass man laut World Health Organization (2006) im Jahr 2003 12% der Todesfälle auf neurologische Störungen zurückführen konnte, dabei fielen 6.3% auf die Alzheimer-Krankheit. Schätzungen zufolge steigt dieser prozentuale Anteil bis 2030 auf 7.5%. Entscheidend ist, dass die bisherigen Arzneimittel eine geringe Effektgröße besitzen (Dyer et al., 2017), mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen und nicht in den ätiopathologischen Prozess der Erkrankung eingreifen,

sondern allenfalls den Grad der Symptomausprägung modulieren. Die Entwicklung eines hochwirksamen Medikamentes ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht absehbar (Cummings et al., 2016). Diverse Medikamente befinden sich in der Entwicklung, die erstmalig das Ziel verfolgen im Sinne eines „disease-modifying“ Ansatzes den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Forschungen dazu sind noch nicht abgeschlossen bzw. haben zuletzt enttäuscht (Ghezzi et al., 2013, Anand et al., 2017). Vor diesem Hintergrund stellen nicht-medikamentöse Ansätze ein wichtiges Potential dar, das es systematisch zu untersuchen und bei positiven Ergebnissen verstärkt in der Versorgung zu berücksichtigen gilt.

1.2 Diagnostisch-therapeutische Herangehensweise

Als good clinical practice gilt die Prämisse, dass allen Betroffenen eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik als Grundlage der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz angeboten werden sollte (S3-Leitlinie „Demenzen“, 2016). Aufgrund der infrage kommenden Ursachen wie beispielsweise Hypothyreose, Vitamin-B-Mangelsyndrome, Morbus Wilson, Morbus Parkinson, Depression, Abhängigkeitserkrankungen sollte neben einer internistischen und neurologischen Diagnostik vor allem auch eine psychopathologische Diagnostik erfolgen (S3-Leitlinie „Demenzen“, 2016).

Beginnend mit einer Erhebung der Anamnese und des körperlichen Status können verschiedene Instrumente wie der Mini Mental Status Test (MMSE) (Folstein et al., 1975) oder Demenz-Detektion, kurz DemTect, (Kalbe et al., 2004) zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten folgen. Deren Aussagekraft kann durch die Kombination mit dem Clock-Test zusätzlich erhöht werden (Cullen et al., 2007). Die Schwere der Demenz wird anhand des MMSE erfasst. Durch eine Vielzahl an weiteren Tools wie zum Beispiel das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) (Cummings et al., 1994), die Cornell-Skala für Depression bei Demenz (CSDD) oder den Barthel Index (BI) (Mahoney and Barthel, 1965) kann das Vorhandensein und die Ausprägung weiterer Demenz definierender ICD-10 Kriterien geprüft werden. Nach diesen Schritten kann die Diagnose „Demenz“ gestellt werden, allerdings muss nun eine tieferegreifende, im besten Fall auf die bereits erhobenen Daten gestützte, ätiologische Abklärung erfolgen. Hierzu wird eine serologische und laborchemische Untersuchung (u.a. Blutbild, Elektrolyte, TSH) von allen Leitlinien (NICE, 2006, S3-Leitlinie „Demenzen“, 2016), außer der schottischen (SIGN, 2007),

grundlegend empfohlen. Weiterführend können bei harten Verdachtsmomenten für eine infrage kommende ursächliche Ätiologie eine Liquordiagnostik sowie apparative Maßnahmen (u.a. cCT, cMRT, FDG-PET) durchgeführt werden. Gemäß dem Leitsatz „Häufiges ist häufig und Seltenes ist selten“ kann es für jegliche Anordnung weiterführender Diagnostik von Vorteil sein die Verteilung der Demenzsubtypen zu kennen. Stevens et al. (2002) untersuchten dazu die Verteilung der Demenzsubtypen in einer gemeindebasierten Studie bei über 65-jährigen. Folgende Verteilung konnte festgestellt werden: Alzheimer-Krankheit 31%, vaskuläre Demenz 22%, Lewy Body Demenz 11% und frontotemporale Demenz 8%. Unberücksichtigt blieben gemischte Demenzen, deren Spannweite durch post-mortem Analysen auf 16 bis 34 Prozent beziffert werden (Brayne et al., 2009, Noda et al., 2006, White et al., 2002). Ein besonderes Augenmerk sollte auf das Alter gelegt werden, da Untersuchungen zeigen, dass sich ab einem Alter von 35 bis 45 Jahren die Prävalenzen für Demenzen alle 5 Jahre verdoppeln (Harvey et al., 2003, Ikejima et al., 2009) und Demenzen dadurch zunehmend in den gesellschaftlichen Fokus rücken.

1.3 Manuelle Interventionen bei Demenz

Manuelle Interventionen umfasst als Überbegriff therapeutische Techniken, deren Gemeinsamkeit in der Applikation durch die Hände liegt. Unter anderem fallen darunter Massage, Akupressur, Osteopathie, Manuelle Therapie oder Chirotherapie. Diese umschreibenden Begriffe lassen sich wiederum weiter spezifizieren. So zählen zur Massage beispielsweise Typen wie Thaimassage oder klassische Massage, die sich wiederum aus verschiedenen Techniken wie Effleurage, Knetung oder Walkung zusammensetzen. Zur Manuellen Therapie gehören Techniken wie Traktionsmobilisation oder Gleitmobilisation an Gelenken, aber auch Techniken an Muskeln wie beispielsweise Positional Release Techniken. Manuelle Therapie ist darüber hinaus auch Bestandteil der Osteopathie und Chirotherapie, und Chirotherapie beispielsweise auch Teil der Osteopathie. Summa summarum ist festzuhalten, dass eine klare Abgrenzung untereinander teilweise schwierig erscheint. Allen gemeinsam hingegen ist das Grundprinzip der Heilung durch Berührung, welches Franz Kirchberg bereits früh erkannte und beschrieb: *„Wie jeder Mensch instinktiv eine geschwollene und deshalb schmerzende oder gestoßene Stelle seines Körpers reibt oder drückt und so versucht, den*

durch die Spannung verursachten Schmerz zu mindern, so wird dieses instinktive Mittel wohl auch als Heilmittel zu allen Zeiten angewandt worden sein.“ (Kirchberg, 1926).

Die ursprünglichste Technik der Berührung, die diesem Prinzip wohl am nächsten kommt, ist die Massage. Der Begriff „Massage“ entstand zwischen 1755 und 1771 (Hentschel, 2012) und kann sowohl vom französischen *masser* „massieren“ als auch vom arabischen *mas* „berühren; betasten“ abgeleitet werden. Massage definiert sich als Methode zur manipulativen Veränderung des Weichteilgewebes, die auf das vaskuläre, muskuläre und nervale System wirkt (Fellowes et al., 2004).

Eine weitere Möglichkeit der Berührungstherapie beschreibt die Akupressur (von lateinisch *acus* „Nadel“ und *premere* „drücken“), auch Akupunktmassage. Sie ist eine traditionelle Behandlungsmethode aus der chinesischen und der japanischen Medizin, bei der stumpfer Druck an definierten Stellen am Körper ausgeübt wird. Diese Druckpunkte, sog. *Tsubo*, korrespondieren laut Theorie mit verschiedenen Organen und Systemen des menschlichen Körpers. Dem Konzept liegt die Annahme zugrunde, dass durch Aktivierung dieser Druckpunkte das *Qi*, was am Ehesten als den Organismus aufrechterhaltende bioenergetische Energie beschrieben werden kann, stimuliert wird. Physische und psychische Pathologien werden in der Theorie dadurch erklärt, dass der *Qi* Fluss in Organen, Meridianen oder Systemen vom Normalen abweicht. Akupressur zielt darauf ab den *Qi* Fluss wieder in geregelte Bahnen zu bringen, um einen pathologischen Zustand zu beenden und den Organismus durch Aktivierung von Selbstheilungskräfte in einen Zustand von Gesundheit zubringen (Maciocia, 2005). 361 Akupunkturpunkte werden in der zweiten Ausgabe von der Weltgesundheitsorganisation (1993) verfassten Nomenklatur definiert. Die Auswahl der Akupressurpunkte richtet sich sowohl an den individuellen Eigenschaften des Behandelten als auch an dessen Beschwerden aus. Der Druck wird auf die Akupressurpunkte in langsamer, rhythmischer Weise für eine Minute oder etwas länger appliziert bis das Gewebe oder die inneren Organe reagieren. Akupressur kann als nichtinvasive Technik ohne Nebenwirkungen angesehen werden (Lee and Frazier, 2011a, Song et al., 2015). Es kann leicht erlernt und angewandt werden, sodass auch Patienten selbst oder Familienangehörige zuverlässig davon Gebrauch nehmen können.

Die wörtliche Übersetzung des Begriffs „Osteopathie“ bedeutet so viel wie „Knochenleiden“ (aus dem Altgriechischen *ostéon*, „Knochen“ und *páthos*, „Leiden“),

sollte aber nicht darauf reduziert werden, da sich hinter diesem Begriff ein Bündel an unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen versteckt, die in der Lage sind weit mehr als „leidende Knochen“ zu behandeln. Die von dem amerikanischen Arzt Andrew Taylor Still (1828-1917) entwickelte Behandlungsphilosophie umfasst verschiedene „Therapiesäulen“, die sich historisch entwickelt haben. So fügte sich zur parietalen und viszeralen Komponente eine durch den Einfluss von Dr. William Garner Sutherland (1873-1954), ein Schüler Stills, geprägte, kraniosacrale Behandlungsform hinzu. Auf diesem Fundament entstanden neue Ströme wie zum Beispiel das Faziendistorsionsmodell nach Typaldos, sodass heutzutage Osteopathie ein breites Spektrum an Therapien umfasst. Diese Ströme sollten nicht isoliert betrachtet werden, da ihnen allen als zentraler Grundansatz die Unterstützung der Selbstregulationsfähigkeit des Organismus zugrunde liegt. Allein mit den Händen versucht der Osteopath funktionelle Einschränkungen, die als Struktur-Funktions-Beziehung verstanden werden, aufzuspüren und manuell zu lösen. Dabei werden alle positiven als auch negativen Einflüsse auf die Gesundheit des Patienten nach Antonovsky's Salutogenesemodell (Antonovsky, 1979) berücksichtigt und Ressourcen ausgeschöpft, um die *„Gesundheit als Prozess dynamischer Wechselwirkungen zwischen körperlichen, geistigen und seelischen Kräften eines Menschen in seinem biografischen und soziokulturellen Umfeld“* (Konsensgruppe Osteopathie Deutschland, 2017) zu fördern.

Der Effekt von nicht-medikamentösen Interventionen wie Massage auf Verhaltens- und psychologische Symptome der Demenz wurde in diversen Arbeiten untersucht (Kwan et al., 2017, Rodriguez-Mansilla et al., 2015), aber die Empfehlungsstärke in den Leitlinien bleibt schwach (S3-Leitlinie „Demenzen, 2016, NICE, 2006).

Drei systematische Übersichtsarbeiten untersuchten den Effekt von manuellen Interventionen bei Menschen mit Demenz (Livingston et al., 2014, Viggo Hansen et al., 2006, Wu et al., 2017). Aufgrund mangelnder Evidenz konnte die Arbeit von Viggo Hansen et al. (2006), die 2 RCTs einschloss, keine spezifischen Empfehlungen geben. Livingston et al. (2014) schlossen 13 Studien mit dem Fokus auf sensorische Interventionen ein. Sieben davon waren RCTs. Es konnten Verbesserungen, bei eingeschränktem Evidenzgrad, auf agitiertes Verhalten bei Menschen mit Demenz durch Akupressur, Massage und „Snoezeln“ (eine multisensorische Intervention, die mit taktilen, visuellen und auditiven Reizen arbeitet) gezeigt werden. Wu et al. (2017)

schlossen 11 Studien ein und konnten als erstes eine Meta-Analyse durchführen. Sie konnten positive Effekte auf Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Menschen mit Demenz aufzeigen. Es wurden aber sowohl Studien eingeschlossen, die nur eine Behandlungssitzung beinhalteten als auch Studien, in denen die Haut nicht berührt wurde. Da die hiesige Arbeit jedoch die Annahme verfolgte, dass gerade die Berührung der Träger der Wirkung ist, stellt sich die Frage wie Berührung es schafft, den Organismus positiv zu beeinflussen.

1.4 Mögliche Wirkmechanismen von manuellen Interventionen

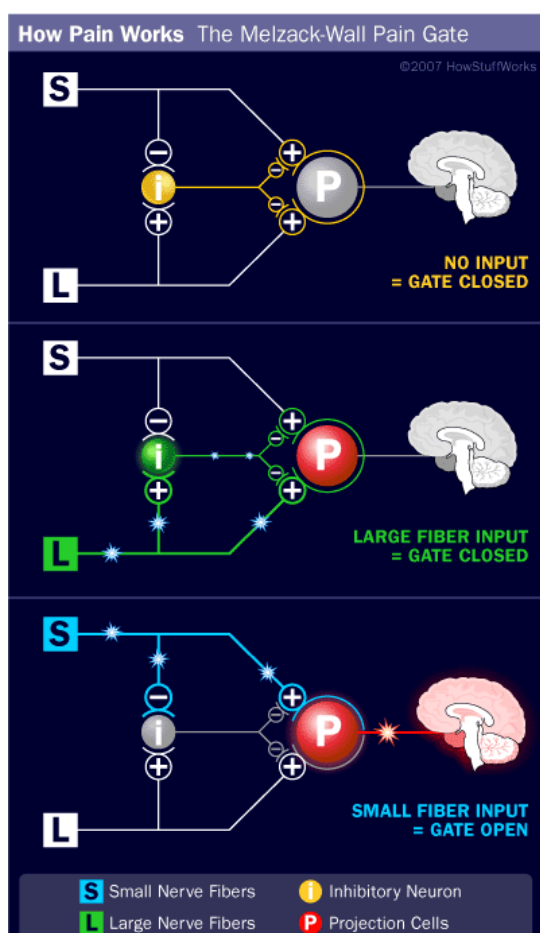


Abbildung 1 Kontrollschrankentheorie

(Quelle: <https://science.howstuffworks.com/life/inside-the-mind/human-brain/pain4.htm>)

einen nozizeptiven Stimulus zu einer Aktivierung der *tractus spinothalamicus laterales et anteriores* kann diesem durch einen somatosensorischen Stimulus, z.B. in Form von Massieren, aus dem gleichen Dermatom über eine Zwischenschaltung eines hemmenden

Einen möglichen Erklärungsansatz für den Wirkmechanismus manueller Interventionen bietet die in Abbildung 1 dargestellte Kontrollschrankentheorie (engl. Gate Control Theory) von Melzack and Wall (1965). Hierbei geht man von einer Konvergenz der aus der Peripherie entstammenden nozizeptiven Afferenzen auf ein einzelnes Neuron, sog. *wide dynamic range neuron* (WDR-Neuron), aus. Dieses WDR-Neuron unterliegt modulatorischen Einflüssen, die sowohl durch somatosensorische glutamerge Bahnen aus der Peripherie als auch durch descendierende serotonerge Bahnen aus den Raphe-Kernen, dem periäquadrakalen Grau und der *formatio reticularis*, zutage treten. Die Einflüsse erreichen das WDR-Neuron über teilweise zwischengeschaltete Interneurone, die Opioidpeptide als Transmitter nutzen. Kommt es nun durch

Interneurons Einhalt geboten werden. Diesem als von Franz Kirchberg bezeichneten Instinkt die betroffene Stelle zu berühren, gehen u.a. Eltern nach, wenn ihre Kinder sich anstoßen. So kann durch die Gate Control Theory erklärt werden, wie Berührung in der Lage ist, die Summe des bewusstwerdenden Reizes auf spinaler Ebene zu verändern.

Geht man einen Schritt weiter so könnte man davon ausgehen, dass aus dem Viszerum entspringende nozizeptive Afferenzen ebenfalls durch somatosensorische Stimulation moduliert werden können, wenn man die zu den Organen passenden Dermatome manuell beeinflusst. Analysiert man das konkrete Beispiel der Gallenkolik, so zeigt sich bei vielen Patienten eine Ausstrahlung in die rechte Schulter-Arm-Region, die dadurch zustande kommt, dass es zu einer Interferenz der vom *ramus phrenicoabdominalis* des *Nervus phrenicus dexter* einfallenden nozizeptiven und dem somatosensorischen Input aus den Dermatomen Cervical 3 bis 5 kommt. Nun könnte man die Hypothese aufstellen, dass die viszerale Schmerzsymptomatik bei einem Patienten mit akuter Gallenkolik durch Massieren der rechten Schulter-Arm-Region gedämpft werden kann.

Verlässt man den Parameter Schmerz und betrachtet neuropsychologische Prozesse wie Verhalten werden die Erklärungsmodelle für die Mechanismen manueller Interventionen komplexer. Die Bedeutsamkeit von Berührung startet mit dem ersten Atemzug. So vermittelt der Hautkontakt der Mutter dem Baby Geborgenheit und dient aus evolutionsbiologischer Sicht mit als bedeutendste Maßnahme zur Arterhaltung der menschlichen Spezies. Die Wichtigkeit der Berührung spiegelt sich in der Entwicklung der heutzutage gängigen Praxis des *bondings* wider (Moore et al., 2012). So konnten Moore et al. (2012) in ihrem Review zeigen, dass durch Hautkontakt zwischen Mutter und Kind, das Stillen besser gelingt, das kardiorespiratorische System stabiler ist und die Kinder weniger weinen. Walker et al. (2017) untersuchten und bestätigten die Annahme, dass Berührung eine Unterklasse von unmyelinisierten C-taktilen Fasern aktiviert, die zu einer Stimulation von magnozellularen Neuronen der *nuclei paraventricularis et supraopticus* des Hypothalamus (Stoop, 2014) und letztendlich zu einer Freisetzung von Oxytocin im Hypophysenhinterlappen führt. Im Kreislauf angelangt, übt Oxytocin eine Vielzahl an Effekten aus (Yang et al., 2013). Es trägt durch seine Wirkung auf über das zentrale Nervensystem verteilte Oxytocin-Rezeptoren zu komplexen psychologischen Prozessen bei (Mitre et al., 2016, Yoshida et al., 2009). Dieses Erklärungsmodell bietet einen nachvollziehbaren Ansatz, wie es durch Berührung gelingt, neuropsychologische

Parameter wie Verhalten zu beeinflussen und liefert damit auch einen Ansatz, für die Wirkung manueller Interventionen bei Demenzpatienten.

1.5 Ziele dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss manueller Interventionen bei Menschen mit Demenz anhand der verfügbaren Literatur zu analysieren. Dabei interessieren sowohl verschiedene Formen manueller Interventionen (z.B. Akupressur, Osteopathie, Massage) als auch verschiedene patientenrelevante Endpunkte (z.B. Agitiertheit, Aggression, Depression). Auf Basis der Ergebnisse sollen Empfehlungen für die Versorgung von Menschen mit Demenz abgeleitet werden.

Ferner ist es das Ziel, mit dieser Arbeit Forschungslücken aufzuzeigen, die durch gezielte weiterführende Arbeiten geschlossen werden können.

Insgesamt möchte diese Arbeit einen Beitrag leisten, zur Etablierung einer interprofessionellen Versorgung von an Demenz erkrankter Personen.

2. Material und Methoden

Teile des vorliegenden Kapitels „Material und Methoden“ wurden bereits in Margenfeld et al. (2019) veröffentlicht.

Die Dissertation wurde im Rahmen des nationalen Graduiertenkollegs „Optimierungsstrategien (OptiDem) bei Demenz“ in Kooperation mit der Carstens-Stiftung durchgeführt (Gehrke, 2016). Ziel dieses Graduiertenkollegs war es, Fragestellungen und darauf aufbauende systematische Reviews zu den drei Bereichen Prävention, nicht-pharmakologische Interventionen und Versorgung von den teilnehmenden Promovierenden ausarbeiten zu lassen.

Modifiziert auf systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse wurden gemäß Coopers’five stage model for synthesizing research (Cooper, 1998) folgende Schritte nacheinander durchgeführt:

1. Forschungsfrage formulieren
2. Systematische Literaturrecherche durchführen
3. Daten evaluieren und extrahieren
4. Daten analysieren und interpretieren
5. Ergebnisse präsentieren

Es wurde ein Studienprotokoll (CRD42017074124) erarbeitet, welches am 10.08.2017 auf PROSPERO eingereicht wurde (Anhang Studienprotokoll oder abrufbar über https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=74124)).

2.1 Formulierung der Leitfrage

Um den Status quo der vorhandenen Studienlage zur vorliegenden Thematik grob zu erfassen und die konkrete Forschungsfrage herauszuarbeiten, wurde zu Beginn eine unsystematische, explorative Recherche in der Onlinedatenbank Pubmed und in der „Cochrane Database for systematical Reviews“ durchgeführt (Tabelle Vorrecherche im Anhang).

Um die freie Frage „Wie wirken sich manuelle Interventionen bei Menschen mit Demenz aus?“ in eine wissenschaftliche Fragestellung zu übersetzen und den Beginn der

Entwicklung einer Suchstrategie einzuleiten, wurde das Population-Intervention-Comparison-Outcome (PICO) Schema folgendermaßen definiert:

Population: Menschen mit diagnostizierter Demenz, unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft und sozioökonomischem Status

Intervention: Akupressur, Chiropraktik, Manuelle Therapie, Massage und Osteopathie

Comparison: Keine Behandlung, Placebo, andere nicht-pharmakologische Intervention

Outcome: Agitiertheit, Schlaf, Emotionen, Stress

Das PICO Modell wurde um ein „L“ wie *language* und ein „S“ wie *study design* erweitert:

Language: Deutsch und Englisch

Study design: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Studiendesign

In das Review wurden randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die manuelle Interventionen mit Placebo oder anderen Therapieformen bei Menschen mit Demenz verglichen.

Teilnehmer

Jede Art einer diagnostizierten Demenz wurde eingeschlossen. Die erlaubten diagnostischen Kriterien waren MMSE, DSM-IV, Diagnose durch einen Arzt oder eine dokumentierte Demenzdiagnose.

Interventionen

Es wurden Studien eingeschlossen mit Interventionen, die einen physischen Kontakt zwischen Behandler und Behandeltem gewährten. Interventionen ohne solch einen mechanischen Stimulus der Haut wurden ausgeschlossen. Die Intervention konnte jedes Körperteil betreffen, aber die Hautbarriere durfte nicht durchbrochen werden, sodass Nadeltechniken wie Akupunktur ausgeschlossen wurden. Weiterhin durfte sich die Stärke des manuellen Drucks von sanft (z.B. Osteopathie) bis hin zu an die Schmerzgrenze reichenden Druck (z.B. Akupressur) ausdehnen. Kombinierte Interventionen mit einem ätherischen Öl wie Lavendelöl oder die pharmazeutische Anwendung von Pflastern auf

der Haut waren erlaubt. Studien, in denen die Anwendung weniger als eine Woche durchgeführt wurde (z.B. eine einzelne Sitzung), wurden ausgeschlossen in der Annahme, dass eine gewisse Dosis an manueller Intervention nötig sei, um die chronischen Beschwerden zu beeinflussen.

Vergleichsgruppe

In der Intervention der Kontrollgruppe durfte kein physischer Kontakt zwischen Behandler und Behandeltem bestehen.

Outcome Parameter

Primäre Outcome Parameter

Die Änderung der Prä- und Postmessungen von behavioralen und psychologischen Symptomen der Demenz, kognitiven Defiziten oder Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL/ATL) wurden betrachtet, dabei wurden folgende standardisierte Messinstrumente akzeptiert: MMSE, CMAI, NPI, CSDD und BI.

Sekundäre Outcome Parameter

Die Änderung von anderen relevanten Outcome Parametern wie Stresslevel oder Schlaf wurde ebenfalls berücksichtigt.

Messinstrumente

Mini Mental State Test

Der Mini Mental State Test besteht aus 11 Items, die verschiedene kognitive Funktionen erfassen: Aufmerksamkeit, Orientierung, Gedächtnis, Auffassungsgabe, Wiedergabe, Rechnen, Sprache und die Fähigkeit ein komplexes polygonales Muster zu zeichnen (Folstein et al., 1975). Es benötigt ungefähr sieben Minuten, um eine Person mit Demenz, und ca. fünf Minuten, um eine Person mit normaler Kognition, einzustufen (Borson et al., 2000). Der Score reicht von 1 bis 30 Punkten, wobei unterschiedliche Annahmen für den Testtrennwert „Demenz“ bestehen. So berichten Creavin et al. (2016) in ihrem Cochrane Review von einer Sensitivität 0.85 (95% KI: 0.74 bis 0.92) und Spezifität 0.90 (95% KI: 0.82 bis 0.95) bei einem Testtrennwert von 24 und von einer Sensitivität von 0.87 (95% KI: 0.78 bis 0.93) und Spezifität 0.82 (95% KI: 0.65 bis 0.92) bei einem Testtrennwert

von 25. Ferner konnten sie bei einem an die Bildung adjustierten Scoring eine Sensitivität von 0.97 (95% KI: 0.83 bis 1.00) und eine Spezifität von 0.70 (95% KI: 0.50 bis 0.85) resümieren. Da die Ausprägung einer dementiellen Erkrankung ein breites Spektrum umfasst, ist die Aussagekraft des MMSE als diagnostisches Tool limitiert.

Cohen-Mansfield Agitation Inventory

Der Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) untersucht 29 agitierte oder aggressive Verhaltensformen (Cohen-Mansfield and Billig, 1986). Die Frequenz von jedem Symptom wird auf einer 1-7 Punkte Skala beurteilt, die von „nie“ bis „mehrfach in der Stunde“ reicht. Der Gesamtscore wird aus den 29 symptombezogenen Einzelwerten errechnet, was eine Spannweite von 29 bis 203 ergibt. Für den CMAI konnte eine valide Konstruktion festgestellt werden (Zuidema et al., 2007a). Die Inter-Beobachter-Korrelation reicht von -0.10 bis 0.72 und die Test-Retest Korrelation von 0.32 bis 1.00 (CMAI Gesamtscore, $P = 0.89$). Eine Änderung von 8 Punkten im Gesamtergebnis des CMAI kann als wahre Verhaltensänderung angenommen werden (Zuidema et al., 2011).

Neuropsychiatrisches Inventar

Das Neuropsychiatrische Inventar basiert auf einem Interview mit einer vertrauten Person des Menschen mit Demenz (z.B. KrankenpflegerIn, BetreuerIn) und umfasst 12 neuropsychiatrische Symptome: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Depression/Dysphorie, Angst, Euphorie, Apathie, Disinhibition, Irritabilität/Labilität, aberrantes motorisches Verhalten, Schlafstörungen und Appetit/Essverhalten (Cummings et al., 1994). Sowohl die Frequenz als auch die Schwere jedes Symptoms wird mit einer 1-4 bzw. 1-3 Punkte Likert Skala beurteilt. Für jedes Symptom werden die Scores für Frequenz und Schwere multipliziert, hierbei können Werte von 0 bis 12 für jedes Symptom erreicht werden. Der Gesamtscore wird durch Summation der 12 Frequenz-Schwere-Resultate berechnet, wobei ein Gesamtscore von 0 bis 144 erreicht werden kann. Eine valide Konstruktion konnte für den NPI bestätigt werden (Zuidema et al., 2007b). Zuidema et al. (2011) berichten von einer Inter-Beobachter-Spearmankorrelation von 0.14 bis 0.70 und einer Test-Retest Spearmankorrelation von 0.23 bis 0.80. Ferner gehen

Zuidema et al. (2011) von einer wahren Verhaltensänderung aus, wenn eine Änderung von 11 Punkten im Gesamtergebnis des NPI gemessen wird.

Cornell-Skala für Depression bei Demenz

Die Cornell-Skala für Depression bei Demenz misst Zeichen und Symptome einer Depression bei Menschen mit Demenz. Es wird der Zeitraum der letzten 2 Wochen betrachtet und insgesamt werden 19 Items und fünf Subskalen bewertet: Stimmungsbezogene Zeichen, Verhaltensstörungen, physische Zeichen, zyklische Funktion und ideelle Störungen. Jedes Item wird auf einer 3-Punkte Skala bewertet, die von 0 = nicht vorhanden bis 2 = schwer reicht. Lin and Wang (2008) berichten von einer internen Verlässlichkeit der Skala von 0.82 mit einer Inhaltsvalidität von 0.92. Die Verlässlichkeitsprüfung ergibt einen Cornbach's α von 0.92 und eine Test-Retest Reliabilität von 0.91, was für eine gute interne Konsistenz spricht (Lim et al., 2012). Portugal Mda et al. (2012) bestimmten einen Cut-off Wert von 13 um eine Depression entsprechend der Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (4. Edition) (DSM-IV) bzw. der ICD-10 diagnostizieren zu können.

Barthel Index

Der Barthel Index stellt ein Messinstrument dar, mit dem alltägliche Fertigkeiten eines Patienten gemessen werden können. Es wird die Selbstständigkeit und daraus ableitend die Pflegebedürftigkeit erfasst. Ursprünglich wurde der BI als Messinstrument für stationäre, sich in Rehabilitation befindende Patienten mit neuromuskulären und muskuloskelettalen Beschwerden entwickelt, um deren Auswirkungen auf den Alltag zu messen (Mahoney and Barthel, 1965). Der Index ist eine Ordinalskala, die 10 Aktivitäten des täglichen Lebens einschließt. Der BI umfasst einen Gesamtscore von 100 Punkten, wobei den 10 beurteilten Aktivitäten in Fünferschritten Punkte vergeben werden. Ein Review von Sainsbury et al. (2005) bescheinigt dem BI Ungewissheiten bezüglich der Verlässlichkeit in der Anwendung bei älteren Patienten. Hingegen scheint er laut einer Meta-Analyse von Duffy et al. (2013) über eine exzellente Interobserver-Verlässlichkeit bei Schlaganfallpatienten zu verfügen.

Zusammenfassung

Tabelle 1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemeine Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Studien zu manuellen Interventionen bei Menschen mit Demenz- Studien mit Teilnehmern, bei denen eine Form der Demenz diagnostiziert wurde- Die Intervention darf auf jedes Körperteil angewendet werden- Akzeptiert wird die Kombination mit ätherischen Ölen, Pasten oder Düften- In der Kontrollgruppe darf kein physikalischer Kontakt zwischen Therapeuten und Patienten stattfinden- Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss erfasst werden: Agitiertheit, Aggression, ADL, Kognitive Funktion, Stress, Depression, Angst, Schlafverhalten- Mit mindestens einer der folgenden Messinstrumente muss gemessen werden: CMAI, NPI, CSDD, BI, MMSE- Studien die bis August 2017 publiziert wurden- Studien sind in folgenden Sprachen verfasst: Deutsch, Englisch- Randomisierte kontrollierte Studien
Allgemeine Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Studien, die nicht an Menschen durchgeführt wurden- Studien, bei denen ein cross-over-Design durchgeführt wurde- Studien, bei denen ein within-subjects-Design durchgeführt wurde- Studien, bei denen die Intervention nicht die Hautbarriere berücksichtigt- Studien, bei denen die Intervention vorwiegend auf Grundlage von Energieübertragung arbeitet (ohne physikalischen Kontakt)- Studien, bei denen die Intervention weniger als 1 Woche erfolgte- Studien, bei denen ein Aromaöl lediglich aufgetragen wurde ohne Massage oder Akupressur- Volltexte nicht verfügbar
Legende: CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventory; NPI: Neuropsychiatric Inventory; CSDD: Cornell-Scale of Depression in Dementia; BI: Barthel Index; MMSE: Mini Mental State Examination

2.3 Informationsquellen und Suche

Elektronische Suche

Um den Prozess der systematischen Literaturrecherche transparent zu halten und dem Artikel eine geeignete Struktur zu verleihen, wurden mit der PRISMA Leitlinie (Moher et al., 2009) und dem Cochrane Handbook (Higgins, 2011) gearbeitet.

Die eigentliche, gezielte Literaturrecherche wurde im Zeitraum von März bis August 2017 durchgeführt, dabei wurde neben der primären Identifikation relevanter Studien über Onlinedatenbanken, eine Durchsichtung der Quellenangaben der in Tabelle „Vorrecherche“ im Anhang zur Thematik geeigneten systematischen Übersichtsarbeiten angewandt.

Die Datenbanken BIOSIS, EBM, EMBASE, MEDLINE, Osteopathic Research Web, OSTMED.DR, PubMed, PSYCinfo, PSYINDEX sollten in die Suche mitaufgenommen werden. Um nicht von Beginn an die Suchstrategie zu eng zu fassen, wurden zunächst sowohl das Studiendesign als auch aufgrund der teilweise schlechten Indexierung von Suchbegriffen in den Datenbanken die Endpunkte offengelassen. Ausgegangen wurde von der Onlinedatenbank PubMed, die dazu diente durch den vorhandenen Thesaurus die Suchtermini für die Population und die Interventionen zu konkretisieren. Die in Tabelle

2 gelisteten Termini konnten identifiziert werden, wobei zu erwähnen ist, dass die Termini sowohl als MeSH Term als auch im Title/Abstract gesucht wurden, um noch nicht indexierte Studien nicht zu verpassen.

Tabelle 2 MeSH Termini PubMed

	MeSH Terms	Title/Abstract
Population	dementia	dement*, alzheimer*, lewy body
Intervention	musculoskeletal manipulations	musculoskeletal, manual therap*
	chiropractic, chiropractic manipulation	chiropractic
	osteopathic manipulation, osteopathic medicine	osteopathic, craniosacral
	soft tissue therapy	soft tissue therap*
	acupressure	acupressure
	massage	massage

Nachdem diese Termini, wie in Tabelle 3 zu entnehmen ist, in den Thesaurus von OVID umgeschrieben wurden, wobei das Suffix „.sh“ einem vernetzen Terminus im Thesaurus von OVID und das Suffix „.tw“ für eine Suchanfrage des Terminus im Titel und Abstract entspricht, konnten die Suchanfragen durch die Operatoren „AND“ und „OR“ kombiniert werden. Um die korrekte Übersetzung der Suchanfrage von PubMed nach OVID zu gewährleisten und mögliche Artikel nicht zu übersehen, wurde für die Datenbank Medline die Suchanfrage sowohl in PubMed als auch in OVID, also über beide Wege, abgefragt. Die Sprache wurde auf Englisch und Deutsch eingeschränkt.

Tabelle 3 Übertragung der MeSH Termini in OVID

Pubmed Terminus	OVID Terminus
Population	
dementia	dementia.sh
dement*	dement*.tw
alzheimer*	alzheimer disease.sh
	alzheimer*.tw
lewy body	lewy body.sh
	lewy body.tw
Interventionen	
chiropractic	chiropractic.sh
chiropractic manipulation	chiropractic practice.sh
chiropractic	chiropractic.tw
osteopathic medicine	osteopathic medicine.sh
osteopathic	osteopathic.tw
craniosacral therapy	craniosacral therapy.sh
craniosacral	craniosacral.tw
soft tissue therapy	soft tissue therapy.sh
soft tissue therap*	soft tissue therap*.tw
acupressure	acupressure.sh
acupressure	acupressure.tw
massage	massage.sh
massage	massage.tw

Aus Tabelle 3 ergab sich für die Suche in der Onlinedatenbank PubMed am 10.08.2017 an der Karl-Eberhards-Universität Tübingen folgende Suchanfrage, die zuvor durch den Bibliothekar der Universitätsbibliothek Erlangen Dr. Volker Müller auf mögliche Fehler geprüft wurde:

```
((musculoskeletal manipulations[MeSH Terms]) OR (musculoskeletal[Title/Abstract]) OR (manual therap*[Title/Abstract]) OR (chiropractic[MeSH Terms]) OR (chiropractic manipulation[MeSH Terms]) OR (chiropractic[Title/Abstract]) OR (osteopathic manipulation[MeSH Terms]) OR (osteopathic[Title/Abstract]) OR (osteopathic medicine[MeSH Terms]) OR (craniosacral[Title/Abstract]) OR (soft tissue therapy[MeSH Terms]) OR (soft tissue therap*[Title/Abstract]) OR (acupressure[MeSH Terms]) OR (acupressure[Title/Abstract]) OR (massage[MeSH Terms] OR (massage[Title/Abstract])) AND ((dementia[MeSH Terms]) OR (dement*[Title/Abstract]) OR (alzheimer*[Title/Abstract]) OR ("lewy body"[Title/Abstract]))
```

Die restlichen Datenbanken wurden mithilfe von OVID in der Bibliothek der Universität Ulm am 14.08.2017 mit folgender Suchanfrage, ebenfalls abgestimmt mit Herrn Dr. Volker Müller, ausgeführt:

```
((manipulative medicine or chiropractic or chiropractic practice or osteopathic medicine or craniosacral therapy or soft tissue therapy or acupressure or massage).sh. or manipulative.tw. or musculoskeletal.tw. or manual therap*.tw. or chiropractic.tw. or osteopathic.tw. or craniosacral.tw. or soft tissue therap*.tw. or acupressure.tw. or massage.tw.) and ((dementia or alzheimer disease or lewy body).sh. or dement*.tw. or alzheimer*.tw. or lewy body.tw.)
```

Durchsuchen anderer Quellen

Die osteopathischen Datenbanken OSTMED.DR und Osteopathic Research Web wurden mithilfe des Terminus "dementia" in Kombination der jeweils einzelnen relevanten Interventions-Termini kombiniert, und separat ausgewertet.

Die Quellenangaben der bei der Vorrecherche (Anhang Tabelle Vorrecherche) bereits identifizierten 6 Reviews und alle die im Titel/Abstract Screening für gewinnbringend erachteten Übersichtsarbeiten wurden nach relevanten Studien durchsucht.

2.4 Auswahl der Studien

Die oben beschriebene Suchstrategie diente der Identifikation von Titeln und Abstracts geeigneter Studien. Ein Reviewer (Felix Margenfeld) sichtete die Titel und Abstracts. Zwei Reviewer (Felix Margenfeld, Carina Klocke) analysierten die Volltexte der verbliebenen Studien und führten eine qualitative Bewertung durch. Sowohl die Titel als

auch die Abstracts wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien auf Verbleib beurteilt. Studien, deren Zuordnung, anhand des Abstracts, nicht eindeutig geklärt werden konnten, wurden vorerst den potentiell relevanten Artikeln zugeordnet. Zusätzlich wurde mithilfe der Software Endnote der Auftrag *find duplicates* angewandt, um die Menge der Duplikate darzustellen.

Ein weiterer Reviewer (Stefanie Joos) wurde hinzugezogen, um Unstimmigkeiten zu klären.

2.5 Prozess der Datengewinnung und Datendetails

Ein Reviewer (Felix Margenfeld) extrahierte die Daten. Es wurden Informationen über Land, Rahmenbedingungen, Population, Patienteneinschlusskriterien, Interventions- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien gesammelt. Ferner wurden genaue Informationen über die Interventionsbedingungen wie Art, Technik, Frequenz und Dauer extrahiert, um diese in einer Tabelle festhalten zu können. Die Tabelle wurde darüber hinaus herangezogen, die physikalische Gesamtkontaktzeit zwischen Behandler und Behandeltem zu berechnen. Dabei wurde ein Zeitraum von 2 bis 5 Wochen berücksichtigt. Es wurden Mittelwerte und Prozentangaben in natürlichen Zahlen angegeben und entsprechend der üblichen mathematischen Vorgehensweise ab- oder aufgerundet. Bei Vorliegen gleicher Studien wurden die Daten aus der vollständigsten Version eingeschlossen. Autoren wurden bei unklarer Datenlage oder fehlender Daten kontaktiert. Daten wurden ausgeschlossen und der Grund genannt, falls ein Ergebnis aufgrund fehlender Daten nicht interpretiert werden konnte.

2.6 Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien

Die Beurteilung des Risikos für Bias in den eingeschlossenen Studien wurde unabhängig voneinander von zwei Reviewern (Felix Margenfeld, Carina Klocke) mithilfe des Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (Higgins, 2011) durchgeführt. Ferner wurde der JADAD Score angewandt, um die Genauigkeit und Verlässlichkeit der qualitativen Bewertung zu erhöhen (Jadad et al., 1996). Ein Reviewer (Felix Margenfeld) sammelte die Ergebnisse. Diskrepanzen wurden diskutiert bis zur Konsensfindung.

2.7 Effektschätzer

Die Effekte der manuellen Interventionen wurden anhand der primären Messinstrumenten CMAI, NPI, CSDD, MMSE und BI untersucht, wobei diese als kontinuierliche Daten angegeben wurden. Die Mittelwertdifferenz (MD) wurde als Effektgröße verwendet falls die gepoolten Studien die identische Skala im Messinstrument nutzten und die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) falls unterschiedliche Skalen vorlagen. Die Effektgrößen wurden mit einem Konfidenzintervall von 95% beschrieben. Das Signifikanzlevel wurde auf ≤ 0.05 angesetzt. Für korrektes statistisches Vorgehen wurden Statistiker (Gerta Rücker, Aline Naumann) kontaktiert.

2.8 Synthese der Ergebnisse

Daten wurden mit dem random-effects Modell gepoolt.

Statistische Heterogenität wurde mittels Chi-Quadrat-Test und I²-Maß vorgenommen. Es wurde mit ReviewManager 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014) gearbeitet.

2.9 Vorgehen bei Analyseproblemen

Bei Studien mit mehr als einer Interventionsgruppe wurden nur die relevanten Interventionen paarweise mit der Kontrollgruppe analysiert. Um die Standarddeviation der Differenz zwischen Baseline- und Postbaseline-Messung zu schätzen, wurden folgende zwei Schritte durchgeführt. Falls möglich wurde die Korrelation (*rho*) zwischen Prä- und Postmessung gemessen. Falls eine Berechnung nicht möglich war, wurde eine positive Korrelation von 0.5 angenommen. Im zweiten Schritt wurde die Formel $SD^N = \sqrt{[(SD^{t^0})^2 + (SD^{t^1})^2 + rho * SD^{t^0} * SD^{t^1}]}$ genutzt.

Bei fehlenden Angaben von Mittelwerten mit Standardabweichung (SD) wird versucht, diese mithilfe von Median und Spannweite zu schätzen. Dabei dient die von Hozo et al. (2005) entwickelte Formel für den Mittelwert $\bar{x} \approx \frac{a+2m+b}{4} + \frac{a-2m+b}{4n}$ für kleine Teilnehmerzahlen (a=Minimum; b=Maximum; m=Median; n=Teilnehmerzahl) und die Erweiterung von Wan et al. (2014) für die Standardabweichung: $SD \approx \frac{b-a}{\xi(n)}$.

2.10 Risiko der Verzerrung über Studien hinweg

Wenn Protokolle vorhanden waren, so wurden diese mit den eingeschlossenen RCTs verglichen. Funnel Plots wurden für jedes Messinstrument erstellt und auf Asymmetrie geprüft. Für die Erstellung eines Funnel Plots musste eine Mindestanzahl an ausgewählten Studien für ein Messinstrument von 10 vorliegen (Sterne et al., 2011).

2.11 Zusätzliche Analysen

Subgruppenanalysen wurden für Interventionsart, Messinstrument, zusätzliche Anwendung von aromatischen Ölen und Behandlungsdauer durchgeführt.

Der Einfluss von Studien mit hohem Risiko für Bias oder geringen Fallzahlen auf die gepoolten Daten wurde durch eine Sensitivitätsanalyse geprüft. Diese wurde durchgeführt, wenn eine Studie 3 oder mehr „*low risk items*“ im „*Risk of bias tool*“ vorwies (Higgins, 2011).

3. Ergebnisse

Teile des vorliegenden Kapitels „Ergebnisse“ wurden bereits in Margenfeld et al. (2019) veröffentlicht.

Die systematische Literaturrecherche erzielte die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 4 Ergebnisse der Suchanfrage

Datenbank	Studienanzahl n
EMBASE (1974-March 23th 2017)	535
Medline (Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R))	277
PubMed	276
EBM (EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July 2017, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2, 2017, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016)	146
PSYCinfo	137
BIOSIS Previews 1969 to 2013, BIOSIS Previews Archive 1926 to 1968	63
PSYINDEX (PSYINDEXplus Literature and Audiovisual Media 1977 to January 2017, PSYINDEXplus Tests 1945 to November 2016)	3

Auf Pubmed wurde zusätzlich durch *show additional filters*, Aktivieren des Filters *journal categories* und Selektion der Datenbank *MEDLINE* mit der identischen Suchanfrage ein Ergebnis von n = 224 Artikel geliefert. Das Durchsuchen anderer Quellen ergab keinen Zugewinn.

Insgesamt konnten also n = 1661 Artikel mithilfe der Onlineabfrage identifiziert werden. Ergebnisse unveröffentlichter Studien sind in dieser Übersichtsarbeit nicht eingeschlossen.

32 Studien konnten für die Volltextanalyse extrahiert werden. Diese wurden vollständig gelesen und dabei auf Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei strittigen Studien wurde der Verbleib in der Gruppe (Felix Margenfeld, Carina Klocke und Stefanie Joos) diskutiert. Übrig blieben 11 Studien zur qualitativen Beurteilung.

Das folgende Flussdiagramm (Abbildung 2) zeigt das Auswahlprocedere bis hin zu den in die qualitative Analyse eingeschlossenen Studien und die angefügte Tabelle 5 gibt Einsicht über den Ausschlussgrund der in der Volltextanalyse ausgeschlossenen Studien.

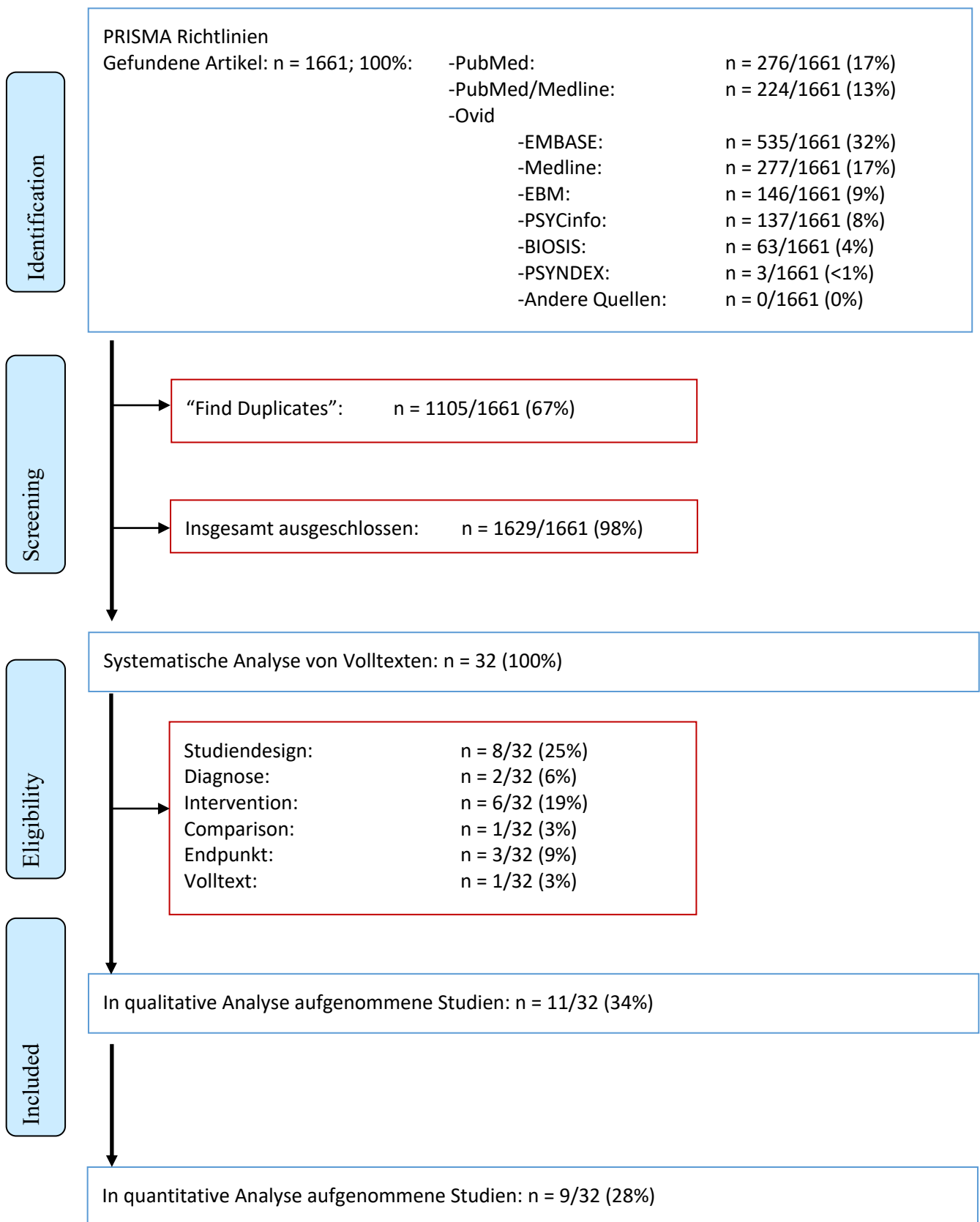


Abbildung 2 Flussdiagramm (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Tabelle 5 In der Volltextanalyse ausgeschlossene Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Titel	Ausschlussgrund
Kapoor and Orr (2015)	<i>Effect of therapeutic massage on pain in patients with dementia</i>	Nur der Parameter Schmerz wurde beurteilt
Yoshiyama et al. (2015)	<i>The effect of aroma hand massage therapy for people with dementia</i>	Intervention der Kontrollgruppe beruht auf physischem Kontakt
Moyle et al. (2014b)	<i>Foot massage and physiological stress in people with dementia: a randomized controlled trial</i>	Endpunkte ausschließlich biologische Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz)
Rodriguez-Mansilla et al. (2013)	<i>Ear therapy and massage therapy in the elderly with dementia: a pilot study</i>	Pilotstudie von Rodríguez-Mansilla (2015) mit gleichen Teilnehmern
Harris et al. (2012)	<i>The effect of slow-stroke back massage on minutes of nighttime sleep in persons with dementia and sleep disturbances in the nursing home</i>	Demenz nicht als Einschlusskriterium definiert und lediglich 2 x 3 Minuten Massage jeweils vor zwei aufeinanderfolgenden Nächten
Moyle et al. (2011)	<i>Exploring the effect of foot massage on agitated behaviours in older people with dementia: a pilot study</i>	Studiendesign
Reza et al. (2010)	<i>The effect of acupressure on quality of sleep in Iranian elderly nursing home residents</i>	Keine diagnostizierte Demenz der Teilnehmer
Suzuki et al. (2010)	<i>Physical and Psychological Effects of 6-Week Tactile Massage on Elderly Patients With Severe Dementia</i>	Keine randomisiert kontrollierte Studie
Kudoh et al. (2010)	<i>Holding but not restriction</i>	Falsche Intervention (mit einer Puppe)
Lin et al. (2009)	<i>Using acupressure and Montessori-based activities to decrease agitation for residents with dementia: a cross-over trial</i>	Studiendesign
O'Mathuna (2009)	<i>Massage-like therapeutic touch produces no significant differences in relieving behavioural symptoms of dementia or cortisol compared with placebo therapeutic touch</i>	Intervention nur an drei aufeinanderfolgenden Tagen
Hicks-Moore (2008)	<i>Favourite music and hand massage – Two interventions to decrease agitation in residents with dementia</i>	Nur eine einzelne Sitzung
Yang et al. (2007)	<i>The efficacy of acupressure for decreasing agitated behavior in dementia: a pilot study</i>	Studiendesign
Sander (2007)	<i>Acupressure reduces agitated behavior in people with dementia</i>	Studiendesign
Hamil and Sullivan (2005)	<i>Stimulating the senses</i>	Studiendesign
O'Mathuna (2005)	<i>Massage-like therapeutic touch relieves behavioural symptoms of dementia better than no intervention, but no better than placebo therapeutic touch</i>	Intervention nur an drei aufeinanderfolgenden Tagen
Woods et al. (2005)	<i>The effect of therapeutic touch on behavioral symptoms of persons with dementia</i>	Intervention basiert auf Energiefluss
Remington (2002)	<i>Calming music and hand massage with agitated elderly</i>	Nur eine einzelne Sitzung
Joy (2002)	<i>Effects of essential oils and touch on resistance to nursing care procedures and other dementia -related behaviours in a residential care facility</i>	Volltext nicht verfügbar
Smallwood et al. (2001)	<i>Aromatherapy and behavior disturbances in dementia: a randomized controlled trial</i>	Auswertung auf Videoanalyse beruhend
Snyder et al. (1995)	<i>Interventions for decreasing agitation behaviors in persons with dementia</i>	Studiendesign

3.1 Beschreibung der Studien

Von den ursprünglich $n = 1661$ gefundenen Artikeln erfüllten 11 Artikel die Ein- und Ausschlusskriterien. Von diesen eingeschlossenen Studien wurden die in Tabelle 6 ersichtlichen Daten erhoben. Um vorab auf Heterogenität zu prüfen, wurden die Einschlusskriterien, die Interventionsart, die Anwendungstechnik, die Frequenz und die Sitzungslänge der Intervention in narrativem Stil präzise wiedergegeben.

Tabelle 6 Studiendaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Objektiv	Outcome Parameter	Population	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	Aromatherapie als Massage appliziert bei agitierten Menschen mit Demenz	Agitiertheit 1) CMAI 2) NPI Belastung des pflegenden Angehörigen 1) Zarit Burden Interview (ZBI)	N = 28 Männlich = 36% Durchschnittliches Alter = 78 Einschlusskriterien 1) >65 Jahre 2) von einem Arzt diagnostizierte Demenz 3) konstanter Medikamentenplan 4) Agitiertheit für mindestens 2 Wochen erfasst mithilfe des CMAI 5) keine Änderung des pflegenden Angehörigen in den kommenden 3 Monaten 6) häuslich versorgt	N = 14. <i>Interventionsart:</i> Aromatherapie- Massage. <i>Anwendungstechnik:</i> 5-minütige Handmassage pro Hand nach dem Snyder Protokoll mit jeweils 2 ml einer Mixtur aus Eukalyptus-, Lemongrass- und Jojobaöl. <i>Frequenz:</i> An 3 Tagen pro Woche über 4 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 10 min.	N = 14. <i>Interventionsart:</i> keine Intervention. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.
Kwan et al. (2017)	Die Auswirkungen von Akupressur auf Agitiertheit und auf den Cortisolwert im Speichel bei Menschen mit Demenz	Agitiertheit 1) CMAI Cortisolwert im Speichel	N = 119 Männlich = 27% Durchschnittliches Alter = 86 Einschlusskriterien 1) über 65 Jahre alt 2) dokumentierte Demenz 3) vorhandene Agitiertheit für mindestens 1 Monat vor der Rekrutierung erfasst anhand des CMAI	N = 39. <i>Interventionsart:</i> Akupressur. <i>Anwendungstechnik:</i> Akupressurprotokoll mit 5 Akupressurpunkten. <i>Frequenz:</i> Zwei Sitzungen am Tag an 5 Tagen in der Woche für 2 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 10 min.	N = 41. <i>Interventionsart:</i> Placebo. <i>Anwendungstechnik:</i> Druck auf Nichtakupressurpunkten in einem gewissen Abstand zum Akupressurpunkt. <i>Frequenz:</i> Zwei Sitzungen am Tag an 5 Tagen in der Woche für 2 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 10 min. N = 39. <i>Interventionsart:</i> Gewöhnliche Pflege. <i>Anwendungstechnik:</i> Aktivitätsprogramme und Fixierungsmaßnahmen wenn notwendig. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.
Yang et al. (2016b)	Einfluss von Aromatherapiemassage auf Agitiertheit und Depression bei Menschen mit Demenz	Agitiertheit 1) CMAI Depression 1) CSDD	N = 59 Männlich = 39% Durchschnittliches Alter = 82 Einschlusskriterien 1) durch Short Portable Mental Status Questionnaire erfasste Demenz (≤ 8 Punkte) oder MMSE (≤ 17 bzw. ≤ 23 je nach Ausbildungsgrad) 2) Agitiertheit in den letzten 2 Wochen, welche mithilfe des CMAI erfasst wurde, oder depressive Symptome, welche mit dem CSDD erfasst wurden	N = 29. <i>Interventionsart:</i> Aromatherapiemassage. <i>Anwendungstechnik:</i> Nach festem 11-schrittigem Protokoll. <i>Frequenz:</i> einmal pro Woche für 8 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 30 Minuten.	N = 30. <i>Interventionsart:</i> Routine. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.

<p>Yang et al. (2016a)</p>	<p>Einfluss von Aromamassage, kognitivem Training oder Erinnerungstherapie auf Agitiertheit und auf Depression bei Menschen mit Demenz</p>	<p>Agitiertheit 1) CMAI Depression 1) CSDD</p>	<p>N = 102 Männlich = 34% Durchschnittliches Alter = 80</p> <p>Einschlusskriterien 1) Gewisses Grad an Demenz verifiziert durch weniger als 8 Punkte im short Portable Mental Status Questionnaire oder ein MMSE Score von 10-17 bzw. 10-24 (höheres Bildungslevel)</p>	<p>Intervention 1) N = 29. <i>Interventionsart:</i> Aromamassage. <i>Anwendungstechnik:</i> Individuelle Aromamassage. <i>Frequenz:</i> Eine Sitzung pro Woche für 8 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> 30 min.</p>	<p>Intervention 2: N = 43. <i>Interventionsart:</i> Erinnerungstherapie. <i>Anwendungstechnik:</i> Gruppensitzung. <i>Frequenz:</i> Einmal pro Woche für 10 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> 50 min.</p> <p>Intervention 3) N = 30. <i>Interventionsart:</i> Kognitives Training. <i>Anwendungstechnik:</i> Gruppensitzung. <i>Frequenz:</i> Einmal pro Woche für 10 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> 50 min.</p>
<p>Yang et al. (2015)</p>	<p>Aromaakupressur und Aromatherapie bei Demenz assoziierter Agitiertheit</p>	<p>Agitiertheit 1) CMAI Sympathikusaktivität 1) Herzfrequenzvariabilität 2) prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzen Parasympathikus 1) Hohe Frequenzen</p>	<p>N = 186 Männlich = 74% Durchschnittliches Alter = 84</p> <p>Einschlusskriterien 1) durch einen Psychiater oder Neurologen diagnostizierte DSM-IV Kriterien einer Demenz 2) CMAI Score ≥ 35 3) erwartete Anwesenheit von Montag bis Freitag in der Einrichtung für den Zeitraum der Studie 4) Keine Barrierestörungen oder Infektionen der Haut im Bereich der Akupressurpunkte</p>	<p>Intervention 1) N = 56. <i>Interventionsart:</i> Aroma-akupressur. <i>Anwendungstechnik:</i> Fünf Akupressurpunkte werden für 2 Minuten mit 2,5% Lavendelöl gedrückt und eine Aufwärmübung von 5 Minuten wird durchgeführt. <i>Frequenz:</i> Einmal am Tag an fünf Tagen in der Woche 4 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 15 min.</p> <p>Intervention 2) N = 73. <i>Interventionsart:</i> Aromatherapie. <i>Anwendungstechnik:</i> 2,5% Lavendelöl wird auf fünf Akupressurpunkte aufgetragen und eine 5-minütige Aufwärmübung wird durchgeführt. <i>Frequenz:</i> Einmal am Tag an fünf Tagen in der Woche für 4 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> 15 min.</p>	<p>N = 57. <i>Interventionsart:</i> Routineversorgung. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.</p>
<p>Rodriguez-Mansilla et al. (2015)</p>	<p>Ohrakupressur, Massage bei Demenzsymptomen</p>	<p>Schmerz 1) DOLOPLUS2 Skala Depression 1) CSDD Angst 1) Campbell Skala</p>	<p>N = 120 Männlich = N/A Durchschnittliches Alter = N/A</p> <p>Einschlusskriterien 1) über 65 Jahre alt 2) Untergebracht in Wohnheimen und diagnostizierte Demenz anhand des DMS-VI 3) MMSE Score zwischen 0 und 20 4) Doloplus Score über 5 5) Campbell Skala Score über 1 6) Cornell Skala Score über 7</p>	<p>Intervention 1) N = 40. <i>Interventionsart:</i> Massage. <i>Anwendungstechnik:</i> Entspannungsmassage der unteren Extremität und des Rückens. <i>Frequenz:</i> Täglich von Montag bis Freitag. <i>Sitzungslänge:</i> 20 Minuten.</p> <p>Intervention 2) N = 40. Akupressur. <i>Anwendungstechnik:</i> Kuhkrautsamen werden mit einem Tape auf 3 Akupressurpunkte gebunden und alle 15 Tage durch neue ersetzt. <i>Frequenz:</i> Tägliche Kontrollen der Samen und Ersetzen der abgelösten. <i>Sitzungslänge:</i> Dauerhaft mit Tape festgebunden.</p>	<p>N = 40. <i>Interventionsart:</i> Keine Intervention. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.</p>

Mariko et al. (2015)	Berührung des Akupunktur Punktes Shinchu bei an Alzheimer erkrankten Menschen	BPSD 1) NPI Kognitive Defizite 1) MMSE ADL 1) BI	N = 23 Male = 43% Durchschnittliches Alter = N/A Einschlusskriterien 1) DSM-IV diagnostizierte Demenz	N = 11. <i>Interventionsart:</i> Berührung. <i>Anwendungstechnik:</i> leicht applizierter Druck auf den Akupressurpunkt Shinchu mit der Handfläche oder dem Handgelenk. <i>Frequenz:</i> Zweimal täglich am Morgen und am Nachmittag für 4 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> Einige Minuten auf der Kleidung.	N = 12. <i>Interventionsart:</i> Kontrolle. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.
Moyle et al. (2014a)	Einfluss von Fußmassage im Vergleich zu stiller Präsenz auf Agitiertheit und Stimmung bei Menschen mit Demenz	Agitiertheit 1) CMAI Stimmung 1) Observed Emotion Rating Scale	N = 53 Männlich = 43% Durchschnittliches Alter = 86 Einschlusskriterien 1) 65 Jahre alt oder älter 2) In Langzeitpflege lebend 3) Moderate bis fortgeschrittene Demenz 4) MMSE < 18 5) Agitiertheit in der Vorgeschichte erfasst durch den Pittsburgh Agitation Scale score von > 3 6) Wenn MMSE < 10 oder nicht komplett, dann Test for Severe Impairment (TSI)	N = 25. <i>Interventionsart:</i> Fußmassage. <i>Anwendungstechnik:</i> Leichte Druckmassage mit langen, gleitenden, rhythmischen Effleuragen, Flexion, Extension und Rotation der Zehen, des Fußes und des Sprunggelenkes mit 8-10 ml Sorbolone. <i>Frequenz:</i> Fünf mal pro Woche, von Montag bis Freitag für 3 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> 10 Minuten (5 Minuten pro Fuß).	N = 28. <i>Interventionsart:</i> Stille Präsenz. <i>Anwendungstechnik:</i> In der Nähe des Fuß sitzend ohne zu sprechen oder einen physikalischen Kontakt mit dem Behandelten herzustellen. <i>Frequenz:</i> Fünf mal pro Woche, von Montag bis Freitag für 3 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> 10 Minuten.
Satoh et al. (2013)	Rivastigmine-Pflaster und Massage bei Menschen mit Alzheimer Erkrankung	Kognitives Defizit 1) MMSE ADL 1) BI Organisch 1) Computertomographisches Bild des Gehirns BPSD 1) NPI	N = 20 Männlich = 40% Durchschnittliches Alter = 81 Einschlusskriterien 1) Demenz anhand des DSM-IV diagnostiziert	N = 10. <i>Interventionsart:</i> Pflaster und Massage. <i>Anwendungstechnik:</i> Pflaster wird auf den Rücken geklebt und gleichzeitig wird der Shinchuu Akupressurpunkt für einige Minuten massiert. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.	N = 10. <i>Interventionsart:</i> Pflaster ohne Massage. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.
Fu et al. (2013)	Aromatherapie und Handmassage zur Reduktion des störenden Verhaltens bei Menschen mit Demenz	Kognitives Defizit 1) MMSE Agitiertheit und Aggression 1) CMAI	N = 61 Männlich = 41% Durchschnittliches Alter = 84 Einschlusskriterien 1) über 60 Jahre alt 2) in einem der teilnehmenden Pflegeheime für mindestens 3 Monate wohnend 3) MMSE Score 24 oder weniger 4) Kriterien der Alzheimer Erkrankung dem DSM-IV-TR entsprechend	Intervention 1) N = 19. <i>Interventionsart:</i> Aromatherapie und Handmassage. <i>Anwendungstechnik:</i> Drei Sprühhiebe von Lavendelnebel aus einer Entfernung von 30 cm auf die Brust des Behandelten aufgetragen und eine Handmassage nach dem Protokoll von Snyder et al. <i>Frequenz:</i> 2-mal am Tag an 7 Tagen in der Woche für 6 Wochen. <i>Sitzungslänge:</i> Jede hand 2 ½ min lang (insgesamt 10 min pro Tag). Intervention 2) N = 22. <i>Interventionsart:</i> Aromatherapie. <i>Anwendungstechnik:</i> Drei Sprühhiebe von Lavendelnebel aus einer	N = 20. <i>Interventionsart:</i> Wasserspray (Placebo). <i>Anwendungstechnik:</i> Drei Sprühhiebe von Wassernebel aus einer Entfernung von 30 cm auf die Brust des Behandelten aufgetragen. <i>Frequenz:</i> 2-mal am Tag an 7 Tagen in der Woche für 6 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.

				Entfernung von 30 cm auf die Brust des Behandelten aufgetragen. <i>Frequenz:</i> 2-mal am Tag an 7 Tagen in der Woche für 6 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.	
Kudoh et al. (2009)	Effekte von Fußpflege mit Grünteepaste auf das Verhalten und die Psyche bei Menschen mit Demenz	BPSD 1) NPI Kognitives Defizit 1) MMSE ADL 1) BI	N = 22 Männlich = 36% Durchschnittliches Alter = 80 Einschlusskriterien 1) Anhand von DSM-IV diagnostizierte Demenz 2) MMSE Score von weniger als 20 3) NPI Score von mehr als 6	<i>N</i> = 10. <i>Interventionsart:</i> Fußpflege. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> An fünf Tagen in der Woche für 4 Wochen lang. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.	<i>N</i> = 12. <i>Interventionsart:</i> N/A. <i>Anwendungstechnik:</i> N/A. <i>Frequenz:</i> N/A. <i>Sitzungslänge:</i> N/A.
Legende: ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; BI: Barthel Index; BPSD: Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Demenz; CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventory; CSDD: Cornell-Scale of Depression in Dementia; DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (4. Edition) / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Anzahl; N/A: nicht verfügbar; NPI: Neuropsychiatric Inventory;					

Publikationsjahr

Wie das Balkendiagramm Veröffentlichungsjahr (Abbildung 3) zeigt, wurden 2 Studien im Jahr 2017 publiziert (Kwan et al., 2017, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017), 2 im Jahr 2016 (Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b), 3 im Jahr 2015 (Mariko et al., 2015, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2015), 1 im Jahr 2014 (Moyle et al., 2014a), 2 im Jahr 2013 (Fu et al., 2013, Satoh et al., 2013) und 1 im Jahr 2009 (Kudoh et al., 2009), somit wurden mehr als die Hälfte der inkludierten Arbeiten (7 von 11) in den letzten 3 Jahren veröffentlicht.

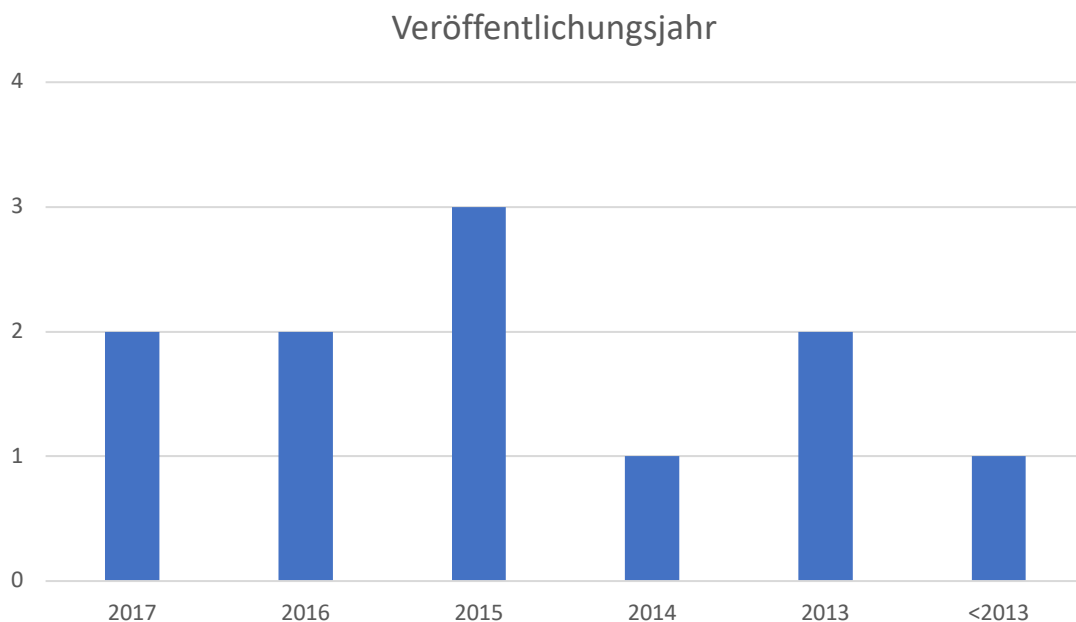


Abbildung 3 Veröffentlichungsjahr

Teilnehmerdaten

Insgesamt beinhalten die 11 Arbeiten eine Teilnehmergröße von $N = 825$, wobei nur $N = 793$ Teilnehmer demographisch erfasst werden. Folgendes Diagramm veranschaulicht die Verteilung dieser (Abbildung 4).

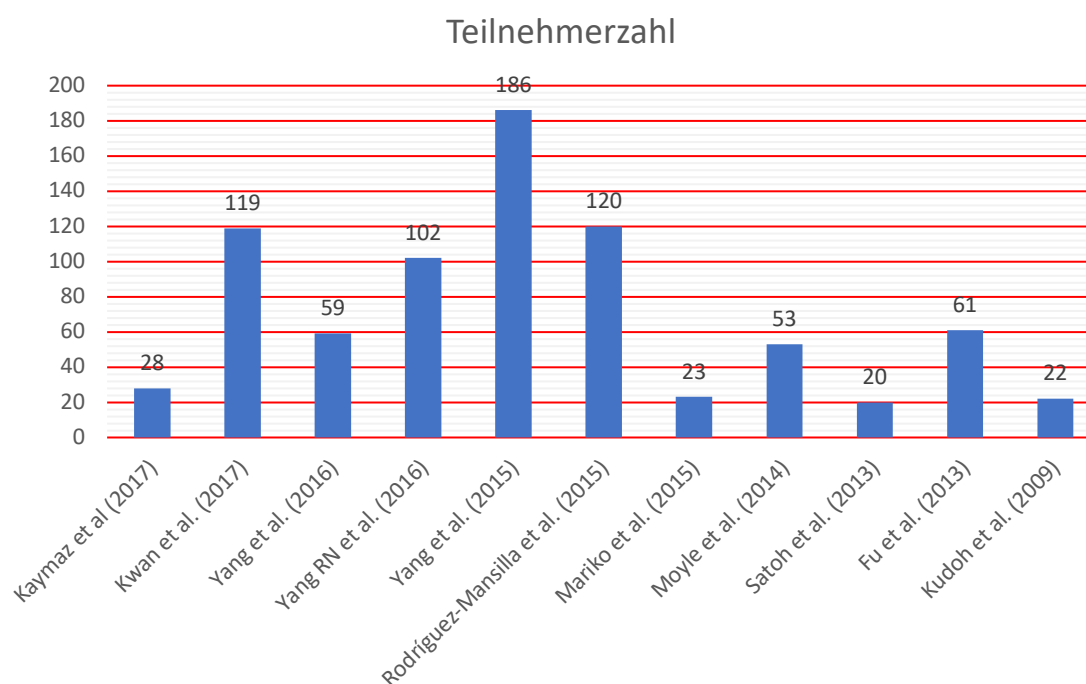


Abbildung 4 Teilnehmerzahlen

In 4 Studien beträgt die Teilnehmerzahl weniger als 50 (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017). Jeweils 3 Arbeiten haben 50-100 (Fu et al., 2013, Moyle et al., 2014a, Yang et al., 2016b) bzw. 100-150 Teilnehmer (Kwan et al., 2017, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a) und nur 1 Studie (Yang et al., 2015) konnte über 150 Teilnehmer vorweisen.

10 von 11 Studien beschrieben den prozentualen Anteil der Geschlechter, dabei lag der durchschnittliche männliche Anteil bei 41%. Rodriguez-Mansilla et al. (2015) machten keine Angaben. Das durchschnittliche Alter lag bei 82,3 Jahren, wobei Rodriguez-Mansilla et al. (2015) und Mariko et al. (2015) in diese Berechnung, aufgrund fehlender Angaben, nicht miteinbezogen werden konnten.

Analysiert man die Zusammensetzung dieser Gesamtteilnehmerzahl unter Berücksichtigung der Dropouts, ergibt sich folgende Tabelle 7:

Tabelle 7 Demographische Daten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Intervention (I)/Kontrolle (K)	Teilnehmerzahl (TZ)	Dropouts	Analysierte Teilnehmer (AT)	Summe TZ	Summe AT																																																																				
1. Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	I	21	7	14	50	28																																																																				
	K	29	15	14			2. Kwan et al. (2017)	I	40	1	39	121	119	K	41	0	41	K	40	1	39	3. Yang et al. (2016b)	I	29	2	27	59	56	K	30	1	29	4. Yang et al. (2016a)	I	29	2	27	102	91	K	43	3	40	K	30	6	24	5. Yang et al. (2015)	I	56	0	56	186	186	K	73	0	73	K	57	0	57	6. Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	I	40	5	35	120	111	I	40	0	40	K
2. Kwan et al. (2017)	I	40	1	39	121	119																																																																				
	K	41	0	41																																																																						
	K	40	1	39																																																																						
3. Yang et al. (2016b)	I	29	2	27	59	56																																																																				
	K	30	1	29																																																																						
4. Yang et al. (2016a)	I	29	2	27	102	91																																																																				
	K	43	3	40																																																																						
	K	30	6	24																																																																						
5. Yang et al. (2015)	I	56	0	56	186	186																																																																				
	K	73	0	73																																																																						
	K	57	0	57																																																																						
6. Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	I	40	5	35	120	111																																																																				
	I	40	0	40																																																																						
	K	40	4	36																																																																						

Autor/Jahr	Intervention (I)/Kontrolle (K)	Teilnehmerzahl (TZ)	Dropouts	Analysierte Teilnehmer (AT)	Summe TZ	Summe AT
7. Mariko et al. (2015)	I	11	0	11	23	23
	K	12	0	12		
8. Moyle et al. (2014a)	I	26	1	25	55	53
	K	29	1	28		
9. Satoh et al. (2013)	I	10	0	10	20	20
	K	10	0	10		
10. Fu et al. (2013)	I	22	3	19	67	61
	K	23	1	22		
	K	22	2	20		
11. Kudoh et al. (2009)	I	10	0	10	22	22
	K	12	0	12		
Summe		825	55	770		
				Summe demographisch		793

Es bilden sich 3 Summen der Teilnehmer: eine Teilnehmerzahl zu Beginn (N = 825), eine nach Dropouts (N = 770) und eine demographische Summe (N = 793), die sich je nach Studie aus Teilnehmerzahlen zu Beginn oder nach Dropouts zusammensetzt und auf die sich die oben beschriebenen Durchschnittswerte beziehen. Die analysierten Daten erfassen N = 770.

Drei Studien wurden in Taiwan, drei in Japan, zwei in Australien und jeweils eine in der Türkei, Spanien und China durchgeführt. Die Teilnehmer wurden viermal aus Krankenhäusern, weitere viermal aus Langzeitpflegeheimen, zweimal von Wohnheimen und einmal sowohl aus Pflege- wie Wohnheimen rekrutiert.

Die Diagnose Demenz oder Alzheimer wurde in den allermeisten Studien anhand der DSM-IV Kriterien bestimmt (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Satoh et al., 2013, Yang et al., 2015) (Abbildung 5). Der MMSE fand hierfür, teilweise zusätzlich zum DSM-IV, in 6 Studien Anwendung (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). In Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) diagnostizierte ein Arzt die Erkrankung. Kwan et al. (2017) beruhte sich nur und Moyle et al. (2014a) zusätzlich auf Dokumente, in denen eine Demenz beschrieben wurde.

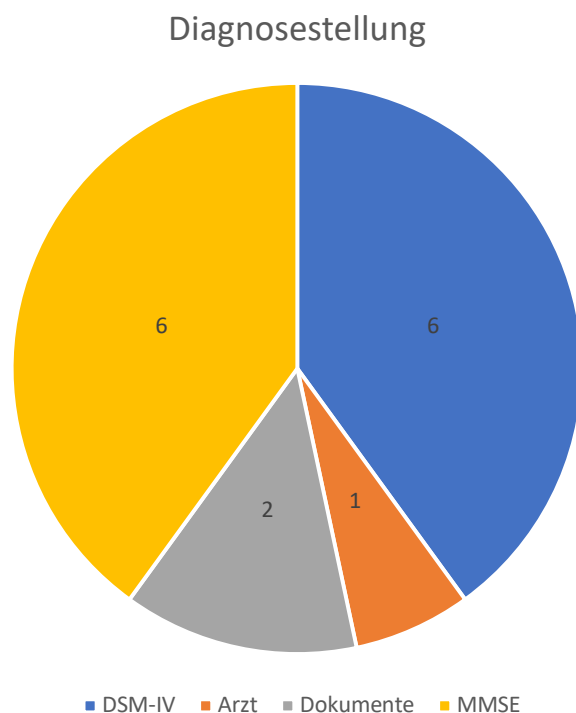


Abbildung 5 Diagnosestellung

Interventionen – Art, Applikationsort und Gesamtdauer

Insgesamt bildet sich eine grobe Verteilung der untersuchten Interventionsarten auf 2 Blöcke, Aroma-Intervention (grau-orange) und Reine-Intervention (blau-gelb). 4 Studien untersuchten den Effekt von Aromatherapie-Massage (Fu et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b), 1 Arbeit befasst sich mit Aromaakupressur (Yang et al., 2015), 2 Arbeiten analysieren reine Massage (Kudoh et al., 2009, Moyle et al., 2014a), 2 reine Akupressur (Kwan et al., 2017, Mariko et al., 2015) und eine Arbeit beinhaltet die Anwendung von einem Rivastigmin-Pflaster in Kombination mit Massage des Shinchuu Akupressurpunktes (Sato et al., 2013). Rodriguez-Mansilla et al. (2015) untersucht sowohl reine Massage als auch reine Akupressur (Abbildung 6).

Verteilung der Interventionen

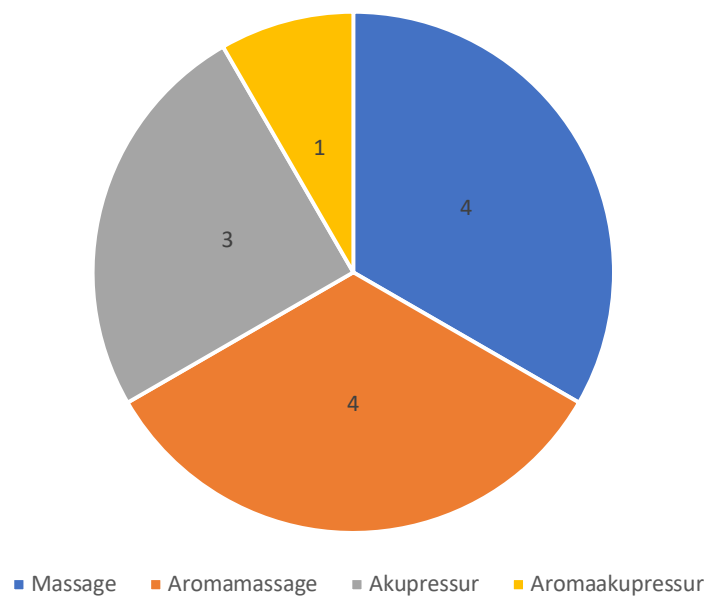


Abbildung 6 Verteilung der Interventionen

Die Applikationsorte der therapeutischen Anwendungen erwiesen sich als heterogen: Hand (Fu et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017), Fuß (Kudoh et al., 2009, Moyle et al., 2014a), Schulter-Nacken-Arm-Region (Yang et al., 2016b), Untere Extremität und Rücken (Rodriguez-Mansilla et al., 2015), 5 Akupressurpunkte (Kwan et al., 2017, Yang et al., 2015), 3 getapte Akupressurpunkte (Rodriguez-Mansilla et al., 2015), 1 Akupressurpunkt (Mariko et al., 2015, Sato et al., 2013) und 1 Studie gab die

Körperregion nicht bekannt (Yang et al., 2016a). Zusammenfassend ergibt sich folgendes Kreisdiagramm (Abbildung 7).

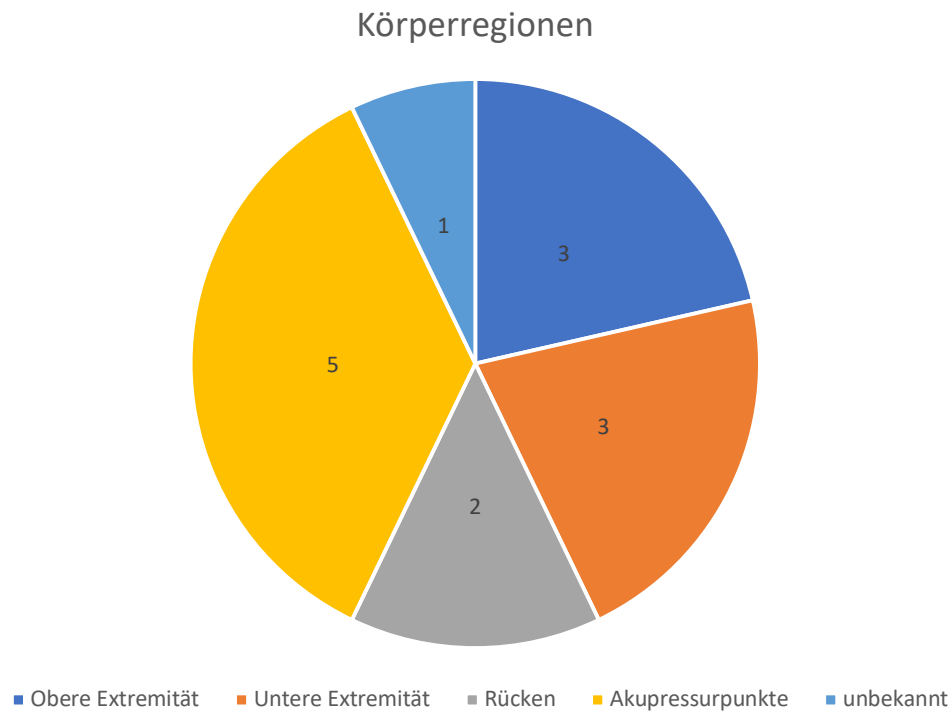


Abbildung 7 Körperregionen

Tabelle 8 veranschaulicht, dass die durchschnittliche Interventionsdauer $5 \frac{1}{2}$ Wochen beträgt, wobei es in diesem Zeitraum an $4 \frac{1}{2}$ Tagen pro Woche zu einer Sitzung mit einer Sitzungslänge von 17 Minuten kommt. Insgesamt entsteht dabei im Schnitt ein physikalischer Kontakt zwischen Behandler und Behandeltem von ca. 411 Min. Passt man den Interventionszeitraum in den Studien an, in denen mehrere Postbaseline-Messungen durchgeführt wurden, so ergibt sich eine durchschnittliche Interventionsdauer von ca. 4 Wochen mit einer physikalischen Kontaktzeit von 265 Minuten (Tabelle 9). Die Arbeiten von Mariko et al. (2015), Satoh et al. (2013) und Kudoh et al. (2009) konnten, aufgrund fehlender bzw. unpräziser Datenlage nicht in die Berechnung mit aufgenommen werden.

Tabelle 8 Interventionsdaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Interventionszeitraum (Wochen)	Sitzungen (pro Tag)	Frequenz (Tage pro Woche)	Sitzungslänge (Min)	Gesamte physikalische Kontaktzeit (Min)
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	4	1	3	10	120
Kwan et al. (2017)	2	2	5	10	200
Yang et al. (2016b)	8	1	1	30	240
Yang et al. (2016a)	8	1	1	30	240
Yang et al. (2015)	4	1	5	15	300
Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	12	1	5	20	1200
Mariko et al. (2015)	4	2	7	einige	?
Moyle et al. (2014a)	3	1	5	10	150
Satoh et al. (2013)	N/A	N/A	N/A	einige	?
Fu et al. (2013)	6	2	7	10	840
Kudoh et al. (2009)	4	1	5	N/A	?
Schnitt	5,50	1,30	4,40	16,88	411,25

Tabelle 9 Modifizierte Interventionsdaten der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Angepasster Interventionszeitraum (Wochen)	Sitzungen (pro Tag)	Frequenz (Tage pro Woche)	Sitzungslänge (Min)	Angepasste physikalische Kontaktzeit (Min)
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	4	1	3	10	120
Kwan et al. (2017)	2	2	5	10	200
Yang et al. (2016b)	5	1	1	30	150
Yang et al. (2016a)	8	1	1	30	240
Yang et al. (2015)	4	1	5	15	300
Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	4	1	5	20	400
Mariko et al. (2015)	4	2	7	einige	?
Moyle et al. (2014a)	3	1	5	10	150
Satoh et al. (2013)	N/A	N/A	N/A	einige	?
Fu et al. (2013)	4	2	7	10	560
Kudoh et al. (2009)	4	1	5	N/A	?
Schnitt	4,20	1,30	4,40	16,88	265

Outcome Parameter und Messinstrumente

Mit einer Ausnahmen, wird der Endpunkt Agitiertheit/Verhalten betrachtet (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Kwan et al., 2017, Mariko et al., 2015, Moyle et al., 2014a, Satoh et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) (Abbildung 8). In 4 Studien wird die Entwicklung des kognitiven Defizits beurteilt (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013). 4 Studien beschäftigen sich mit dem Gemüt der teilnehmenden Probanden (Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) und 3 Studien befassen sich u.a. mit biologischen Parametern (Kwan et al., 2017, Satoh et al., 2013, Yang et al., 2015). Die Alltagskompetenz wird in 3 Studien betrachtet (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013). Jeweils eine Studie befasst sich mit Schmerz (Rodriguez-Mansilla et al., 2015) und Belastung der Angehörigen (Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017). In Satoh et al. (2013) wird eine computertomographische Aufnahme des Schädels angefertigt.

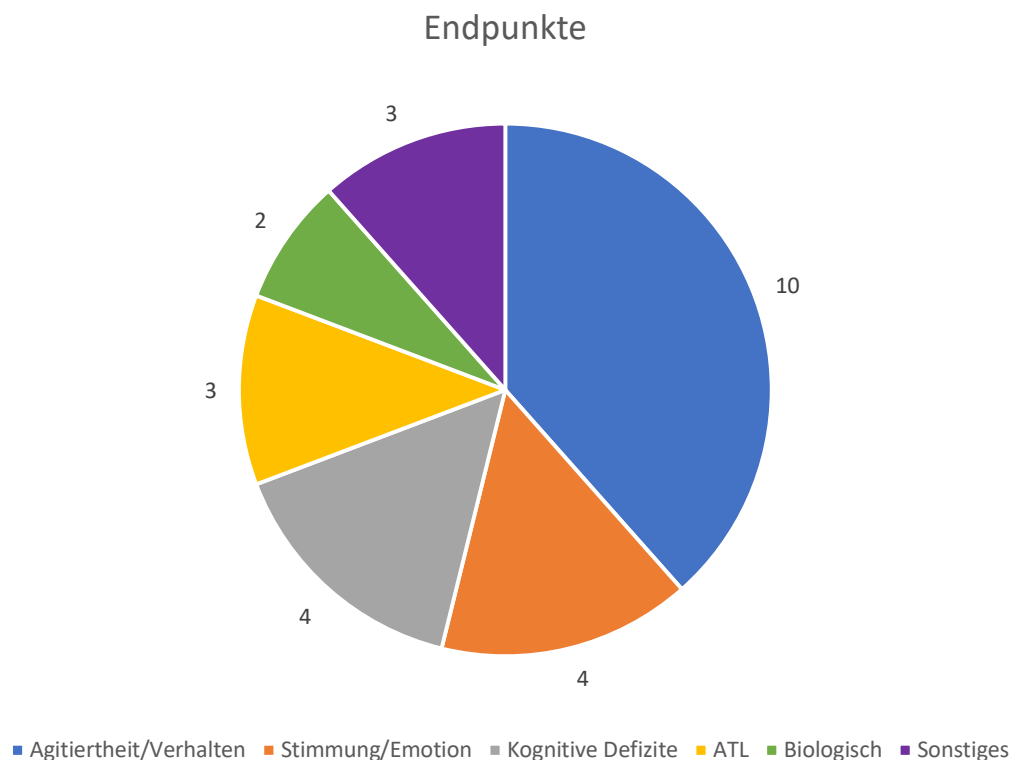


Abbildung 8 Endpunkte

Diese Aufteilung der Endpunkte spiegelt sich in den angewandten Messinstrumenten wider (Abbildung 9). So wenden 7 Arbeiten den CMAI (Fu et al., 2013, Kwan et al.,

2017, Moyle et al., 2014a, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) an, 4 erheben mit dem MMSE (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013), 4 bedienen sich dem NPI (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017) und jeweils 3 Arbeiten nutzen den CSDD (Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) bzw. den BI (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013). In jeweils einer Studie wird mit Observed Emotion Rating Scale (Moyle et al., 2014a), Global Detoriation Skala (Rodriguez-Mansilla et al., 2015), Zarit Burden Interview (Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017), Doloplus (Rodriguez-Mansilla et al., 2015) oder Campbell Skala (Rodriguez-Mansilla et al., 2015) erhoben. Die biologischen Messwerte beinhalten Cortisolwert im Speichel (Kwan et al., 2017) und Sympathikus-/Parasympathikusaktivität (Yang et al., 2015).

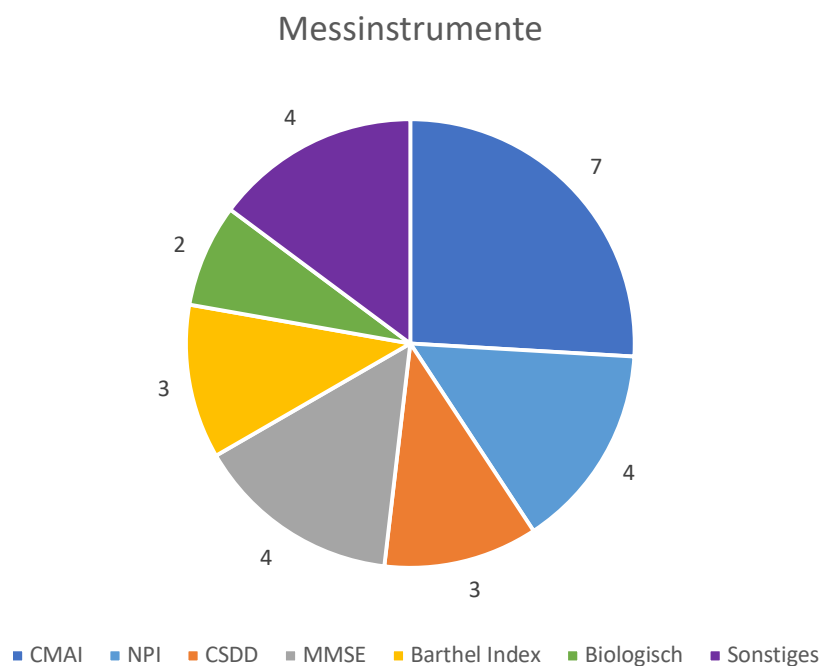


Abbildung 9 Messinstrumente

3.2 Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

JADAD score

Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Prüfung auf methodische Qualität durch den etablierten JADAD Score. Keine der inkludierten Studien konnte ein doppeltes Verblinden aufweisen. In 9 von 11 Studien wurde die Randomisierung erwähnt und sachgerecht durchgeführt. In allen Studien sind die Patientenpfade nachvollziehbar und Gründe des Drop-Outs erklärt. Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) und Satoh et al. (2013) erwähnten eine Randomisierung, aber nicht deren Methode.

Tabelle 10 JADAD Score der eingeschlossenen Studien

	Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	Kwan et al. (2017)	Yang et al. (2016b)	Yang et al. (2016a)	Yang et al. (2015)	Rodriguez-Mansilla et al. (2015)
JADAD Berechnung	1	3	3	3	3	3
Randomisierung erwähnt	1	1	1	1	1	1
Randomisierung sachgerecht	-1	1	1	1	1	1
Doppelblind erwähnt	0	0	0	0	0	0
Verblindung sachgerecht	0	0	0	0	0	0
Drop-outs begründet	1	1	1	1	1	1
	Mariko et al. (2015)	Moyle et al. (2014a)	Satoh et al. (2013)	Fu et al. (2013)	Kudoh et al. (2009)	
JADAD Berechnung	3	3	1	3	3	
Randomisierung erwähnt	1	1	1	1	1	
Randomisierung sachgerecht	1	1	-1	1	1	
Doppelblind erwähnt	0	0	0	0	0	
Verblindung sachgerecht	0	0	0	0	0	

Risk of Bias Assessment

Das Gesamtrisiko für Bias war heterogen, vor allem aufgrund von fehlenden Informationen und Schwierigkeiten ein Verblinden aller beteiligten Personen zu garantieren. Bei 3 Studien konnte ein geringes Risiko für Bias angenommen werden (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015). Die Tabelle Risk of Bias Assessment im Anhang untermauert die getroffenen Entscheidungen.

Allocation (selection bias)

Sieben Studien gewährleisteten eine sachgerechte Randomisierung durch Blocktechnik (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b), Zufallszahlentabelle (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009) und Zufallszahlengenerator (Rodriguez-Mansilla et al., 2015). Drei Studien gaben nicht genug Information um eine Einschätzung zu geben (Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013, Yang et al., 2015). Da die Patienten in der Arbeit von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) anhand der Demenzschwere und antipsychotischen Medikation eingeteilt wurden, lag ein hohes Risiko für ein Selektionsbias vor.

In fünf Studien (Fu et al., 2013, Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2015) wurde eine verborgene Zuteilung erreicht. Vier davon nutzen hierfür eine unabhängige und verblindete Person (Fu et al., 2013, Kwan et al., 2017, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2015) und die übrige ein Computerprogramm (Moyle et al., 2014a).

Blinding (performance bias and detection bias)

In den meisten Studien blieb der Prozess der Verblindung unklar (Fu et al., 2013, Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). Drei verblindeten die Teilnehmer (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015) und zwei zusätzlich die Mitarbeiter (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a). Da Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) die Teilnehmer vor der Behandlung anriefen, lag ein hohes Risiko für einen Durchführungsbias vor.

Die Messung der Ergebnisse wurde in sieben Studien durch eine Verblindung des Feststellenden sachgerecht durchgeführt (Kudoh et al., 2009, Kwan et al., 2017, Mariko et al., 2015, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Satoh et al., 2013, Yang et al., 2016b). In den restlichen Studien war das Risiko nicht beurteilbar, da Informationen fehlten (Fu et al., 2013, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a).

Incomplete outcome data (attrition bias)

Während drei Studien keine Dropouts hatten (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013), wurde in vier Studien eine sachgerechte Intention to treat Analyse durchgeführt (Fu et al., 2013, Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Yang et al., 2015). Bei Yang et al. (2016a) war die Durchführung dieser unsachgerecht. In den übrigen Studien wurden keine Angaben gemacht.

Selective reporting (reporting bias)

Vier Studien erwähnten ein registriertes Protokoll (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2015).

Other potential sources of bias

Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) zeigte eine als suspekt erscheinend hohe Dropout-Rate von 44% (22 von 50), wobei in der Kontrollgruppe doppelt so viele absprangen wie in der Interventionsgruppe.

Graphische und tabellarische Darstellung der Risk of Bias Beurteilung über alle eingeschlossenen Studien (Abbildungen 10 und 11)

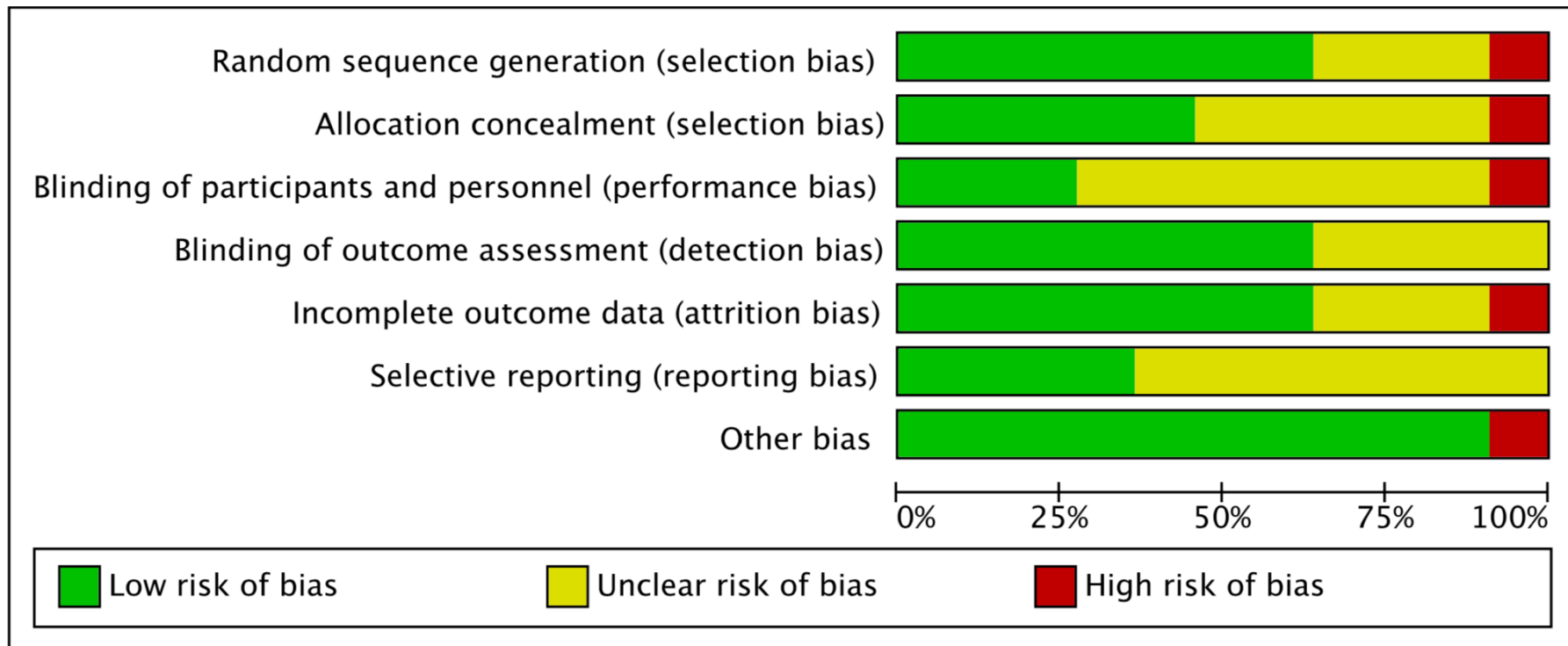


Abbildung 10 Risk of Bias Graph (Margenfeld et al., 2019)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fu et al. (2013)	+	+	?	?	+	?	+
Kudoh et al. (2009)	+	?	?	+	+	?	+
Kwan et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+
Mariko et al. (2015)	?	?	?	+	+	?	+
Moyle et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+
Rodríguez-Mansilla et al. (2015)	+	+	+	+	?	+	+
Satoh et al. (2013)	?	?	?	+	+	?	+
Turten Kaymaz et Ozdemir (2017)	-	-	-	?	?	?	-
Yang et al. (2015)	?	+	?	?	+	+	+
Yang et al. (2016a)	+	?	?	+	?	?	+
Yang et al. (2016b)	+	?	?	?	-	?	+

Abbildung 11 Risk of Bias Summary (Magenfeld et al., 2019)

3.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Die sich im Anhang befindende ausführliche Tabelle der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurde in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Study	Intervention components				Outcomes						
	massage	acupressure	with aromatherapy	other	CMAI	NPI	CSDD	MIMSE	BI	ZBI	other
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	purple		purple		green	green				green	
Kwan et al. (2017)		purple			green						green
Yang et al. (2016b)	purple		purple		red		green				
Yang et al. (2016a)	purple		purple		green		green				
Yang et al. (2015)		purple	purple		green						green
Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	purple	purple				green	green				green
Mariko et al. (2015)		purple				green		red	red		
Moyle et al. (2014)	purple			purple	green			red	red		red
Satoh et al. (2013)	purple			purple	green			red	red		
Fu et al. (2013)	purple		purple		red			blue			
Kudoh et al. (2009)	purple		purple			green		red	red		

Legende

- > Verfahren ist Teil der Intervention
- > signifikante Verbesserung
- > keine Verbesserung
- > nicht erkennbar

3.4 Synthese der Ergebnisse

3.4.1 Aufgetretene Analyseprobleme

Um die Ergebnisse von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) in die Metaanalyse mitaufnehmen zu können, wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung mithilfe der Angaben von Median und Spannweite geschätzt (Tabelle 12). Dabei kam die von Hozo et al. (2005) entwickelte Formel für den Mittelwert $\bar{x} \approx \frac{a+2m+b}{4} + \frac{a-2m+b}{4n}$ für kleine Teilnehmerzahlen zum Einsatz (a=Minimum; b=Maximum; m=Median; n=Teilnehmerzahl) und für die Standardabweichung $SD \approx \frac{b-a}{\xi(n)}$ die Erweiterung von Wan et al. (2014). Hierbei gilt für ξ (bei n = 14) der Wert 3.407 (Wan et al., 2014).

Tabelle 12 Mittelwerte und SD für Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)

	Intervention T0	Kontrolle T0	Intervention T1	Intervention T1
CMAI				
Median (Range) angegeben	72 (47-116)	63 (40-94)	45,5 (29-71)	61,5 (39-110)
Mittelwert \bar{x} (SD) berechnet	76,9821 (20,2524)	65,1428 (15,8497)	47,9107 (12,3275)	68,4642 (20,8394)
NPI				
Median (Range) angegeben	54 (17-106)	33 (12-106)	9 (0-39)	37,5 (4-114)
Mittelwert \bar{x} (SD) berechnet	58,0178 (26,1226)	46,9285 (27,5902)	14,625 (11,4470)	49,0178 (32,2864)
Legende: CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventory; NPI: Neuropsychiatric Inventory; SD: Standardabweichung; T0: Baseline; T1: Postbaseline				

Um die Standardabweichungen der Messungen T0 (Baseline) und T1 (Postbaseline) in die Differenzberechnung der Mittelwerte T0 und T1 miteinbeziehen zu können, half die Gauß'sche Fehlerfortpflanzungsformel $SD^N = \sqrt{[(SD^{T0})^2 + (SD^{T1})^2]}$. Da diese Formel jedoch nur Anwendung findet, wenn die Korrelation zwischen SD^{T0} und SD^{T1} 0 beträgt, wovon hier nicht ausgegangen werden konnte, wurde die Formel auf $SD^N = \sqrt{[(SD^{T0})^2 + (SD^{T1})^2 + 0,5 * SD^{T0} * SD^{T1}]}$ korrigiert. Es wurde eine positive Korrelation von 0,5 angenommen, d.h. zu Beginn hohe Werte führen auch zu höheren Endwerten.

Da bei Kwan et al. (2017) nur die Differenz der Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte angegeben wurde, wurde vor dem Einschluss in die Metaanalyse aus dem Standardfehler die Standarddeviation des Mittelwertes mit der Formel $SE = SD/\sqrt{n}$ errechnet. Dabei ergab sich für die SD^N der Interventionsgruppe ein Wert von 11,9903 und für die SD^N der Kontrollgruppe ein Wert von 16,1120.

Mithilfe der angegebenen und errechneten Daten ergab sich als Grundlage für die Metaanalyse Tabelle 13.

Tabelle 13 Ausgangswerte für die Meta-Analyse (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	I/K	N	\bar{x} T0	SD T0	\bar{x} T1	SD T1	Differenz \bar{x}	Differenz SD
CMAI								
Kwan et al. (2017)	I	39	46,10	15,40	N/A	N/A	-6,84	11,99
	K	39	49,20	16,60	N/A	N/A	-3,05	16,11
Moyle et al. (2014)	I	25	26,48	8,30	27,76	9,63	1,28	14,20
	K	28	28,28	8,26	36,07	9,72	7,79	14,24
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	I	14	76,98	20,25	47,91	12,33	-29,07	26,21
	K	14	65,14	15,85	68,46	20,84	3,32	29,17
Yang et al. (2016a)	I	27	54,30	16,66	47,22	12,97	-7,08	23,53
	K	29	42,10	13,44	38,45	11,65	-3,65	19,87
Yang et al. (2016b)	I	27	54,30	16,70	48,00	18,60	-6,30	27,93
	K	40	38,90	10,10	38,40	12,20	-0,50	17,68
Yang et al. (2015)	I	56	54,58	11,01	43,24	10,00	-11,34	16,62
	K	57	37,68	4,12	41,72	5,08	4,04	7,30
NPI								
Rodríguez-Mansilla et al. (2015)	I(MT)	35	25,00	6,50	21,00	5,20	-4,00	9,28
	I(EA)	40	22,60	5,70	16,70	5,30	-5,90	8,70
	K	35	21,30	3,40	24,70	2,80	3,40	4,92
Yang et al. (2016a)	I	27	12,89	8,37	9,85	7,76	-3,04	12,76
	K	29	5,48	4,37	4,97	4,95	-0,51	7,38
Yang et al. (2016b)	I	27	12,90	8,40	6,40	5,90	-6,50	11,41
	K	40	3,70	4,40	3,68	5,20	-0,02	7,61
CSDD								
Kudoh et al. (2009)	I	10	32,00	10,00	16,00	9,00	-16,00	15,03
	K	12	33,00	13,00	27,00	14,00	-6,00	21,35
Mariko et al. (2015)	I	10	25,00	14,00	16,00	13,00	-9,00	21,35
	K	11	26,00	11,00	23,00	13,00	-3,00	19,01
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	I	14	58,02	26,12	14,63	11,45	-43,39	31,03
	K	14	46,93	27,59	49,02	32,29	2,09	47,42
MMSE								
Kudoh et al. (2009)	I	10	7	7	8	8	1	11,87
	K	12	8	7	9	8	1	11,87
Mariko et al. (2015)	I	10	8	6	7	6	-1	9,49
	K	11	7	5	6	4	-1	7,14
Legende: CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventory; CSDD: Cornell-Scale of Depression in Dementia; I: Intervention; K: Kontrolle; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Anzahl; NPI: Neuropsychiatric Inventory; SD: Standardabweichung; T0: Baseline; T1: Postbaseline; \bar{x} : Mittelwert								

3.4.2 Ergebnisse

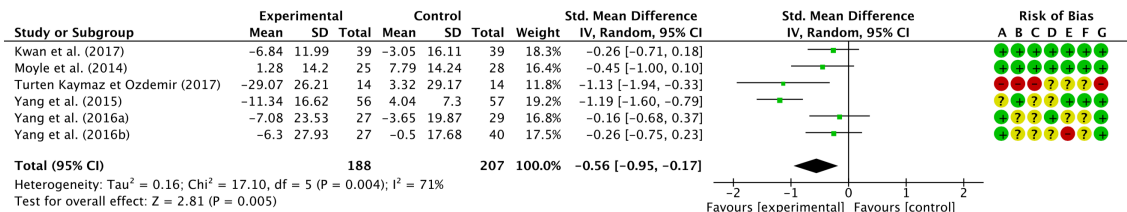
Allein für den Barthel Index konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da in den 3 Studien (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Satoh et al., 2013), die diesen Index untersuchten, bei 2 Studien entscheidende Daten nicht angegeben wurden (Kudoh et al.,

2009, Satoh et al., 2013). Insgesamt konnten in den Einzelstudien keine signifikanten Effekte von manuellen Interventionen auf Alltagsfunktionen der Menschen mit Demenz nachgewiesen werden.

Die sekundären Outcome Parameter in den Primärstudien waren heterogen und reichten von der Messung des Cortisol-Levels im Speichel, der Bestimmung des Schmerzempfindens und der Belastung pflegender Angehöriger bis hin zur Quantifizierung der sympathischen und parasympathischen Aktivität. Die Belastung der pflegenden Angehörigen war in der vierten Interventionswoche der Aromamassage-Gruppe signifikant geringer ($P < 0.05$) (Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017). Die Aktivität des Sympathikus konnte in der vierten Interventionswoche durch Aromaakupressur signifikant verringert werden, bei gegensätzlichem Verhalten der parasympathischen Aktivität ($P < 0.01$) (Yang et al., 2015).

Effekte von manuellen Interventionen bei Agitiertheit

6 der inkludierten Studien ermittelten Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Menschen mit Demenz anhand des Gesamtergebnisses im CMAI (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). Dabei evaluierten die Studien mit verschiedenen Skalen im CMAI, sodass die SMD angewandt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass der Effekt von manuellen Interventionen beim Umgang mit Verhaltens- und psychologischen Beschwerden bei Menschen mit Demenz statistisch signifikant war (SMD = -0.56, 95% KI [-0.95, -0.17], $P = 0.005$) (Abbildung 12). Es lag eine starke Heterogenität zwischen den Studien vor ($P = 0.004$, $I^2 = 71\%$). Da in Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) ein hohes Risiko für Bias vorlag, wurde diese Arbeit während der Sensitivitätsanalyse herausgenommen. Die Ergebnisse blieben signifikant (SMD = -0.48 KI [-0.89, -0.06], $P = 0.02$). Beim Vergleich der 2 Studien mit dem geringsten Risiko für Verzerrungen (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a) konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (SMD = -0.34 KI [-0.68, 0.01], $P = 0.05$). Es lag eine geringe Heterogenität zwischen den beiden Studien vor ($P = 0.60$, $I^2 = 0\%$).



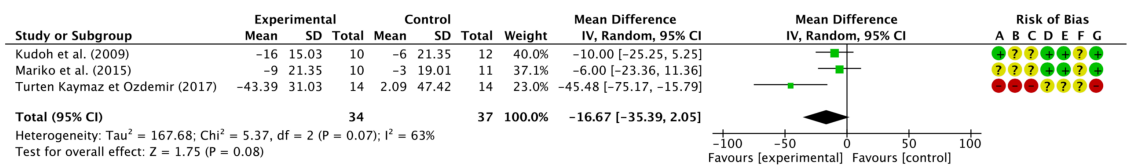
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 12 Effekte von manuellen Interventionen bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019)

Effekte von manuellen Interventionen bei neuropsychiatrischen Beschwerden

3 Studien ermittelten die Änderung auf das Gesamtergebnis im NPI (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017). Alle Studien nutzten die identische Skalierung im NPI, sodass die MD verwendet wurde. Es konnte kein Effekt gemessen werden (MD = -16.67 KI [-35.39, 2.05], P = 0.08) (Abbildung 13). Es lag eine starke Heterogenität zwischen den Studien vor (P = 0.07, I² = 63%).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 13 Effekte von manuellen Interventionen bei neuropsychiatrischen Beschwerden (Margenfeld et al., 2019)

Effekte von manuellen Interventionen bei Depression

3 Studien untersuchten den Effekt von manuellen Interventionen auf das Gesamtergebnis im CSDD (Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). Alle Studien verwendeten die identische Skalierung im CSDD, sodass die MD zur Anwendung kam. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des CSDD Scores (MD = -6.08 KI [-8.74, -3.43], P < 0.00001) (Abbildung 14). Es lag eine geringe Heterogenität zwischen den Studien vor (P = 0.34, I² = 8%). Eine Sensitivitätsanalyse war nicht indiziert.

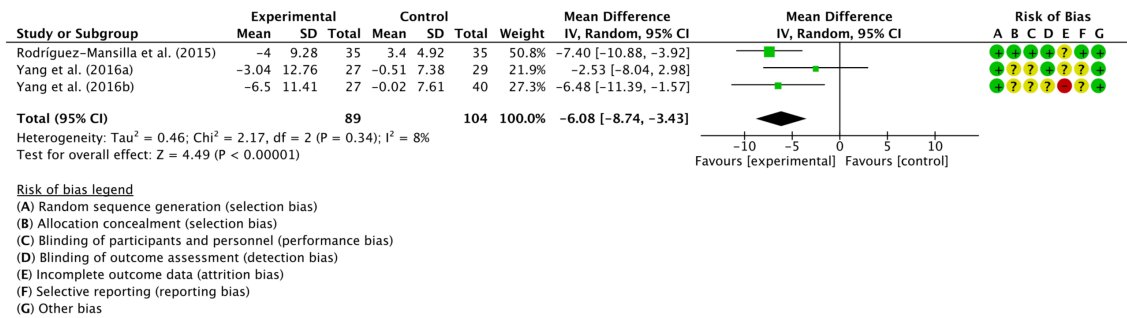


Abbildung 14 Effekte von manuellen Interventionen bei Depression (Margenfeld et al., 2019)

Effekte von manuellen Interventionen auf kognitive Leistung

2 Studien untersuchten den Einfluss von manuellen Interventionen auf kognitive Leistung anhand des Ergebnisses im MMSE (Kudoh et al., 2010, Mariko et al., 2015). Beide nutzten die identische Skalierung im MMSE, sodass die MD Gebrauch fand. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Verbesserung des MMSE Score (MD = 0.00 KI [-5.86, 5.86], P = 1.00) (Abbildung 15). Es lag eine geringe Heterogenität zwischen den Studien vor (P = 1.00, I² = 0%). Die Studien von Fu et al. (2013) und Satoh et al. (2013) konnten aufgrund fehlender Daten nicht in diese Analyse aufgenommen werden.

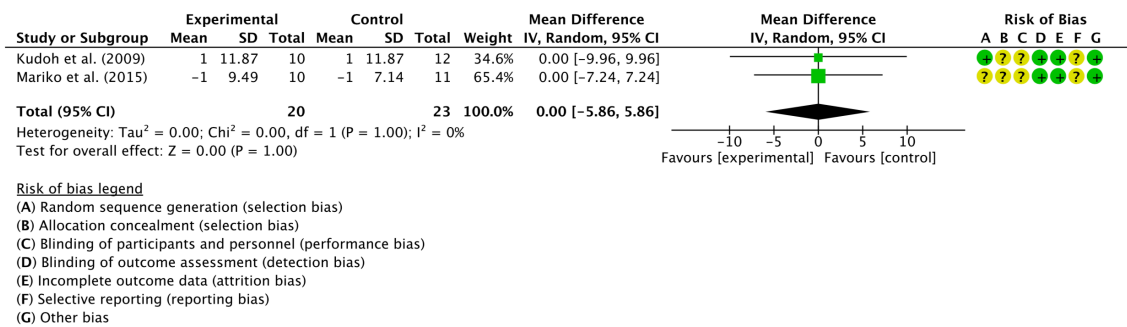


Abbildung 15 Effekte von manuellen Interventionen auf kognitive Leistung (Margenfeld et al., 2019)

3.4.3 Risiko der Verzerrung über Studien hinweg

Neun Studien wurden in die quantitative Analyse aufgenommen, womit die Mindestanzahl von 10 Studien für die Durchführung von Funnel Plots unterschritten wurde (Sterne et al., 2011).

3.4.4 Zusätzliche Analysen

Massage als Intervention

4 Studien verglichen Massage-Therapie mit der Kontrollgruppe (Moyle et al., 2014a, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). Verschiedene Skalen im CMAI kamen zum Einsatz, sodass die SMD Anwendung fand. Die Ergebnisse demonstrierten eine signifikante Änderung durch Massage-Therapie (SMD = -0.41, 95% KI [-0.75, -0.07], P = 0.02). Es lag eine geringe Heterogenität zwischen den Studien vor (P = 0.23, I² = 31%).

Akupressur als Intervention

2 Studien verglichen Akupressur mit der Kontrollgruppe (Kwan et al., 2017, Yang et al., 2015). Verschiedene Skalen im CMAI kamen zum Einsatz, sodass die SMD Anwendung fand. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Beeinflussung durch Akupressur (SMD = -0.73, 95% KI [-1.65, 0.18], P = 0.11) (Abbildung 16). Es lag eine starke Heterogenität zwischen den Studien vor (P = 0.002, I² = 89%). Die Exklusion der Studie von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017), aufgrund eines hohen Risikos für Bias, führte dazu, dass Massage Therapie das Signifikanzlevel $\alpha \leq 0.05$ verpasste (SMD = -0.28 KI [-0.58, 0.02], P = 0.06).

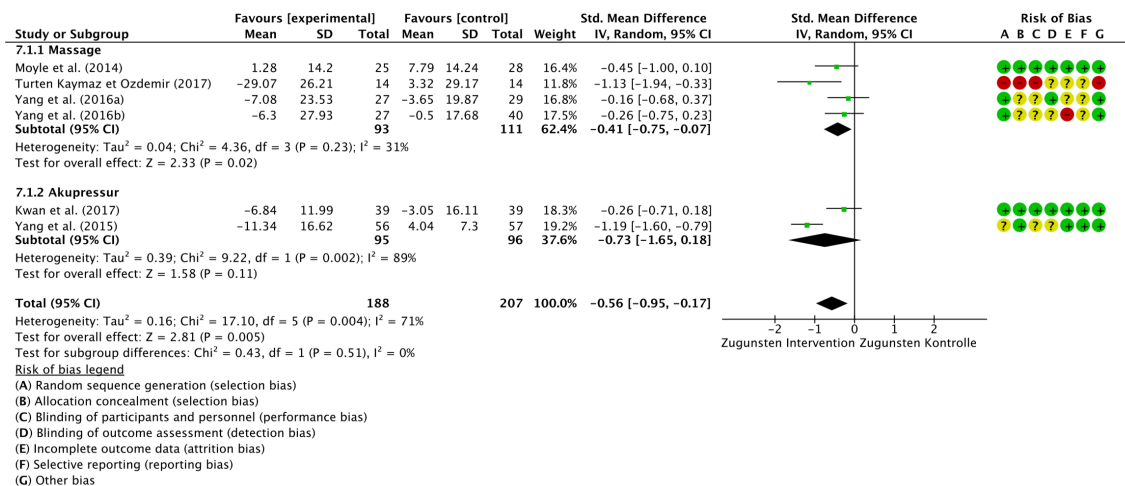


Abbildung 16 Subgruppenanalyse Massage versus Akupressur bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019)

Zusätzliche Anwendung von Öl

Vier Studien kombinierten ihre manuelle Anwendung mit aromatischem Öl (Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b). Drei applizierten es während einer Massage (Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) und eine während der Akupressur von fünf Akupressurpunkten (Yang et al., 2015). Alle Studien nutzten die gleiche Skalierung des CMAI, somit wurde von der MD Gebrauch genommen. Die Ergebnisse demonstrierten eine signifikante Besserung im CMAI Score (MD = -12.32 KI [-21.38, -3.25], P = 0.008) (Abbildung 17). Die Studien waren untereinander sehr heterogen (P = 0.04, I² = 64%). Aufgrund des hohen Risikos für Verzerrung wurde die Studie von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) während der Sensitivitätsanalyse exkludiert. Trotzdem blieben die Ergebnisse signifikant (MD = -9.64 KI [-18.00, -1.28], P = 0.02).

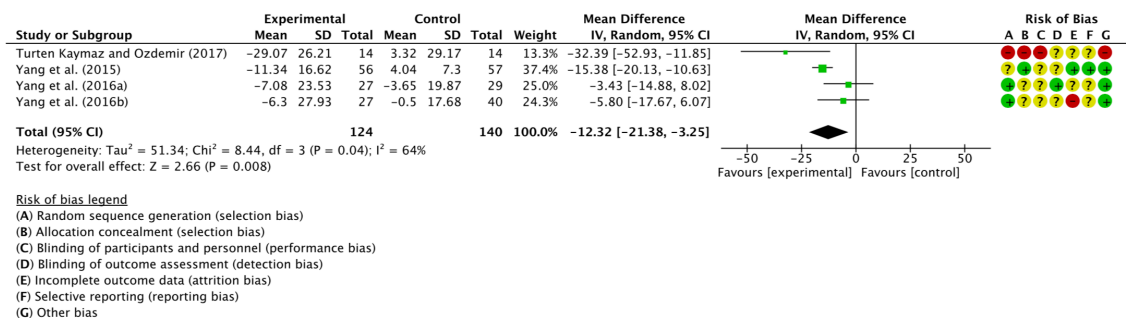


Abbildung 17 Subgruppenanalyse bezüglich zusätzlicher Anwendung von Öl (Margenfeld et al., 2019)

Zwei Studien kombinierten ihre manuelle Intervention nicht mit aromatischem Öl (Kwan et al., 2017, Moyle et al., 2014a). Da unterschiedliche Skalen im CMAI zur Anwendung kamen, wurde die SMD genutzt. Hierbei wurde das Signifikanzlevel von P < 0.05 knapp verfehlt (SMD = -0.34 CI [-0.68, 0.01], P = 0.05) (Abbildung 18). Die Heterogenität zwischen den Studien war gering (P = 0.60, I² = 0%).

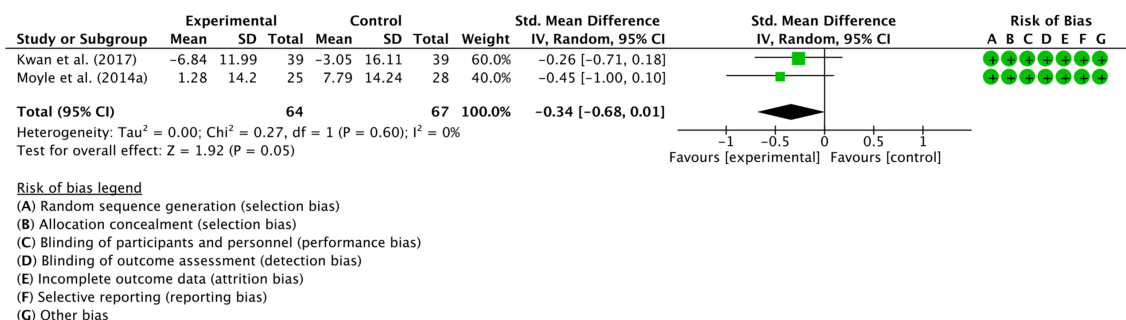


Abbildung 18 Subgruppenanalyse bezüglich ohne zusätzliche Anwendung von Öl (Margenfeld et al., 2019)

Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Messinstrumente

In die Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Messinstrumente konnten die Studien einbezogen werden, die das Neuropsychiatrische Inventar (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017), die Cornell-Skala für Depression bei Demenz (Rodriguez-Mansilla et al., 2015, Yang et al., 2016a, Yang et al., 2016b) und den Mini Mental State Test (Kudoh et al., 2009, Mariko et al., 2015) nutzten. Alle Studien nutzten die identische Skalierung für die jeweiligen Messinstrumente, sodass die MD gewählt wurde. Die Gesamtwirkung durch manuelle Interventionen erwies sich als signifikant (MD = -5.13, 95% CI [-8.85, -1.40], P = 0.007) (Abbildung 19). Die Heterogenität zwischen den Studien war groß (P = 0.07, I² = 47%). Eine Sensitivitätsanalyse, in der Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) ausgeschlossen wurde, war angezeigt. Die Ergebnisse blieben signifikant (MD = -5.25, 95% CI [-7.57, -2.94], P < 0.00001). Die Heterogenität zwischen den Studien verringerte sich (P = 0.73, I² = 0%).

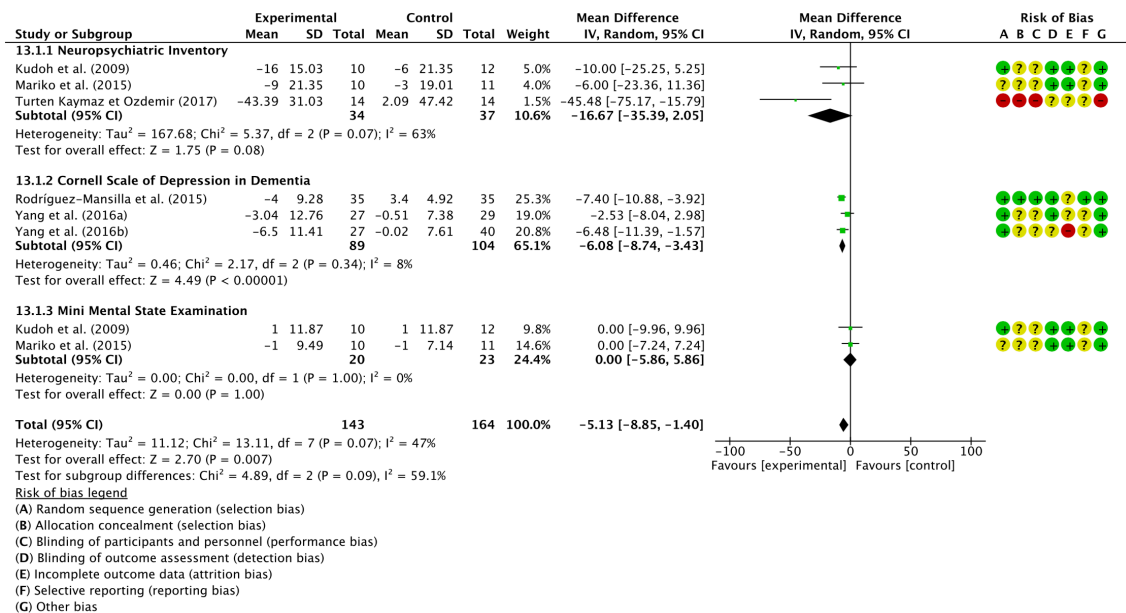


Abbildung 19 Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Messinstrumente bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019)

Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Behandlungsdauer

Drei der Studien, die die Effekte von manuellen Interventionen im CMAI untersuchten, hatten eine Gesamtbehandlungsdauer von 200 oder mehr Minuten (Kwan et al., 2017,

Yang et al., 2015, Yang et al., 2016a) und weitere drei Studien weniger als 200 (Moyle et al., 2014a, Turten Kaymaz and Ozdemir, 2017, Yang et al., 2016b). Die Skalierung im CMAI war unterschiedlich, sodass SMD zur Anwendung kam. In der ersten Gruppe wurde das Signifikanzlevel $P \leq 0.05$ knapp verfehlt (SMD = -0.58, 95% CI [-1.22, 0.06], $P = 0.07$), hingegen konnte in der zweiten Gruppe eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (SMD = -0.50, 95% CI [-1.00, -0.01], $P = 0.05$) (Abbildung 20). Die Heterogenität in beiden Gruppen war groß ($P = 0.002$, $I^2 = 84\%$; $P = 0.14$, $I^2 = 50\%$). Nach Ausschluss der Studie von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) in der zweiten Gruppe im Rahmen der angezeigten Sensitivitätsanalyse, verschwand die Signifikanz (SMD = -0.30, 95% CI [-0.68, 0.08], $P = 0.12$). Die Heterogenität verringerte sich ($P = 0.45$, $I^2 = 0\%$).

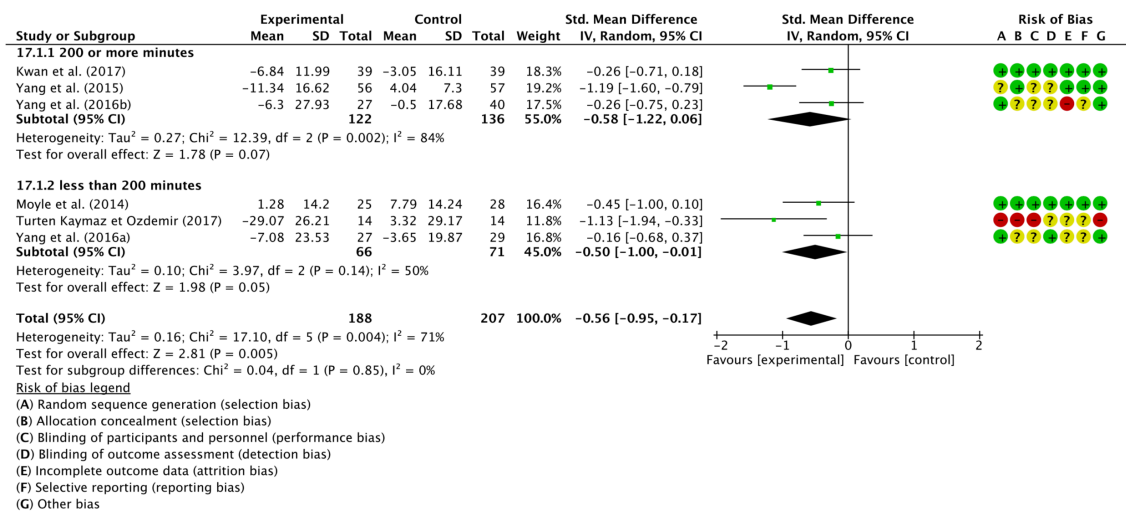


Abbildung 20 Subgruppenanalyse mit Betrachtung der Behandlungsdauer bei Agitiertheit und Aggression (Margenfeld et al., 2019)

4. Diskussion

Teile des vorliegenden Kapitels „Diskussion“ wurden bereits in Margenfeld et al. (2019) veröffentlicht.

4.1 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist nach Kenntnis des Autors die erste systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, die die Effekte manueller Interventionen mit physikalischem Kontakt zwischen Behandler und Behandeltem bei Demenzpatienten in einem randomisiert-kontrollierten Design analysiert. Die Metaanalyse zeigt, dass manuelle Interventionen wie Massage-Therapie oder Akupressur, in der Lage sind Verhaltens-, psychologische und depressive Symptome signifikant zu verbessern. Eine Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen deuten an, dass die ergänzende Anwendung von aromatischen Ölen einen zusätzlichen Benefit bringt. Ferner scheint eine positive Korrelation zwischen der Gesamtdauer des physikalischen Kontaktes während der Intervention und der Verbesserung der Beschwerden zu bestehen.

4.2 Methodik

Suchanfrage

Analysiert man die Suchanfrage dieser Arbeit auf PubMed genauer, so erkennt man, dass eine nicht notwendige, doppelte Suchanfrage gestellt wurde. Einerseits wurden *MeSH-terms* in die Suchanfrage aufgenommen und andererseits wurden einzelne Wortbestandteile dieser mit „*title/abstract*“ zusätzlich abgefragt. Dies erscheint unsinnig, da Wörter und auch Wortbestandteile eines MeSH-Terms, die im Titel oder Abstrakt vorkommen, bereits zu dem „gemeshen“ Term führen. Erfolgsversprechender wäre es gewesen, wenn man diese Wortbestandteile nur als Textwörter abgefragt hätte. Dadurch wäre die Wahrscheinlichkeit der Detektion für noch nicht „gemeshete“ Termini und damit noch nicht von der Datenbank gänzlich erfasste Arbeiten höher gewesen. Es kann davon ausgegangen werden, dass in einer Arbeit, die sich beispielsweise mit Massage befasst, nicht zwingend im Titel, aber höchstwahrscheinlich im Abstrakt das Wort „Massage“

fallen wird. Problematisch hierbei ist die Tatsache, dass bis dato einige Referenzen auf Pubmed ohne Abstrakt erscheinen.

Um gezielt nach *inprocess* Arbeiten zu suchen, hätte man den Suchbegriffen die Endung „.tw“ für *textword* anhängen können und zusätzlich „NOT Medline[sb]“ in die Suchanfrage aufnehmen müssen. Dies ermöglicht nach noch nicht indexierten und noch nicht fertiggestellten Arbeiten zu sichten.

Der zweifache Einschluss der Medline Datenbank und dessen Suchergebnisse führte zwar zu einer Zunahme der Duplikate und zu einem längeren Sichtungsprozess der Titel und Abstrakte, deutete aber gleichzeitig an, dass die Suchanfrage auf PubMed (224) korrekt in die OVID Anfrage (277) transferiert wurde.

Statistischen Schätzung

Offen bleibt die Frage, ob mit der Anwendung der Formel $SD^N = \sqrt{[(SD^{t^0})^2 + (SD^{t^1})^2 + rho * SD^{t^0} * SD^{t^1}]}$ und der Annahme einer positiven Korrelation (*rho*) von 0.5 richtig vorgegangen wurde. Eine positive Korrelation bedeutet, dass bei zwei Ausgangswerten der höhere Ausgangswert auch nach dem Behandlungszeitraum der höhere bleibt. Kritisieren könnte man dabei, dass ein höherer Ausgangswert in Messinstrumenten, die komplexe Items wie Verhalten oder Kognition abfragen, nicht zwingend nach dem Untersuchungszeitraum höher bleibt, da durchaus mehr Änderungsspielraum vorhanden ist. Die genaueste statistische Schätzung hätte durchgeführt werden können, wenn die Autoren *rho* angegeben hätten. Dies war jedoch in keiner Studie der Fall. Eine weitere Möglichkeit wäre denkbar gewesen, wenn mindestens eine Studie nicht nur die Standardabweichung der Differenz angegeben hätte, sondern auch die Standardabweichungen der Vor- und der Nachwerte, dadurch hätte man die Korrelation aus dieser Studie schätzen können:

Aus

$$(1) \quad SD^N = \sqrt{[(SD^{t^0})^2 + (SD^{t^1})^2 + rho * SD^{t^0} * SD^{t^1}]}$$

ergibt sich für den Korrelationskoeffizienten *rho*:

$$(2) \quad rho = (SD^N)^2 - (SD^{t^0})^2 - (SD^{t^1})^2 / [(SD^{t^0})^2 * (SD^{t^1})^2]$$

Diesen Korrelationskoeffizienten *rho* hätte man dann für die weiteren Studien in die Formel (1) einsetzen können.

Da die gezielte Nachfrage nach diesen Angaben durch Kontaktaufnahme mit den Autoren jedoch unbeantwortet blieb, erwies sich die Annahme einer positiven Korrelation ρ als statistisch vertretbarste. Festzuhalten bleibt, dass zukünftige Studien die Angabe von ρ mit in ihre Arbeit aufnehmen sollten, um präzisere statistische Berechnungen zu ermöglichen.

Abweichung vom Studienprotokoll

Da die Interventionsgegebenheiten in den einzelnen Studien bereits beim Sichtungsprozess stark variierten, wurden die Einschlusskriterien im Vergleich zu Wu et al. (2018) enger geschnürt. Im Gegenzug bedingte dies ein geringfügiges Abweichen vom Studienprotokoll, was die Interventionsdauer betrifft. Hier wurde in Abweichung vom Studienprotokoll festgelegt, dass die Intervention über einen Behandlungszeitraum länger als 1 Woche angelegt werden musste. Durch diesen strikten Cut-off Wert von einer Woche wurden drei potentiell verwertbare Studien verworfen (Hicks-Moore, 2008, O'Mathuna, 2009, Remington, 2002).

Ferner wurde im Laufe des Screenings festgestellt, dass eine Beurteilung der Baseline- mit Postbaseline-Werte eine vergleichbarere und homogenere Ausgangssituation darbot als der Vergleich von Baseline- mit Follow-Up-Werten. Dadurch konnte der analysierte Zeitraum enger gefasst und nur der tatsächliche Interventionszeitraum betrachtet werden. Das *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)* wurde nicht durchgeführt, da die Teilnehmer des Graduiertenkollegs eine Schulung in der Anwendung des *Risk of Bias Tools* erhielten und das Journal, in dem die hiesige Arbeit publiziert werden sollte, das Risk of Bias Tool präferierte. Die Cochrane Collaboration zieht allerdings laut aktuellstem Stand das *GRADE* Verfahren dem *Risk of Bias Tool* vor (Higgins, 2011).

Da das *random-effects model* mögliche Ursachen von Heterogenitäten innerhalb der Studien bei kleinen Fallzahlen besser berücksichtigt, wird es von der Cochrane Collaboration in dieser Konstellation als bevorzugtes Modell angesehen (Higgins, 2011). Daher wurde es in der vorliegenden Arbeit ausschließlich angewandt und bedingte damit ein weiteres Abweichen vom Studienprotokoll. Es wurde ausschließlich das empfohlene *random-effects model* angewandt. Außerdem wurde nicht mit der JMP Software von SAS, sondern mit dem ReviewManager 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014)

gearbeitet. Dieser erwies sich als praktikabler und für eine Metaanalyse geeigneter. Ferner konnte dem Vorsatz sich am Cochrane Handbook (Higgins, 2011) zu orientieren Rechnung getragen werden.

4.3 Ergebnisse und Literaturvergleich

In drei systematischen Übersichtsarbeiten wurde bisher der Effekt von manuellen Interventionen bei Menschen mit Demenz (Livingston et al., 2014, Viggo Hansen et al., 2006, Wu et al., 2017) untersucht. Die Arbeiten von Viggo Hansen et al. (2006) und Livingston et al. (2014) deuten einen positiven Effekt auf Verhaltens- und psychologischen Beschwerden durch manuelle Interventionen bei Menschen mit Demenz an, es konnten aber weder eine Meta-Analyse durchgeführt noch konkrete Empfehlungen gegeben werden. Wu et al. (2017) führten erstmals eine Meta-Analyse zu diesem Thema durch. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit konnten auch Sie positive Effekte auf Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Menschen mit Demenz aufzeigen. Sie schlossen allerdings in ihre Bewertung auch Studien ein, in denen in der Interventionsgruppe die Haut nicht berührt wurde. Berücksichtigt man allerdings den Erklärungsansatz, dass Berührung für den Wirkmechanismus entscheidend ist, muss das methodische Vorgehen von Wu et al. (2017) in dieser Hinsicht hinterfragt werden. Ferner nahmen Sie Studien in Ihre Arbeit auf, deren Interventionszeitraum weniger als eine Woche dauerte, d.h. auch Studien mit nur einer einzigen Sitzung. Aus klinischer Sicht muss dies kritisch betrachtet werden. Wesentliche Effekte bei einer chronischen, neurodegenerativen Erkrankung wie der Demenz durch eine einzelne Sitzung erzielen zu können, scheint fraglich. Die erhobenen Werte einer einzelnen Sitzung mit Werten, die nach einem über Wochen angesetzten Interventionszeitraum erhoben wurden, zu vergleichen, könnte zu Verzerrungen führen, da der angesetzte Interventionszeitraum in der statistischen Gewichtung im Gegensatz zu den Teilnehmerzahlen keinen Einzug findet. Eine Mittelwertänderung von beispielsweise 3 bleibt für den Algorithmus der statistischen Analyse demzufolge ein eingegebener Wert, unabhängig von der angesetzten Interventionsdauer.

Wu et al. (2017) konnten außerdem keine Meta-Analyse bezüglich Depression als Endpunkt durchführen, daher verglichen Sie Subskalen für negative Emotionen wie

Depression, Angst, Traurigkeit und Ärger verschiedener Messinstrumente, wobei Sie keine Signifikanz feststellen konnten.

Mit der vorliegenden Arbeit konnten nun erstmals über die Ergebnisse von Wu et al. (2017) hinaus, Erkenntnisse gewonnen und gezeigt werden, dass manuelle Interventionen, allein und in Kombination mit aromatischen Ölen, einen positiven Einfluss sowohl auf Verhaltens- und psychologische Beschwerden als auch auf depressive Symptome haben.

4.4 Limitationen

Risiko für Verzerrungen

Die Beurteilung des Risikos für Verzerrungen der eingeschlossenen Studien ist moderat und hauptsächlich auf das generelle Problem der Verblindung in nicht-pharmakologischen Interventionsstudien (Boutron et al., 2004) zurückzuführen. Die Studie von Turten Kaymaz and Ozdemir (2017) stach hervor, da sie die Teilnehmer fragwürdig zuteilte und eine enorm hohe Dropoutrate (44%) hatte. Sie wurde daher im Zuge der Sensitivitätsanalysen exkludiert. Der starke Einfluss dieser Studie bezüglich des CMAI zeigte sich dadurch, dass unter Ausschluss dieser Arbeit der Benefit von Massage nicht mehr nachweisbar war. Ob ein Publikationsbias in Form nur positiv veröffentlichter Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vorliegt, bleibt unklar, da die Mehrzahl der Studien keine Informationen bezüglich eines Studienprotokolls gab. Auch die zusätzliche Durchforstung möglicher Register wie clinicaltrials.gov und die Kontaktaufnahme mit den Autoren blieben erfolglos. Betont werden sollte hierbei, dass ohne ein vorabregistriertes Studienprotokoll, ein Publikationsbias nicht beurteilt werden kann und somit eine Registrierung als unverzichtbarer Teil guter wissenschaftlicher Praxis gesehen werden muss (Gilbody et al., 2000). Ob ein mögliches Publikationsbias der hiesigen Arbeit vorliegt, bleibt ebenfalls offen, da aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien, keine Aussage in Form eines Funnel Plots getroffen werden konnte. Erst ab 10 eingeschlossenen Studien wird ein Funnel Plot empfohlen (Sterne et al., 2011). In die vorliegende Arbeit konnten insgesamt 11 Studien eingeschlossen werden, wobei die numerisch stärkste Einzel-Metaanalyse 6 Arbeiten mit insgesamt 395 Teilnehmerinnen einschloss, was zu einer Zunahme der Power und Aussagekraft im Vergleich zu den Einzelstudien führte.

Setting der Teilnehmer

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte in den meisten Studien aus Pflegeheimen, aber auch aus Krankenhäusern, wie es in 4 Studien der Fall war. Hier sollte beachtet werden, dass gerade im Setting „Krankenhaus“ eher zu psychopharmakologischen Substanzen gegriffen wird (Patira et al., 2018), die einerseits mit erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen (Rios et al., 2017) und andererseits zu Verzerrungen der Messergebnisse geführt haben könnten. Ferner beschrieben Saravay and Lavin (1994) eine positive Korrelation von psychischen Komorbiditäten und Länge des Krankenhausaufenthaltes. Interessanterweise scheinen Patienten nach einem Krankenhausaufenthalt häufiger schwerer dement zu sein als nach einer ambulanten Behandlung (Van Dijk et al., 1996). Der Einfluss dieser Untersuchungsergebnisse auf das vorliegende Ergebnis bleibt unbeantwortet. Inwiefern die Rahmenbedingungen der Settings der eingeschlossenen Teilnehmer (7 Studien aus dem asiatischen Raum, 2 aus Australien und 2 aus Europa) eine Rolle spielen, bleibt ebenfalls ungewiss. Hingegen kann abgesehen von einer Arbeit von einem tatsächlichen Vorliegen einer Demenz ausgegangen werden. Lediglich Kwan et al. (2017) stützte die Inklusion der Teilnehmer auf eine in Dokumenten erwähnte Demenz, was hinterfragt werden kann. In allen anderen Studien wurde auf valide Diagnosekriterien wie DSM-IV zurückgegriffen oder sogar ein psychiatrisches Assessment durchgeführt.

Heterogenität der Interventionen

Verschiedene Interventionsarten wie Aroma-Massage, Aroma-Akupressur, Massage allein und Akupressur von 5, 3 oder einem Akupressurpunkt wurden in den eingeschlossenen Studien angewandt, wodurch a priori eine heterogene Situation vorlag. Um klären zu können, ob und inwiefern eine Interventionsart Einfluss auf das Outcome hat, wurden Subgruppenanalysen für Agitiertheit und Aggression durchgeführt. Massage schnitt hierbei als effektvollere Interventionsart gegenüber Akupressur ab. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass bei Akupressur vorwiegend auf einem Punkt ein starker Druck ausgeübt wird, hingegen bei einer Massage eine größere Fläche sanfter stimuliert wird. Dies könnte mit einer Stimulation einer größeren Anzahl von Rezeptoren, verteilt über ein größeres Körperareal, einhergehen. Untersuchungen von Schmidt et al. (2000)

konnten bestätigen, dass ein tonischer Druck überwiegend mechano-insensitive Einheiten denn mechano-sensitive stimuliert. Somit führt Massage als sanfte Berührung womöglich zu einer stärkeren Aktivierung von unmyelinisierten C-taktilen Fasern (Walker et al., 2017), die wiederum zu einer Stimulation von magnozellulären Neuronen der *nuclei paraventricularis et supraopticus* des Hypothalamus (Stoop, 2014) und letztendlich zu einer Freisetzung von Oxytocin im Hypophysenhinterlappen führt. Oxytocin greift dann über weit verbreitete Oxytocin Rezeptoren in verschiedene Transmittersysteme modulierend ein und trägt dadurch zu komplexen psychologischen Prozessen, wie adäquates soziales Verhalten, bei (Mitre et al., 2016, Yoshida et al., 2009). Untersuchungen konnten zeigen, dass Oxytocin zu einer Verbesserung von kognitiver Leistung und Verhaltensbeschwerden bei Menschen mit fronto-temporaler Demenz führt (Jesso et al., 2011, Tampi et al., 2017).

Diese Zusammenhänge könnten als möglicher Erklärungsansatz dienen, wie Massage in Studien Effekte auf Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Menschen mit Demenz einen positiven Einfluss nehmen kann. Hingegen offen bleibt die Frage warum Kognition keinen Einfluss erfährt. Weitere Untersuchungen sind vonnöten.

Weitere Limitationen ergeben sich aus der Tatsache, dass in den Studien unterschiedliche Applikationsorte gewählt wurden. Diese reichten von Rücken, Hände, Schulter-Nacken-Region bis zu den Füßen. Hierzu konnten aufgrund der Heterogenität auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Jedoch kann hier entgegenghalten werden, dass jeglicher leichter Druck zur Stimulation der eben beschriebenen unmyelinisierten C-taktilen Fasern führt und das Druck im Allgemeinen zwar somatotopisch getrennt, aber letztendlich doch den gleichen afferenten Weg geht über die *tractus spinothalamicus anteriores et laterales*, die *laminae I et II* des Rückenmarks zum Thalamus und schließlich zum *gyrus postcentralis* (Trepel, 2015). Fraglich auf die Auswirkung des Berührungseffektes bleibt die Tatsache, dass die einzelnen somatischen Regionen eine unterschiedlich starke Repräsentanz in den einzelnen neuroanatomischen Abschnitten wie beispielsweise dem *gyrus postcentralis* besitzen (siehe Homunculus) und somit beispielsweise eine nicht zu vernachlässigende Differenz einer Stimulation des Rückens und der Hände besteht.

Eine offene Frage ist, worauf der zusätzliche Benefit durch die Kombination mit aromatischen Ölen zurückzuführen ist. Eine zusätzliche Stimulation über olfaktorische

Reize wäre denkbar. Allerdings ist bekannt, dass bei Menschen mit Alzheimer- und frontotemporaler Demenz (Luzzi et al., 2007, McLaughlin and Westervelt, 2008) eine olfaktorische Dysfunktion vorliegt (Attems and Jellinger, 2006, Doty et al., 1991, Mesholam et al., 1998). Die hinzukommende systemische, wenn auch geringe, Bioverfügbarkeit von topischen Cremes (Karow and Lang-Roth, 2016) lässt eine eher geringe olfaktorische Stimulation von Aromatherapie bei Menschen mit Demenz annehmen und scheint den Effekt der Berührung in den Vordergrund zu drängen. Es konnte aber gezeigt werden, dass Aromaöle durchaus in der Lage sind bei Patienten, den Cortisolspiegel zu senken, den Gebrauch von Analgetika zu mindern (O'Connor et al., 2013) und den Parasympathikus zu aktivieren (Jimbo et al., 2009).

Messinstrumente

Die Gleichsetzung verschiedener Messinstrumente wie NPI oder CMAI mit unterschiedlichen Skalierungen, wie sie Wu et al. (2017) durchgeführt haben, kann in Frage gestellt werden. Die standardisierten Tools sind zwar durch eine Vielzahl von Studien auf Validität geprüft (Creavin et al., 2016, Lim et al., 2012, Lin and Wang, 2008, Zuidema et al., 2011, Zuidema et al., 2007b, Zuidema et al., 2007a) und gelten daher als etablierte Instrumente, aber dennoch beinhalten sie unterschiedliche Spannweiten und Subgruppen, sodass Werte einer Studie nicht ohne Weiteres übersetzbar sind. Dieser Tatsache wurde in der vorliegenden Arbeit Tribut gezollt. Eine mögliche Fehlerquelle, die zur Überschätzung der festgestellten Ergebnisse führen könnte, ergibt sich dadurch, dass die Ausprägung dementieller Symptome nicht durch einen biologischen Parameter gemessen werden kann, sondern sich vielmehr auf Beobachten komplexer kortikaler Funktionen, wie Kognition, stützt und die Beurteilung dieser teilweise durch dritte erfolgte. So wird zwar im Cohen Mansfield Agitation Inventory (Cohen-Mansfield and Billig, 1986) oder im Mini Mental State Test (Folstein et al., 1975) ein standardisiertes Assessment gewährleistet, aber da teilweise Angehörige dieses durchführten, kann ein fehlerhaftes oder durch Subjektivität geprägtes Untersuchungsprozedere nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ab wann man von einer relevanten klinischen Veränderung ausgehen kann, wird in einigen Arbeiten diskutiert (Portugal Mda et al., 2012, Zuidema et al., 2011). In der Subgruppenanalyse bezüglich Agitiertheit und Aggression konnte eine Änderung von 12.32 Punkten festgestellt werden. Entsprechend

der Arbeit von Zuidema et al. (2011) kann eine Änderung von 8 Punkten als relevante klinische Änderung postuliert, so kann von einer verbesserten Klinik bei Menschen mit Demenz nach Interventionsende berichtet werden. Wie langfristig diese klinische Änderung Verhaltens- und psychologischer Beschwerden möglicherweise anhalten kann, zeigt die Studie von Rodriguez-Mansilla et al. (2015), die einen signifikanten Unterschied bis zu einem Monat nach Therapieende nachweist.

4.5 Implikationen für die Versorgung und die Forschung

Versorgung

Trotz methodischer Einschränkungen kann aus der vorliegenden Arbeit abgeleitet werden, dass eine 4-wöchige manuelle Intervention mit einer durchschnittlichen Haut-zu-Haut Kontaktzeit von circa 265 Minuten Verhaltens-, psychologische und depressive Symptome bei Menschen mit Demenz verbessert. Durch die niedrighschwellige Applikation von Massage können sowohl medizinische Fachangestellte wie Pfleger oder Physiotherapeuten als auch medizinische Laien wie pflegende Angehörige diese Intervention durchführen und dazu beitragen die Anwendung von sedativen Arzneimitteln mit gefährlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Neuroleptika) für diese Patientengruppe zu reduzieren. Vor allem den pflegenden Familienangehörigen wird dadurch eine Option geboten auf eine einfache und nahezu nebenwirkungsfreie Intervention zurückgreifen zu können, um der im Tageslauf schwankenden und oftmals belastenden Symptomatik von Menschen mit Demenz zu begegnen (Cheng, 2017). Dies sollte bei Aktualisierung der S3 Leitlinie „Demenzen“ (S3 Leitlinie „Demenzen“, 2016) im Kapitel *Massage/Berührung* berücksichtigt werden.

Forschung

Um verlässlichere Aussagen hinsichtlich Interventionsart und -dauer treffen zu können, sollten zukünftige Arbeiten größere Fallzahlen einschließen und mehr Informationen über die Interventionsart und -dauer geben. Ferner sollte im Sinne guter wissenschaftlicher Praxis Studienprotokolle registriert werden. Um eine statistisch genauere Schätzung durchführen zu können, ist die Angabe des Korrelationskoeffizienten ρ unerlässlich. Die klinische Relevanz einer Veränderung in einem Messinstrument stellt ein allgemeines Problem in Demenzstudien dar und bedarf ebenso weiterer Forschung wie

der neurophysiologischen Prozesse, die Berührung zugrunde liegen, und deren Einfluss auf komplexe Verhaltensmuster wie Agitiertheit oder Aggression wirken kann.

5. Zusammenfassung

Die momentan verfügbaren pharmakologischen Therapieansätze zur Demenzbehandlung sind durch niedrige Effektstärken und vielfältige unerwünschte Arzneimittelwirkungen limitiert. Zunehmend wird daher nicht-pharmakologischen Behandlungsstrategien wie Massage, die sich sowohl durch einfache Anwendbarkeit als auch durch nahezu Nebenwirkungsfreiheit auszeichnet, mehr Beachtung geschenkt. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse, die im Rahmen des nationalen Graduiertenkollegs OPTIDEM entstanden ist, hat zum Ziel, die Effekte manueller Interventionen wie Massage oder Akupressur auf die Ausprägung von Symptomen bei Menschen mit Demenz zu untersuchen. Im März/April 2017 wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, Medline, PubMed, PSYinfo, BIOSIS, EBM, PSYCINDEX, Osteopathic Research Web und OSTMED.DR durchgeführt. Einschlusskriterien waren: RCTs bei Patienten mit Demenzdiagnose, manueller Kontakt in der Interventionsgruppe, kein physikalischer Kontakt zwischen Behandler und Behandeltem in der Kontrollgruppe, Erfassung von Verhaltens- und psychologischen Beschwerden, kognitiven Fähigkeiten oder depressiven Symptomen mittels validierter Messinstrumente. Im Rahmen der Meta-Analyse diente als Effektmaß bei unterschiedlichen Skalierungen der Messinstrumente die standardisierte Mittelwertdifferenz mit einem 95% Konfidenzintervall und bei gleicher Skalierung die Mittelwertdifferenz mit einem 95% Konfidenzintervall. Es wurde das random-effects Model angewandt. 11 RCTs mit insgesamt 825 Demenzpatienten konnten für die qualitative Beurteilung herangezogen werden, wovon 9 in die quantitative Analyse Einzug fanden. Es konnte sowohl für Agitiertheit und Aggression, erfasst durch den Cohen Mansfield Agitation Inventar, ein Benefit für manuelle Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe, als auch für depressive Beschwerden, evaluiert mit der Cornell Scale of Depression in Dementia, gezeigt werden. Keine signifikanten Effekte konnten für Verhaltens- und psychologische Beschwerden und für kognitive Fähigkeiten gezeigt werden. Sensitivitätsanalysen erbrachten einen zusätzlichen Effekt von Aromaölen, jedoch keine Abhängigkeit von der Art der Massageintervention (z.B. Akupressur). Die Meta-Analyse weist auf signifikante Effekte manueller Interventionen bei Agitiertheit, Aggression und depressiven Beschwerden bei Menschen mit Demenz hin. Auf Basis dieser Ergebnisse kann der Einsatz von Massage & Co empfohlen werden.

Bei einfacher Anwendbarkeit und Nebenwirkungsfreiheit sollten sowohl Gesundheitsfachkräfte wie auch pflegende Angehörige ermutigt werden, manuelle Interventionen in die tägliche Routine zu integrieren. Möglicherweise kann so auch der Einsatz sedierender Medikamente mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen reduziert werden. Um exaktere Empfehlungen zu Art und Dauer der manuellen Interventionen geben zu können, bedarf es weiterer Studien.

6. Anhang

6.1 Tabelle Vorrecherche

Ober-kategorie	Intervention	Jahr der Reviews [Referenz]	Eingeschlossene Studien (n)	Ergebnisse	Empfehlung* +/0/-/?
Touch	Massage	2006 (CoR) [1]	2	Positive Effekte von Handmassage zur kurzfristigen Reduktion von Agitation, positive Effekte bloßer Berührung zusätzlich zu Zuspruch während der Nahrungsaufnahme.	+
		2010 [2]	21	Slow-Stroke-Back-Massage/Effleurage hat positiven Effekt auf Entspannung älterer Menschen, Handmassage ebenso auf Aggression bei Demenz	+
		2011 [3]	23	Fußreflexzonenmassage pos. Effekt, Endpunkt: physiologischer Stress (Messung Alpha-Amylase), Schmerz, Affekt	+
		2013 [4]	1	Positiver Effekt auf Agitation, limitierte Aussagekraft	+
		2015 [5]	11	Positiver Effekte auf Ängstlichkeit, aggressives Verhalten, Agitation sowie Verweigerungshaltung an.	+
	Osteopathie/ Chiropraktik	---	---	---	---
Akupunktur	Akupunktur	2011 [6]	80, davon 71 Akupressur 9 Shiatsu	Kein Review mit Fokus Demenz; zwei Studien umfassen jedoch Demenz und zeigen positive Effekte auf Agitation. Allerdings schlechte Generalisierbarkeit wegen Methodik/Fallzahlen	+ (Akupressur) ? (Shiatsu)
		2007 (CoR) [7]	0	Keine Meta-Analyse möglich, da keine RCTs-Daten	0
		2008 [8]	22	Artikel auf Chinesisch und Abstract-Screening nicht ausreichend: Positive Evidenz wird postuliert, Suchstrategie und Qualität der einbezogenen Studien sind jedoch unklar, Endpunkt unklar („curative therapies on dementia“)	+(einbezogene Studien unklar)
		2009 [9]	3	keine Effekte auf kognitive Funktion, Effekte auf ADL nur für medikamentöse Behandlung	0

		2013 [10]	3	Studie zu kognitiver Beeinträchtigung, mit eingeschlossenen Studien mit Evidenzstufen von 1b-4.; inkonsistente Ergebnisse mit keiner Aussagekraft, Endpunkt: kognitive Beeinträchtigung	0
		2013 [11]	12	Artikel auf Chinesisch, Abstract Screening ergibt 12 RCTs mit Evidenzlevel B, Kombination aus Akupunktur mit anderen Therapien die stärksten Effekte auf MMSE, teilweise auch eigenständig bessere Effekte als westliche Medizin (am Bsp.: ADAS-Cog Score)	+ (v.a. als unterstützende Therapie)
		2015 [12]	10	Akupunktur verstärkt Wirkung von Medikation, Aussagen zu isolierter Wirkung von Akupunktur aufgrund zu geringer Studien nicht möglich, Effekt auf ADL ebenfalls dadurch nicht. Kombination aus Akupunktur und Medikation zeigt positive Effekt auf MMSE/kognitive Funktion, sicher in der Behandlung.	+
Sensory Art Therapies	Musiktherapie	1999 [13]	21	Sehr heterogene Endpunkte und Skalen; positiver Overall-Effekt, jedoch einzelne Variationen nicht mehr signifikant. Mehr Forschung nötig.	+
		2000 (CoR) [14]	0	Endpunkte: BPSD, Agitation, Ängstlichkeit, kognitive Funktion, depressive Verstimmungen; keine Aussage möglich.	0
		2003 (CoR) [15]	5/10	Aufgrund fehlender Informationen in den Primärstudien keine Aussage zur Evidenz möglich. Update in 2010, zwar mehrere Studien neu eingeschlossen, allerdings ohne neue Schlussfolgerungen.	0
		2005 [16]	8	„Research based articles“; Intervention mit Lieblingsmusik zeigt positive Effekte auf Agitation, methodische Schwächen in den Studien	+
		2008 [17]	11	Studiendesigns mit Evidenzgraden von 3 und 4; positive Effekte auf Agitation, jedoch geringe Verallgemeinerbarkeit.	+
		2013 [18]	19	Positive und signifikante Effekte auf kognitive & physiologische Funktionen, große aber nicht signifikante Effekte auf Verhaltensmessungen, kein gemessener Effekt auf affektiven Skalen. Jedoch: geringe Generalisierbarkeit, zu kleine Fallzahlen.	0/+
		2013 [19]	10	Positive Effekte auf Verhalten, kognitive Funktion und Stimmung.	+
		2013 [20]	18	Positive kurzfristige Effekte auf Stimmung und Verhalten.	+

		2013 [21]	20	Positive Effekte auf BPSD, besonders längerfristige Anwendung.	+
		2014 [22]	11	Kein Zugriff auf Full Paper; positiver Effekt auf BPSD.	+ (? kein Zugriff)
		2014 [23]	18	Nur Abstract Screening (Artikel auf Chinesisch). Positive Effekt auf kognitive Funktion, mentale Beschwerden, Schwierigkeiten beim Essen; positiver Einfluss von Lieblingsmusik.	+
		2014 [24]	6	Ausschließlich RCTs; schwach positive Effekte auf BPSD, QoL, kognitive Funktion, schließen sich jedoch wegen methodischer Schwäche an Vink (2003/2010) an bzgl. nicht treffbaren Aussagen.	0/+
		2014 [25]	8	Nicht ausschließlich RCTs, positive Effekte auf Agitation und Wohlfühl, Gruppentherapie.	+
		2015 [26]	10	Ausschließlich RCTs; Einzeltherapie einmal pro Woche zeigte positive Effekte auf kognitive Funktion; Gruppentherapie wird empfohlen für Patienten mit störendem Verhalten, um Ängstlichkeit und depressive Verstimmungen zu verbessern.	+
		2015 [27]	8	Nicht ausschließlich RCTs; positiver Effekt auf Ängstlichkeit, aber geringe Aussagekraft.	0/+
	Kunsttherapie	2014 (Protocol) [28]	Läuft noch	Ziel der Studie "[...] aims to understand how visual arts interventions influence outcomes in people living with dementia [...]".	Läuft noch
	Theatertherapie	---	---	---	---
	Kreative Therapien allgemein	2007 [29]	Musik: 6 Kunst:0 Tanz:6 Drama:2	Kein studienübergreifendes Fazit, lediglich Skizzierung der jeweiligen Primärstudien.	---
	Aromatherapie	2003/2014 (CoR) [30]	7	Positive Effekte auf Agitation, BPSD, QoL, ADL, Stimmung. Verschiedene Öle genutzt, verschiedene Medikationssettings, verschiedene Administrationsweisen → inkonsistente Ergebnisse: schwache Studiendesigns in RCTs → tendenzielle Effekte	+
		2012 [31]	11	Pos. Effekt auf kognitive Funktion und BPSD, ADL, verschiedene Administrationswege, schlechte JADAD-Scores der Primärstudien.	+

Meditative Bewegung	Yoga	---	---	Kein Review speziell zu Yoga, ist wenn dann bei allgemein vergleichenden Reviews mit anderen Sportarten dabei.	---
	QiGong	---	---	---	---
	Tai Chi	2014 [32]	20	Gesunde und bereits kognitiv beeinträchtigte Menschen erfahren positive Effekte durch Tai Chi im Vergleich mit Gruppen ohne Bewegung und allgemeiner anderen Bewegungsformen	+
		2015 [33]	9	Protektive Effekte auf gesunde Mentalfunktion (kein direkter Bezug zur Demenzerkrankung an sich), Ruf nach mehr RCTs.	+
Entspannungsverfahren	Entspannung allgemein	---	---	Kein klarer Fokus auf Demenz als Diagnose, keine klare Abgrenzung von Entspannung: Aromatherapie, Meditation; Sport, Musik.	---
	Autogenes Training	---	---	---	---
	Progressive Muskelrelaxation	---	---	---	---
	Atemtherapie	---	---	---	---
Homöopathie	Homöopathie	2003 [34]	0	Keine Studien zur Evidenzbestimmung vorhanden.	0
Sonstiges	Hyperbarische Oxygenierung	2012 (CoR) [35]	1	Es liegt keine ausreichende Evidenz, schwache Methodik.	0
	Multisensorik und Snoezelen	2002 [36]	2	Heterogene Methoden Kontrollgruppen, keine Aussage möglich.	0
	GESAMT	36 systematische Übersichtsarbeiten			
Legende: CoR= Cochrane Review; RCT= Randomised Controlled Trial; ADL= Activities of Daily Living; MMSE= Mini Mental State Examination; ADAS Cog-Score= Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition; BPSD= Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; QoL= Quality of Life *Evidenzbewertung: + = positive Evidenz, 0 = unklare Evidenz, - = negative Evidenz					

1. Viggo Hansen N, Jorgensen T, Ortenblad L: Massage and touch for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): Cd004989.
2. Harris M, Richards KC: The physiological and psychological effects of slow-stroke back massage and hand massage on relaxation in older people. J Clin Nurs. 2010; 19(7-8): 917-926.
3. Ernst E, Posadzki P, Lee MS: Reflexology: an update of a systematic review of randomised clinical trials. Maturitas. 2011; 68(2): 116-120.
4. Moyle W, Murfield JE, O'Dwyer S, Van Wyk S: The effect of massage on agitated behaviours in older people with dementia: a literature review. J Clin Nurs. 2013; 22(5-6): 601-610.
5. Barquilla Avila C, Rodriguez-Mansilla J: Therapeutic massage on behavioral disturbances of elderly patients with dementia. Aten Primaria. 2015; 47(10): 626-635.
6. Robinson N, Lorenc A, Liao X: The evidence for Shiatsu: a systematic review of Shiatsu and acupressure. BMC Complement Altern Med. 2011; 11: 88.
7. Peng WN, Zhao H, Liu ZS, Wang S: Acupuncture for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2): Cd004987.

8. Guo XX, Jin HS, Huo L, Zheng J, Zhou XM: Meta-analysis on acupuncture for treatment of dementia. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008; 28(2): 140-144.
9. Lee MS, Shin BC, Ernst E: Acupuncture for Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(6): 874-879.
10. Leung MC, Yip KK, Lam CT et al.: Acupuncture improves cognitive function: A systematic review. *Neural Regen Res*. 2013; 8(18): 1673-1684.
11. Zhou L, Zhang YL, Cao HJ, Hu H: Treating vascular mild cognitive impairment by acupuncture: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013; 33(12): 1626-1630.
12. Zhou J, Peng W, Xu M, Li W, Liu Z: The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(22): e933.
13. Koger SM, Chapin K, Brotons M: Is Music Therapy an Effective Intervention for Dementia? A Meta-Analytic Review of Literature. *J Music Ther*. 1999; 36(1): 2-15.
14. Koger SM, Brotons M: Music therapy for dementia symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3): Cd001121.
15. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, Scholten RJ: Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): Cd003477.
16. Sung HC, Chang AM: Use of preferred music to decrease agitated behaviours in older people with dementia: a review of the literature. *J Clin Nurs*. 2005; 14(9): 1133-1140.
17. Witzke J, Rhone RA, Backhaus D, Shaver NA: How sweet the sound: research evidence for the use of music in Alzheimer's dementia. *J Gerontol Nurs*. 2008; 34(10): 45-52.
18. Vasionyte I, Madison G: Musical intervention for patients with dementia: a meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2013; 22(9-10): 1203-1216.
19. Jimenez-Palomares M, Rodriguez-Mansilla J, Gonzalez-Lopez-Arza MV, Rodriguez-Dominguez MT, Prieto-Tato M: Benefits of music therapy as therapy no pharmacology and rehabilitation moderate dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013; 48(5): 238-242.
20. McDermott O, Crellin N, Ridder HM, Orrell M: Music therapy in dementia: a narrative synthesis systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(8): 781-794.
21. Ueda T, Suzukamo Y, Sato M, Izumi S: Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(2): 628-641.
22. Gomez-Romero M, Jimenez-Palomares M, Rodriguez-Mansilla J, Flores-Nieto A, Garrido-Ardila EM, Gonzalez-LopezArza MV: Benefits of music therapy on behaviour disorders in subjects diagnosed with dementia: a systematic review. *Neurologia*. 2014. doi:10.1016/j.nrl.2014.11.001.
23. Li YH, Chen SM, Chou MC, Huang TY: The use of music intervention in nursing practice for elderly dementia patients: a systematic review. *Hu Li Za Zhi*. 2014; 61(2): 84-94.
24. Blackburn R, Bradshaw T: Music therapy for service users with dementia: a critical review of the literature. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014; 21(10): 879-888.
25. Craig J: Music therapy to reduce agitation in dementia. *Nurs Times*. 2014; 110(32-33): 12-15.
26. Chang YS, Chu H, Yang CY et al.: The efficacy of music therapy for people with dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015; 24(23-24): 3425-3440.
27. Ing-Randolph AR, Phillips LR, Williams AB: Group music interventions for dementia-associated anxiety: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(11): 1775-1784.
28. Windle G, Gregory S, Newman A, Goulding A, O'Brien D, Parkinson C: Understanding the impact of visual arts interventions for people living with dementia: a realist review protocol. *Syst Rev*. 2014; 3: 91.
29. Schmitt B, Frolich L: Creative therapy options for patients with dementia--a systematic review. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007; 75(12): 699-707.
30. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, Spector AE, Buchan LD, Soares-Weiser K: Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2): Cd003150.
31. Fung JK, Tsang HW, Chung RC: A systematic review of the use of aromatherapy in treatment of behavioral problems in dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; 12(3): 372-382.
32. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE et al.: Effect of tai chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(1): 25-39.
33. Zheng G, Liu F, Li S, Huang M, Tao J, Chen L: Tai Chi and the Protection of Cognitive Ability: A Systematic Review of Prospective Studies in Healthy Adults. *Am J Prev Med*. 2015; 49(1): 89-97.
34. McCarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R: Homeopathy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): Cd003803.
35. Xiao Y, Wang J, Jiang S, Luo H: Hyperbaric oxygen therapy for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (7): Cd009425.
36. Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP: Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4)

6.2 Studienprotokoll

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 **Review title**
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
Musculoskeletal interventions for people with dementia
- 2 **Original language title**
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
- 3 **Anticipated or actual start date**
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
10/08/2017
- 4 **Anticipated completion date**
Give the date by which the review is expected to be completed.
01/01/2018
- 5 **Stage of review at time of this submission**
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 **Named contact**
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
Felix Margenfeld
- 7 **Named contact email**
Enter the electronic mail address of the named contact.
felixmargenfeld@student.uni-tuebingen.de
- 8 **Named contact address**
Enter the full postal address for the named contact.
Sägemühlen Street 10, 72072 Tübingen, Germany
- 9 **Named contact phone number**
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
01721408269
- 10 **Organisational affiliation of the review**
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.
Institut of General Practice, Tübingen

Website address:

<https://www.mezizin.uni-tuebingen.de/Zuweiser/Institute/Allgemeinmedizin.html>

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Mr	Felix	Margenfeld	Institut of General Practice, Tubingen
Mrs	Carina	Klocke	Institut of General Practice, Tubingen
Professor	Stefanie	Joos	Institut of General Practice, Tubingen

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Carstens-Stiftung

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

We propose to conduct a systematic review with meta-analysis aiming to merge the evidence for the effectiveness of musculoskeletal interventions like Massage, Acupressure or Osteopathy for people with dementia.

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

We will search the following databases regardless of the publication year for suitable papers: BIOSIS, EBM, PubMed, EMBASE, Medline, PSYinfo, PSYCINDEX, Osteopathic Research Web, OSTMED.DR. Only papers in English and German will be included. The following search terms will be used: musculoskeletal manipulations, musculoskeletal, manual therap*, manipulative medicine, manipulative, chiropractic, chiropractic manipulation, chiropractic practice, chiropractic, osteopathic manipulation, osteopathic, osteopathic medicine, craniosacral therapy, craniosacral, cranio sacral, soft tissue therapy, soft tissue therap*, acupressure and massage combined with dementia, dement*, alzheimer disease, alzheimer*, lewy body.

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

No

18 Condition or domain being studied

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Dementia is an increasingly neurodegenerative disease which causality isn't finally understood, wherefore no

medication has been found to stop the progressive mechanism of it. The importance is to perfect application strategies of non-pharmacological interventions like the musculoskeletal interventions are. Common to all kind of the selected interventions is the fact of applying a physical stimulus with the hands to parts of the body (hands, foets or back).

- 19 Participants/population
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Regardless of age, sex, race or educational and economic status participants to be included are patients with a diagnosed type of dementia.
- 20 Intervention(s), exposure(s)
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
Only interventions will be included where a physical contact between caregiver and patient takes place, so interventions like therapeutic touch without a mechanical stimulus on the skin will be excluded. On which part of the body the intervention affects is irrelevant but the skin barrier might not be being broken, so needle techniques such as acupuncture will also be excluded. Furthermore, the strength of the pressure can reach from soft effleurage techniques during a massage or an osteopathic positional release technique to hard pressure until pain threshold as in acupressure. Accepted will be also combined interventions with a specific ethereal oil like lavender or a pharmaceutical application on the skin like a patch. Frequencies of the sessions and duration of one won't be restricted further.
- 21 Comparator(s)/control
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
Control interventions considered will be: 1. No treatment or routine care; 2. Active control without making a physical contact between caregiver and participant: quiet presence, spray, diffuser, patch application.
- 22 Types of study to be included
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
We will only include randomized controlled trials (RCTs). Cross-over studies will not be included.
- 23 Context
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)
Give the most important outcomes.
The change of relevant outcome parameters like agitation, aggression or cognitive deficits from baseline to follow-up will be regarded with standardized measurements, for example MMSE, CMAI and NPI-Q.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
If possible the change of other relevant outcome parameters like stress level, sleep or biological parameters will also be included.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 Data extraction (selection and coding)
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
Two reviewers (FM and CK) will independently assess recording to the PRISMA statement all titles and abstracts of the studies identified for inclusion because of the search strategy. Any discrepancy will be resolved by consultation with a third reviewer (SJ). Both reviewers will use a specially designed form to extract information on patients, interventions, outcomes and so on. Extraction will include first authors' name, year of publication; age; sex; sample size; treatment and follow-up periods; details of the treatment (such as number, frequency and duration of sessions); and details of control interventions (with or without ethereal oil). The reasons of excluded studies will be recorded. If

study information is unclear we will attempt to contact the first or corresponding authors via e-mail to obtain additional information.

- 27 Risk of bias (quality) assessment
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.
The risk of bias for each criterion will be verified by two independent reviewers (FM and CK) and will be categorized in low risk, high risk or unclear risk by using the risk of bias approach for Cochrane reviews. A third reviewer (SJ) will resolve disagreements if any appear. We will use the following six separate criteria recording to the Cochrane risk of bias (RoB) tool: 1. Adequate sequence generation 2. Allocation concealment 3. Blinding (performance bias and detection bias 4. Incomplete outcome data 5. Selective reporting 6. Other bias. We will also apply the JADAD score. The Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system will be used to make a statement on the quality of the evidence.
- 28 Strategy for data synthesis
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.
If it is possible we will expand to a meta-analysis. We will then carry out statistical analysis with the help of JMP Software from SAS. For continuous data we will determine mean difference (MD) or standardized means difference (SMD). Risk ratio (RR) or risk difference (RD) will be used for the analysis of dichotomous data. In the case of homogeneous data, the fixed-effects model will be used. In the case of heterogeneity, we will use the random-effects model.
- 29 Analysis of subgroups or subsets
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.
If there will be statistically significant differences between the compared intervention groups, we will perform subgroup analyses in different interventions or different outcome measurements for example.

Review general information

- 30 Type and method of review
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Intervention, Systematic review

Complementary therapies
- 31 Language
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.
English

Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
- 33 Other registration details
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
Give the citation for the published protocol, if there is one.
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

- I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
Do you intend to publish the review on completion?
Yes
- 36 Keywords
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)
Humans

Dementia

Musculoskeletal Interventions
- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Ongoing
- 39 Any additional information
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)
This field should be left empty until details of the completed review are available.
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
Give the URL where available.

6.3 Tabelle Ergebnisse der eingeschlossenen Studien (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

Autor/Jahr	Messinstrument (Endpunkt)	Ergebnisse
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	1) CMAI (Agitiertheit/Verhalten) 2) NPI (Agitiertheit/Verhalten) 3) Zarit Burden Inventory (Belastung des pflegenden Angehörigen)	<p>1) <i>CMAI</i>: Der durchschnittliche CMAI Score zu den Zeitpunkten Woche 2 und Woche 4 war signifikant geringer als vor Interventionsbeginn ($p < 0,05$). Des Weiteren war zum Zeitpunkt Woche 4 der mittlere CMAI Score signifikant geringer in der Interventions- als Kontrollgruppe ($p < 0,05$); 36%-ige Verringerung in der Interventionsgruppe versus 2%-Abfall in der Kontrollgruppe.</p> <p>2) <i>NPI</i>: Der mittlere NPI Score war in der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten Woche 2 und Woche 4 signifikant niedriger als der mittlere Score vor Interventionsbeginn ($p < 0,05$). Darüber hinaus war der mittlere NPI Score in Woche 2 und Woche 4 in der Interventionsgruppe signifikant niedriger verglichen mit der Kontrollgruppe ($p < 0,05$); 83.3%-ige Reduzierung in der Interventionsgruppe versus 13.6%-Zunahme in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Woche 4 ($p < 0,05$). Beide Signifikanzen konnten auch für den NPI Score für das Stresslevel der pflegenden Personen gezeigt werden ($p < 0,05$).</p> <p>3) <i>Zarit Burden Inventory</i>: Der mittlere ZBI Score war in Woche 4 signifikant geringer in der Interventions- als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).</p>
Kwan et al. (2017)	1) CMAI (Agitiertheit/Verhalten) 2) Cortisolwert im Speichel (Stress)	<p>1) <i>CMAI</i>: Ein Abnahmetrend von Agitiertheit konnte in der Akupressurgruppe über die gesamte Zeit beobachtet werden, der nahezu ein Signifikanzlevel erreicht hat. Signifikante Verringerung von Agitiertheit in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T2 verglichen mit der Eingangsmessung ($p = 0,052$).</p> <p>2) <i>Cortisolwert im Speichel</i>: Signifikante Wirkungseffekte zwischen Gruppen und Messpunkten konnten beobachtet werden ($p = 0,022$).</p>
Yang et al. (2016b)	1) CMAI (Agitiertheit/Verhalten) 2) CSDD (Depression)	<p>1) <i>CMAI</i>: Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in Bezug auf den Gesamtscore. Die Auftretenswahrscheinlichkeit des agitierten Verhaltens nahm von der 1 zur 5 Woche in der Interventionsgruppe ab, aber nicht mehr in der neunten Woche. Signifikante Unterschiede in 4 Kategorien des CMAI: Abnahme von Grabschen Fremder oder unangebrachten Dingen ($p = 0,01$) und Essen/Trinken von ungeeigneten Substanzen ($p = 0,048$), hingegen Zunahme von bizarren Geräusche Machen ($p = 0,031$) und Negativismus ($p = 0,031$).</p> <p>2) <i>CSDD</i>: Depressive Symptome reduzierten sich in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant, dabei zeigten sich Verbesserungen in 4 von 5 CSDD-Kategorien: Stimmungsbezogene Zeichen ($p = 0,001$), Verhaltensstörungen ($p < 0,001$), physische Zeichen ($p < 0,001$) und zyklische Funktionen ($p = 0,002$). Keine signifikante Änderung zeigte sich bei ideellem Stören ($p = 0,375$).</p>
Yang et al. (2016a)	1) CMAI (Agitiertheit/Verhalten) 2) CSDD (Depression)	<p>1 und 2) <i>CMAI und CSDD</i>: Signifikante Reduzierung von Agitiertheit und Linderung von Depressionssymptomen in der Aromamassage-Interventionsgruppe. Signifikante Unterschiede von Ausgangs- und Endmessungen zwischen den drei Gruppen. Aromamassage ist effektiver als Erinnerungstherapie und kognitives Training zur Reduzierung von Agitiertheit und zur Linderung von Depressionssymptomen.</p>
Yang et al. (2015)	1) CMAI (Agitiertheit/Verhalten) 2) Sympathikusaktivität	<p>1) <i>CMAI</i>: Signifikante Reduzierung in der Aroma-Akupressur-Interventionsgruppe und der Aromatherapie-Interventionsgruppe direkt nach und drei Wochen nach dem Interventionsende verglichen mit der Kontrollgruppe.</p>

	3) Parasympathikusaktivität	2) <i>Sympathikusaktivität:</i> Signifikante Aktivitätsverringern in der vierten Woche der Aroma-Akupressur-Interventionsgruppe und in der zweiten Woche der Aromatherapie-Interventionsgruppe. 3) <i>Parasympathikusaktivität:</i> Signifikante Aktivitätssteigerung von der zweiten zur vierten Gruppe in der Aroma-Akupressur-Interventionsgruppe und in der vierten Woche der Aromatherapie-Interventionsgruppe.
Rodriguez-Mansilla et al. (2015)	1) DOLOPLUS2 Skala (Schmerz) 2) CSDD (Depression) 3) Campbell Skala (Angst)	1-3) <i>DOLOPLUS, CSDD und Campbell Skala:</i> Signifikante Ergebnisse zu jedem Zeitpunkt für alle Messgrößen, und die Kontrollgruppe zeigt in allen Fällen eine Verschlechterung in Bezug zum Durchschnitt der Interventionsgruppen. Es zeigt sich, dass die durchschnittliche Verbesserung der Ohrakupressur-Interventionsgruppe größer ist als die der Massage-Interventionsgruppe für Schmerz und Depression bis ein Monat nach Therapieende. Die größte Verbesserung von Schmerz wird im dritten Monat durch Ohrakupressur erreicht; das gleiche gilt für Angst. Schwere Demenz (gemessen anhand MMSE) führt zu schlechteren Ergebnissen in allen Scores und zu jedem Zeitpunkt der Messung. Geringfügige Korrelation zwischen MMSE und Intervention. Ausnahme: schwere MMSE und Massage führt zu größerem Erfolg im ersten Monat als moderate MMSE und Massage.
Mariko et al. (2015)	1) NPI (Agitiertheit/Verhalten) 2) MMSE (Kognitive Defizite) 3) BI (ATL)	1) <i>NPI:</i> Signifikante Änderung in der Interventionsgruppe zwischen Ausgangsmessung und Endmessung (25±14 vs 16±13; $p < 0.05$); nicht signifikant in der Kontrollgruppe (26 ± 11 vs 23 ± 13) 2 und 3) <i>MMSE und Barthel Index:</i> Keine signifikanten Änderungen zwischen den Ausgangsmessungen und Endmessungen in beiden Gruppen; Interventionsgruppe (MMSE 8 ± 6 vs 7 ± 6; Barthel Index 39±21 vs 36±20) und Kontrollgruppe (MMSE 7±5 vs 6±4; Barthel Index 40±24 vs 37±21).
Moyle et al. (2014a)	1) CMAI (Agitiertheit) 2) Observed Emotion Rating Scale (Stimmung)	1) <i>CMAI:</i> Anstieg des CMAI Scores zwischen Ausgangs- und Endmessung in beiden Gruppen, aber stärker in der Kontrollgruppe; vor allem durch den Unterpunkt verbale Aggression ($p = 0.03$). In den anderen Untergruppen keine signifikanten Unterschiede. 2) <i>Observed Emotion Rating Scale:</i> Keine signifikanten Unterschiede in allen OERS Items. Lediglich ein Trend mit Reduzierung der Wachsamkeit in der Interventionsgruppe und Steigerung der Wachsamkeit in der Kontrollgruppe erkennbar ($p = 0.05$).
Satoh et al. (2013)	1) MMSE (Kognitives Defizit) 2) BI (ADL) 3) Computertomographisches Bild des Gehirns 4) NPI (Agitiertheit/Verhalten)	1) <i>MMSE:</i> Keine signifikanten Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endmessungen in beiden Gruppen. 2) <i>Barthel Index:</i> Gleiche Werte in Ausgangs- und Endmessungen in beiden Gruppen. 4) <i>NPI:</i> Nur in der Pflaster-Massage-Gruppe signifikanter Unterschied zwischen Ausgangs- und Endmessung ($p < 0,05$).
Fu et al. (2013)	1) MMSE (Kognitives Defizit) 2) CMAI (Agitiertheit/Verhalten)	1) <i>CMAI:</i> Keine signifikanten Unterschiede in allen Teilnehmerscores in jeder Messperiode ($p < 0,05$). 2) <i>MMSE:</i> N/A
Kudoh et al. (2009)	1) NPI (Agitiertheit/Verhalten) 2) MMSE (Kognitives Defizit) 3) BI (ATL)	1) <i>NPI:</i> Signifikante Verbesserung zwischen Ausgangs- und Endmessung in der Interventionsgruppe ($p < 0,01$), hingegen keine Veränderung in der Kontrollgruppe. 2) <i>MMSE:</i> Keine Veränderungen in den Ausgangs- und Endmessungen in beiden Gruppen.

		3) <i>Barthel Index:</i> Keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.
Legende: ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; BI: Barthel Index; BPSD: Verhaltens- und psychologische Beschwerden bei Demenz; CMAI: Cohen Mansfield Agitation Inventory; CSDD: Cornell-Scale of Depression in Dementia; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Anzahl; N/A: nicht verfügbar; NPI: Neuropsychiatric Inventory;		

6.4 Tabelle Risk of Bias Assessment (modifiziert aus Margenfeld et al., 2019)

	Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	Kwan et al. (2017)	Yang et al. (2016a)	Yang et al. (2016b)	Yang et al. (2015)	Rodríguez-Mansilla et al. (2015)	Mariko et al. (2015)	Moyle et al. (2014)	Sato et al. (2013)	Fu et al. (2013)	Kudoh et al. (2009)
Random sequence generation											
Support for judgment	“stratified according to dementia”	“... permuted block randomization to 3 parallel groups in a 1:1:1 ratio [...] after baseline data collection.”	“... a randomized block technique performed ...”	“... based on a randomization block technique ...”	Insufficient information to permit judgment	„A computer random number generator was used ...“	Insufficient information to permit judgment	“... block randomisation at 6 subjects per block was used in an attempt to maximise equality ...”	Insufficient information to permit judgment	“... random number table ...”	“... random table.”
Authors' Judgment	high	low	low	low	unclear	low	unclear	low	unclear	low	low
Allocation concealment											
Support for judgment	“... first 14 [...] were included in the intervention group the next 14 [...] were included in the control group	“An independent research assistant, who did not participate in any other parts of the research and was blinded to participants' demographics and clinical characteristics, allocated participants to groups according to the randomization list and subject codes provided by the data collectors.”	Insufficient information to permit judgement	Insufficient information to permit judgment	„The research assistant was blinded to the assignment procedure and allocation results.“	„This randomization list was held by an independent researcher who was unrelated to any aspect of the trial.“	Insufficient information to permit judgment	“Participants were randomised by a computer program (thus allocation concealment) to receive ...”	Insufficient information to permit judgment	“... and a person not involved in the study randomised participants into three groups in each residential care facility.“	Insufficient information to permit judgment
Authors' Judgment	high	low	unclear	unclear	low	low	unclear	low	unclear	low	unclear
Blinding of participants and personnel											

Support for judgment	<i>"... primary caregivers were called and asked for a convenient time in the afternoon of the treatment day."</i>	<i>"Participants, RCH staff members, and data collectors who were not involved in providing any care services in the participating RCHs were blinded to the group labels."</i>	Insufficient information to permit judgement	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment	<i>„The participants and the assessor were blinded in the study.“</i>	Insufficient information to permit judgment	Own section of randomization	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment
Authors' Judgment	high	low	unclear	unclear	unclear	low	unclear	low	unclear	unclear	unclear
Blinding of outcome assessment											
Support for judgment	Insufficient information to permit judgment	<i>"Participants, RCH staff members, and data collectors who were not involved in providing any care services in the participating RCHs were blinded to the group labels."</i>	<i>"Data collectors (i.e., caregivers) were blind to participant allocation."</i>	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment	<i>„The participants and the assessor were blinded in the study.“</i>	<i>„A trained nurse blinded to treatment status assessed...“</i>	Own section of randomization	<i>"A trained nurse blinded to treatment status assessed ..."</i>	Insufficient information to permit judgment	<i>"... trained nurse, who did not know the intervention of the study."</i>
Authors' Judgment	unclear	low	low	unclear	unclear	low	low	low	low	unclear	low
Incomplete outcome data											
Support for judgment	Insufficient information to permit judgement	<i>"Data analysis [...] based on a modified intention-to-treat (mITT) principle, which means that all subjects were included after randomization except for those who withdrew from the study"</i>	Insufficient information to permit judgment.	<i>„Those who completed at least 70% of the treatment dose were involved in data analysis, based on the suggestion of Wu et al.“</i>	<i>„Based on intention-to-treat analyses, which included subjects with missing data points, we used the missing-at-random"</i>	Insufficient information to permit judgment.	No dropouts	<i>"An intention to treat analysis was conducted from participants who had baseline measurement and had received at least one treatment."</i>	No dropouts	<i>"All primary analyses were conducted according to the intention to treat (ITT) approach ..."</i>	No dropouts

		<i>before undergoing the first session of the intervention.</i>			<i>assumption to conduct the GEE analysis.</i>						
Authors' Judgment	unclear	low	unclear	high	low	unclear	low	low	low	low	low
Selective reporting											
Support for judgment	Insufficient information to permit judgement	<i>"... study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board [...] (reference No.: HSEARS-20120920001-02)."</i>	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment	<i>"This study was approved by a full board review of the Taipei City Hospital Institutional Review Board (IRB) (No. TCHIRB-1000912)."</i>	Protocol No. 51/2010 in Commission of the University of Extremadura in Spain	Insufficient information to permit judgment	Protocol (ACTRN 1261200 0658819)	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment	Insufficient information to permit judgment
Authors' Judgment	unclear	low	unclear	unclear	low	low	unclear	low	unclear	unclear	unclear
Other bias											
Support for judgment	High dropout rate	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.
Authors' Judgment	high risk	low	low	low	low	low	low	low	low	low	low

6.5 Tabelle Land und Setting der eingeschlossenen Studien

Autor/Jahr	Objektiv	Land	Setting
Turten Kaymaz and Ozdemir (2017)	Aromatherapie als Massage appliziert bei agitierten bei Menschen mit Demenz	Türkei	2 Krankenhäuser
Kwan et al. (2017)	Die Auswirkungen von Akupressur auf Agitiertheit und auf den Cortisolwert im Speichel bei Menschen mit Demenz	China	Wohnheime
Yang et al. (2016a)	Einfluss von Aromatherapiemassage auf Agitiertheit und Depression bei Menschen mit Demenz	Taiwan	5 Langzeitpflegeheime
Yang et al. (2016b)	Einfluss von Aromamassage, kognitivem Training oder Erinnerungstherapie auf Agitiertheit und auf Depression bei Menschen mit Demenz	Taiwan	10 Langzeitpflegeheime
Yang et al. (2015)	Aromaakupressur und Aromatherapy bei Demenz assoziierter Agitiertheit	Taiwan	3 Altenheime und 3 Langzeitpflegeheime
Rodríguez-Mansilla et al. (2015)	Ohrakupressur, Massage bei Demenzsymptomen	Spanien	Wohnheime
Mariko et al. (2015)	Berührung des Akupunktur Punktes Shinchu bei an Alzheimer erkrankten Menschen	Japan	Krankenhaus
Moyle et al. (2014)	Einfluss von Fußmassage im Vergleich zu stiller Präsenz auf Agitiertheit und Stimmung bei Menschen mit Demenz	Australien	5 Langzeitpflegeheime
Satoh et al. (2013)	Rivastigminepflaster und Massage bei Menschen mit Alzheimer Erkrankung	Japan	Krankenhaus
Fu et al. (2013)	Aromatherapie und Handmassage zur Reduktion des störenden Verhaltens bei Menschen mit Demenz	Australien	3 Langzeitpflegeheime
Kudoh et al. (2009)	Effekte von Fußpflege mit Grünteepaste auf das Verhalten und die Psyche bei Menschen mit Demenz	Japan	Krankenhaus

7. Literaturverzeichnis

- ANAND, A., PATIENCE, A. A., SHARMA, N. & KHURANA, N. 2017. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*, 815, 364-375.
- ANTONOVSKY, A. 1979. *Health, stress, and coping.*, San Francisco, Jossey-Bass.
- ATTEMS, J. & JELLINGER, K. A. 2006. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neuropathology*, 25, 265-271.
- BORSON, S., SCANLAN, J., BRUSH, M., VITALIANO, P. & DOKMAK, A. 2000. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 1021-1027.
- BOUTRON, I., TUBACH, F., GIRAUDEAU, B. & RAVAUD, P. 2004. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57, 543-550.
- BRAYNE, C., RICHARDSON, K., MATTHEWS, F. E., FLEMING, J., HUNTER, S., XUEREB, J. H., PAYKEL, E., MUKAETOVA-LADINSKA, E. B., HUPPERT, F. A., O'SULLIVAN, A. & DENING, T. 2009. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18, 645-658.
- CHENG, S. T. 2017. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Current Psychiatry Reports*, 19, 64.
- COHEN-MANSFIELD, J. & BILLIG, N. 1986. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34, 711-721.
- COOPER, H. M. 1998. *Synthesizing Research: A Guide for Literature Reviews*, SAGE.
- CREAVIN, S. T., WISNIEWSKI, S., NOEL-STORR, A. H., TREVELYAN, C. M., HAMPTON, T., RAYMENT, D., THOM, V. M., NASH, K. J., ELHAMOUI, H., MILLIGAN, R., PATEL, A. S., TSIVOS, D. V., WING, T., PHILLIPS, E., KELLMAN, S. M., SHACKLETON, H. L., SINGLETON, G. F., NEALE, B. E., WATTON, M. E. & CULLUM, S. 2016. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- CULLEN, B., O'NEILL, B., EVANS, J. J., COEN, R. F. & LAWLOR, B. A. 2007. A review of screening tests for cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 790-799.
- CUMMINGS, J., AISEN, P. S., DUBOIS, B., FROLICH, L., JACK, C. R., JR., JONES, R. W., MORRIS, J. C., RASKIN, J., DOWSETT, S. A. & SCHELTENS, P. 2016. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 39.
- CUMMINGS, J. L., MEGA, M., GRAY, K., ROSENBERG-THOMPSON, S., CARUSI, D. A. & GORNBEIN, J. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- DEUTSCHLAND, K. O. *Konsensgruppe Osteopathie Deutschland* [Online]. Available: <http://www.konsensgruppe-osteopathie.de> [Accessed 21. November 2017].
- DILLING, H. 2008. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien*, Bern, Huber.
- DOTY, R. L., PERL, D. P., STEELE, J. C., CHEN, K. M., PIERCE, J. D., JR., REYES, P. & KURLAND, L. T. 1991. Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics*, 46 Suppl 1, 47-51.

- DUFFY, L., GAJREE, S., LANGHORNE, P., STOTT, D. J. & QUINN, T. J. 2013. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44, 462-468.
- DYER, S. M., HARRISON, S. L., LAVER, K., WHITEHEAD, C. & CROTTY, M. 2017. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, 1-15.
- FELLOWES, D., BARNES, K. & WILKINSON, S. 2004. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- FU, C. Y., MOYLE, W. & COOKE, M. 2013. A randomised controlled trial of the use of aromatherapy and hand massage to reduce disruptive behaviour in people with dementia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 1-9.
- GEHRKE, M. 2016. *Optimierungsstrategien bei Demenz* [Online]. Available: <http://archiv.carstens-stiftung.de/artikel/optimierungsstrategien-bei-demenz.html> [Accessed 17. November 2018].
- GHEZZI, L., SCARPINI, E. & GALIMBERTI, D. 2013. Disease-modifying drugs in Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 1471-1479.
- GILBODY, S. M., SONG, F., EASTWOOD, A. J. & SUTTON, A. 2000. The causes, consequences and detection of publication bias in psychiatry. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 241-249.
- HAMILL, L. & SULLIVAN, B. 2005. Stimulating the senses. *Journal of Dementia Care*, 13, 36-39.
- HARRIS, M., RICHARDS, K. C. & GRANDO, V. T. 2012. The effects of slow-stroke back massage on minutes of nighttime sleep in persons with dementia and sleep disturbances in the nursing home: a pilot study. *Journal of Holistic Nursing*, 30, 255-263.
- HARVEY, R. J., SKELTON-ROBINSON, M. & ROSSOR, M. N. 2003. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 1206-1209.
- HENTSCHEL, H.-D. 2012. Woher stamm das Wort "Massage"? *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen* 21, 338-348.
- HICKS-MOORE, S. L. A. R., BRYN A. 2008. Favourite music and hand massage - Two interventions to decrease agitation in residents with dementia. *Dementia*, 7, 95-108.
- HIGGINS, J. P. T. G. S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: online version (5.1.0, March 2011)*, The Cochrane Collaboration.
- HOZO, S. P., DJULBEGOVIC, B. & HOZO, I. 2005. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Medical Research Methodology*, 5, 1-10.
- IKEJIMA, C., YASUNO, F., MIZUKAMI, K., SASAKI, M., TANIMUKAI, S. & ASADA, T. 2009. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke*, 40, 2709-14.
- JADAD, A. R., MOORE, R. A., CARROLL, D., JENKINSON, C., REYNOLDS, D. J., GAVAGHAN, D. J. & MCQUAY, H. J. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- JESSO, S., MORLOG, D., ROSS, S., PELL, M. D., PASTERNAK, S. H., MITCHELL, D. G., KERTESZ, A. & FINGER, E. C. 2011. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2493-2501.

- JIMBO, D., KIMURA, Y., TANIGUCHI, M., INOUE, M. & URAKAMI, K. 2009. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 9, 173-179.
- JOY, E., GRIFFITHS, D., QUIRK, L., BROWNRIGG, A., CROOT, K. 2002. Effects of essential oils and touch on resistance to nursing care procedures and other dementia-related behaviours in a residential care facility. *Aromatherapy*, 12, 22-29.
- KALBE, E., KESSLER, J., CALABRESE, P., SMITH, R., PASSMORE, A. P., BRAND, M. & BULLOCK, R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 136-143.
- KAPOOR, Y. & ORR, R. 2015. Effect of therapeutic massage on pain in patients with dementia. *Dementia*.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2016. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Pulheim, Thomas Karow.
- KIRCHBERG, F. 1926. *Handbuch der Massage und Heilgymnastik*, Thieme.
- KUDOH, H., HATAKEYAMA, A., YAMAMOTO, T., SATOH, J., KAMEYA, Y., SHIRAI, S., FUJII, M. & SASAKI, H. 2009. Foot care using green tea paste for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. *Geriatrics & Gerontology International*, 9, 399-401.
- KUDOH, H., SATOH, K., BOHRA, S., YAMAMOTO, T., FUJII, M. & SASAKI, H. 2010. Holding but not restriction. *Geriatrics & Gerontology International*, 10, 264-266.
- KWAN, R. Y. C., LEUNG, M. C. P. & LAI, C. K. Y. 2017. A Randomized Controlled Trial Examining the Effect of Acupressure on Agitation and Salivary Cortisol in Nursing Home Residents with Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 44, 92-104.
- LEE, E. J. & FRAZIER, S. K. 2011a. The efficacy of acupressure for symptom management: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42, 589-603.
- LIM, H. K., HONG, S. C., WON, W. Y., HAHN, C. & LEE, C. U. 2012. Reliability and validity of the korean version of the cornell scale for depression in dementia. *Psychiatry Investigation*, 9, 332-338.
- LIN, J. N. & WANG, J. J. 2008. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Cornell Scale for Depression in Dementia. *Journal of Nursing Research*, 16, 202-210.
- LIN, L. C., YANG, M. H., KAO, C. C., WU, S. C., TANG, S. H. & LIN, J. G. 2009. Using acupressure and Montessori-based activities to decrease agitation for residents with dementia: a cross-over trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57, 1022-1029.
- LIVINGSTON, G., KELLY, L., LEWIS-HOLMES, E., BAIIO, G., MORRIS, S., PATEL, N., OMAR, R. Z., KATONA, C. & COOPER, C. 2014. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technology Assessment*, 18, 1-226.
- LUZNY, J., HOLMEROVA, I., WIJA, P. & ONDREJKA, I. 2014. Dementia Still Diagnosed Too Late — Data from the Czech Republic. *Iran Journal of Public Health*, 43, 1436-1443.
- LUZZI, S., SNOWDEN, J. S., NEARY, D., COCCIA, M., PROVINCIALI, L. & LAMBON RALPH, M. A. 2007. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, 45, 1823-1831.
- MACIOCIA, G. 2005. London, Churchill Livingstone.
- MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State medical journal*, 14, 61-65.

- MARGENFELD, F., KLOCKE, C. & JOOS, S. 2019. Manual massage for persons living with dementia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*.
- MARIKO, A., MATSUDA, H., TAKAHASHI, M., FUJII, M. & SASAKI, H. 2015. Touch on the acupoint of shinchuu of Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & Gerontology International*, 15, 385-386.
- MCLAUGHLIN, N. C. & WESTERVELT, H. J. 2008. Odor identification deficits in frontotemporal dementia: a preliminary study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 119-123.
- MELZACK, R. & WALL, P. D. 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- MESHOLAM, R. I., MOBERG, P. J., MAHR, R. N. & DOTY, R. L. 1998. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55, 84-90.
- MITRE, M., MARLIN, B. J., SCHIAVO, J. K., MORINA, E., NORDEN, S. E., HACKETT, T. A., AOKI, C. J., CHAO, M. V. & FROEMKE, R. C. 2016. A Distributed Network for Social Cognition Enriched for Oxytocin Receptors. *Journal of Neuroscience*, 36, 2517-2535.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G. & GROUP, P. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339, 1-9.
- MOORE, E. R., ANDERSON, G. C., BERGMAN, N. & DOWSWELL, T. 2012. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-4.
- MOYLE, W., COOKE, M. L., BEATTIE, E., SHUM, D. H., O'DWYER, S. T. & BARRETT, S. 2014a. Foot massage versus quiet presence on agitation and mood in people with dementia: a randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 51, 856-864.
- MOYLE, W., COOKE, M. L., BEATTIE, E., SHUM, D. H., O'DWYER, S. T., BARRETT, S. & SUNG, B. 2014b. Foot massage and physiological stress in people with dementia: a randomized controlled trial. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 20, 305-311.
- MOYLE, W., JOHNSTON, A. N. & O'DWYER, S. T. 2011. Exploring the effect of foot massage on agitated behaviours in older people with dementia: a pilot study. *Australasian Journal on Ageing*, 30, 159-161.
- NODA, K., SASAKI, K., FUJIMI, K., WAKISAKA, Y., TANIZAKI, Y., WAKUGAWA, Y., KIYOHARA, Y., IIDA, M., AIZAWA, H. & IWAKI, T. 2006. Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): the Hisayama Study. *Neuropathology*, 26, 508-18.
- O'CONNOR, D. W., EPPINGSTALL, B., TAFFE, J. & VAN DER PLOEG, E. S. 2013. A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (*Lavandula angustifolia*) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 1-7.
- O'MATHUNA, D. P. 2005. Massage-like therapeutic touch relieves behavioural symptoms of dementia better than no intervention, but no better than placebo therapeutic touch. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 10, 220-221.
- O'MATHUNA, D. P. 2009. Massage-like therapeutic touch produces no significant differences in relieving behavioural symptoms of dementia or Cortisol compared with placebo therapeutic touch. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 14, 318-319.

- ORGANIZATION, W. H. 2006. *Neurological Disorders: Public Health Challenges.*, Geneva, World Health Organization.
- PATIRA, R., ZHAO, H. & AZIZI, A. 2018. A retrospective analysis of care in patients with dementia hospitalized at a tertiary medical center. *Aging & Mental Health*, 22, 773-777.
- PORTUGAL MDA, G., COUTINHO, E. S., ALMEIDA, C., BARCA, M. L., KNAPSKOG, A. B., ENGEDAL, K. & LAKS, J. 2012. Validation of Montgomery-Asberg Rating Scale and Cornell Scale for Depression in Dementia in Brazilian elderly patients. *International Psychogeriatrics*, 24, 1291-1298.
- PRINCE, M., COMAS-HERRERA, A., KNAPP, M., GUERCHET, M. & KARAGIANNIDOU, M. 2016. World Alzheimer Report 2016 - Improving healthcare for people living with dementia. London: Alzheimer's Disease International.
- REMYINGTON, R. 2002. Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nursing Research*, 51, 317-323.
- REZA, H., KIAN, N., POURSMAIL, Z., MASOOD, K., SADAT SEYED BAGHER, M. & CHERAGHI, M. A. 2010. The effect of acupressure on quality of sleep in Iranian elderly nursing home residents. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 16, 81-85.
- RIOS, S., PERLMAN, C. M., COSTA, A., HECKMAN, G., HIRDES, J. P. & MITCHELL, L. 2017. Antipsychotics and dementia in Canada: a retrospective cross-sectional study of four health sectors. *BMC Geriatrics*, 17, 1-8.
- RODRIGUEZ-MANSILLA, J., GONZALEZ LOPEZ-ARZA, M. V., VARELA-DONOSO, E., MONTANERO-FERNANDEZ, J., GONZALEZ SANCHEZ, B. & GARRIDO-ARDILA, E. M. 2015. The effects of ear acupressure, massage therapy and no therapy on symptoms of dementia: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 29, 683-693.
- RODRIGUEZ-MANSILLA, J., GONZALEZ-LOPEZ-ARZA, M. V., VARELA-DONOSO, E., MONTANERO-FERNANDEZ, J., JIMENEZ-PALOMARES, M. & GARRIDO-ARDILA, E. M. 2013. Ear therapy and massage therapy in the elderly with dementia: a pilot study. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 33, 461-467.
- SAINSBURY, A., SEEBASS, G., BANSAL, A. & YOUNG, J. B. 2005. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age and Ageing*, 34, 228-232.
- SANDER, R. 2007. Acupressure reduces agitated behaviour in people with dementia. *Nursing Older People*, 19, 1.
- SARAVAY, S. M. & LAVIN, M. 1994. Psychiatric comorbidity and length of stay in the general hospital. A critical review of outcome studies. *Psychosomatics*, 35, 233-52.
- SATOH, S., KAJIWARA, M., KIYOKAWA, E., TOUKAIRIN, Y., FUJII, M. & SASAKI, H. 2013. Rivastigmine patch and massage for Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & Gerontology International*, 13, 515-516.
- SCHMIDT, R., SCHMELZ, M., TOREBJORK, H. E. & HANDWERKER, H. O. 2000. Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neuroscience*, 98, 793-800.
- SMALLWOOD, J., BROWN, R., COULTER, F., IRVINE, E. & COPLAND, C. 2001. Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 1010-1013.
- SNYDER, M., EGAN, E. C. & BURNS, K. R. 1995. Interventions for decreasing agitation behaviors in persons with dementia. *Journal of Gerontological Nursing*, 21, 34-40.
- SONG, H. J., SEO, H. J., LEE, H., SON, H., CHOI, S. M. & LEE, S. 2015. Effect of self-acupressure for symptom management: a systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, 23, 68-78.

- STERNE, J. A., SUTTON, A. J., IOANNIDIS, J. P., TERRIN, N., JONES, D. R., LAU, J., CARPENTER, J., RUCKER, G., HARBORD, R. M., SCHMID, C. H., TETZLAFF, J., DEEKS, J. J., PETERS, J., MACASKILL, P., SCHWARZER, G., DUVAL, S., ALTMAN, D. G., MOHER, D. & HIGGINS, J. P. 2011. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, 1-8.
- STEVENS, T., LIVINGSTON, G., KITCHEN, G., MANELA, M., WALKER, Z. & KATONA, C. 2002. Islington study of dementia subtypes in the community. *British Journal of Psychiatry*, 180, 270-276.
- STOOP, R. 2014. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin in the central nervous system as a basis for their rapid behavioral effects. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 187-193.
- SUZUKI, M., TATSUMI, A., OTSUKA, T., KIKUCHI, K., MIZUTA, A., MAKINO, K., KIMOTO, A., FUJIWARA, K., ABE, T., NAKAGOMI, T., HAYASHI, T. & SARUHARA, T. 2010. Physical and psychological effects of 6-week tactile massage on elderly patients with severe dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 25, 680-686.
- TAMPI, R. R., MAKSIMOWSKI, M., AHMED, M. & TAMPI, D. J. 2017. Oxytocin for frontotemporal dementia: a systematic review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7, 48-53.
- TREPEL, M. 2015. *Neuroanatomie*, München, Urban & Fischer / Elsevier.
- TURTEN KAYMAZ, T. & OZDEMIR, L. 2017. Effects of aromatherapy on agitation and related caregiver burden in patients with moderate to severe dementia: A pilot study. *Geriatric Nursing*, 38, 231-237.
- VAN DIJK, P. T., DIPPEL, D. W., VAN DER MEULEN, J. H. & HABBEMA, J. D. 1996. Comorbidity and its effect on mortality in nursing home patients with dementia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 180-187.
- VIGGO HANSEN, N., JORGENSEN, T. & ORTENBLAD, L. 2006. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-18.
- WALKER, S. C., TROTTER, P. D., SWANEY, W. T., MARSHALL, A. & MCGLONE, F. P. 2017. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides*, 64, 27-38.
- WAN, X., WANG, W., LIU, J. & TONG, T. 2014. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 1-13.
- WHITE, L., PETROVITCH, H., HARDMAN, J., NELSON, J., DAVIS, D. G., ROSS, G. W., MASAKI, K., LAUNER, L. & MARKESBERY, W. R. 2002. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann N Y Acad Sci*, 977, 9-23.
- WOODS, D. L., CRAVEN, R. F. & WHITNEY, J. 2005. The effect of therapeutic touch on behavioral symptoms of persons with dementia. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 11, 66-74.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1993. *Standard Acupuncture Nomenclature - A Brief Explanation of 361 Classical Acupuncture Point Names and their Multilingual Comparative List*, Manila.
- WU, J., WANG, Y. & WANG, Z. 2017. The effectiveness of massage and touch on behavioural and psychological symptoms of dementia: A quantitative systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 73, 2283-2295.
- YANG, H. P., WANG, L., HAN, L. & WANG, S. C. 2013. Nonsocial functions of hypothalamic oxytocin. *ISRN Neuroscience*, 2013, 1-13.

- YANG, M. H., LIN, L. C., WU, S. C., CHIU, J. H., WANG, P. N. & LIN, J. G. 2015. Comparison of the efficacy of aroma-acupressure and aromatherapy for the treatment of dementia-associated agitation. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 15, 1-8.
- YANG, M. H., WU, S. C., LIN, J. G. & LIN, L. C. 2007. The efficacy of acupressure for decreasing agitated behaviour in dementia: a pilot study. *Journal of Clinical Nursing*, 16, 308-315.
- YANG, Y. P., LEE, F. P., CHAO, H. C., HSU, F. Y. & WANG, J. J. 2016a. Comparing the Effects of Cognitive Stimulation, Reminiscence, and Aroma-Massage on Agitation and Depressive Mood in People With Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17, 719-724.
- YANG, Y. P., WANG, C. J. & WANG, J. J. 2016b. Effect of Aromatherapy Massage on Agitation and Depressive Mood in Individuals With Dementia. *Journal of Gerontological Nursing*, 42, 38-46.
- YOSHIDA, M., TAKAYANAGI, Y., INOUE, K., KIMURA, T., YOUNG, L. J., ONAKA, T. & NISHIMORI, K. 2009. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *Journal of Neuroscience*, 29, 2259-2271.
- YOSHIYAMA, K., ARITA, H. & SUZUKI, J. 2015. The effect of aroma hand massage therapy for people with dementia. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21, 759-765.
- ZUIDEMA, S. U., BUURSEMA, A. L., GERRITSEN, M. G., OOSTERWAL, K. C., SMITS, M. M., KOOPMANS, R. T. & DE JONGHE, J. F. 2011. Assessing neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: reliability and Reliable Change Index of the Neuropsychiatric Inventory and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 127-134.
- ZUIDEMA, S. U., DE JONGHE, J. F., VERHEY, F. R. & KOOPMANS, R. T. 2007a. Agitation in Dutch institutionalized patients with dementia: factor analysis of the Dutch version of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 35-41.
- ZUIDEMA, S. U., DE JONGHE, J. F., VERHEY, F. R. & KOOPMANS, R. T. 2007b. Neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: factor structure invariance of the Dutch nursing home version of the neuropsychiatric inventory in different stages of dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 169-176.

Leitlinien

- CANADIAN CONSENSUS CONFERENCE. 2007. Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia. Retrieved from http://www.ccdtd.ca/pdfs/Final_Recommendations_CCCDTD_2007.pdf (accessed October 2017).
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NERVENHEILKUNDE (DGPPN), DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE (DGN). 2016. S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion – Januar 2016). Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf (accessed October 2017).
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. 2006. The NICESCIE guideline on supporting people with dementia and their carers. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg42/resources/dementia-supporting-people-with-dementia-and-their-carers-in-health-and-social-care-pdf-975443665093> (accessed October 2017).

October 2017).

Computer Software

THE COCHRANE COLLABORATION. 2014. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde von Herrn Felix Margenfeld am Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ohne unerlaubte Hilfe Dritter selbstständig verfasst. Die Betreuung erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. Stefanie Joos. Alle Textstellen, die vollständig oder sinngemäß aus publizierten oder nicht publizierten Schriften entnommen sind, sind als solche gekennzeichnet. Es wurden nur die genannten Quellen und Hilfsmittel verwendet. Die Literaturangaben sind vollständig. Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, gemäß der Richtlinien „Gutes wissenschaftliches Arbeiten“ der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, eingehalten.

Die Konzeption der Systematischen Übersichtsarbeit erfolgte sowohl vom Graduiertenkolleg „Optimierungsstrategien bei Demenz - OptiDem“ (Gehrke, 2016) als auch von Frau Carina Klocke, Frau Prof. Dr. med. Stefanie Joos und Herrn Felix Margenfeld.

Die systematische Literaturrecherche, Auswertung und Extraktion der Daten wurde von Herrn Felix Margenfeld durchgeführt. Die qualitative Beurteilung der eingeschlossenen Studien wurde den PRISMA Leitlinien folgend sowohl von Herrn Felix Margenfeld als auch von Frau Carina Klocke unabhängig voneinander ausgeführt. Die Ergebnisse der Auswertungen wurden von Herrn Felix Margenfeld sowohl in Textform (Kapitel 4.2) als auch tabellarisch (Tabelle Risk of Bias Assessment im Anhang) zusammengetragen. Für die Planung des korrekten statistischen Prozederes wurde eine statistische Beratung bei Frau Aline Naumann am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wahrgenommen. Außerdem wurde die im Rahmen des Cochrane Workshops „Systematische Übersichtsarbeiten - Einführung in die evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (Grundkurs EbM)“ in Freiburg (05.10.2017 bis 07.10.2017) kennen gelernte Statistikerin Dr. rer. nat. Gerta Rücker um korrektes statistisches Vorgehen gefragt. Alle statistischen Berechnungen und Graphiken wurden mit Hilfe von ReviewManager 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014) von Herrn Felix Margenfeld durchgeführt.

Interessenkonflikt: Der Autor garantiert, dass keine persönlichen oder finanziellen Absichten verfolgt wurden.

9. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden schon publiziert in:

MARGENFELD, F., KLOCKE, C. & JOOS, S. 2019. Manual massage for persons living with dementia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*. (Margenfeld et al., 2019)

10. Danksagung

Danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. S. Joos für die herausragende Betreuung, gute Zusammenarbeit und das mir entgegengebrachte Vertrauen während der gesamten Arbeit. Sie hat mir die Möglichkeit gegeben am durch Sie geleiteten Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung der Universität Tübingen wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen. Ferner danke ich allen TeilnehmerInnen des Graduiertenkollegs „OptiDem“, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. E. Gräbel, Herrn Prof. Dr. med. A. Frewer, Herrn Prof. Dr. med. M. Rapp und Herrn Dr. med. Kolominsky-Rabas, für die wertvollen Impulse und anregenden Diskussionen bei den Treffen.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie ein herzliches Dankeschön aussprechen, insbesondere meiner Ehefrau Eileen, meiner Tochter Aurelia, meinem Sohn Maximilian, meinen Eltern Roswitha und Ulrich, meiner Schwiegermutter Ines und meinen Brüdern Florian und Sebastian. Durch fachliche, finanzielle und moralische Unterstützung, durch etwaige Stunden der Kinderbetreuung, durch Korrekturarbeit und durch die unaufhörliche Präsenz leisteten sie einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit und ermöglichen mir weiterhin meinem Ziel Arzt zu werden näher zu kommen.