

Craniosacraler Therapie bei chronischen Nackenschmerzen: Eine randomisiert sham-kontrollierte mixed-methods Studie

Heidemarie Haller

Lehrstuhl für Naturheilkunde und Integrative Medizin | Medizinische Fakultät | Universität Duisburg-Essen
Am Deimelsberg 34a, 45276 Essen | 0201-17425044 | h.haller@kliniken-essen-mitte.de

Essen, den 23.10.2015

Einleitung

Nackenschmerzen stellen mit einer mittleren Lebenszeitprävalenz von 50% eine klinisch bedeutsame Symptomatik dar¹ und sind oft mit Einschränkungen im sozialen wie beruflichen Bereich verbunden.²⁻⁴ Zur Therapie chronischer Verläufe liegt entsprechend aktueller Leitlinienempfehlungen lediglich für Bewegungstherapien, Akupunktur und einzelne manuelle Verfahren Level-A-Evidenz vor.⁵⁻⁷ In einer Umfrage unter Physiotherapeuten zur komplementären Therapie chronischer Schmerzzustände zählte ebenfalls Craniosacrale Therapie (CST) zu den angewandten Verfahren.⁸

CST ist eine nichtinvasive manuelle Behandlungsmethode, die durch den Einsatz sanfter Palpationstechniken die Lösung faszieller Restriktionen zwischen Cranium und Sacrum fokussiert.⁹ Das craniosacrale System ist beeinflusst von und verbunden mit dem muskuloskeletalen System,^{10,11} dem vaskulären und endokrinen System wie auch mit dem autonomen Nervensystem.¹² Und obwohl die Erforschung der inhärenten Wirkmechanismen der CST noch am Anfang steht¹³, findet sich erste Evidenz, die Prozesse der auf- und absteigenden Schmerzhemmung durch faszielle Palpationstechniken von geringem Therapiedruck stützt^{12,14} sowie Veränderungen im Tonus intrafaszieller Muskelzellen¹⁵ und der Aktivität des parasympathischen Nervensystems bestätigt.¹⁶

In randomisiert kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass CST eine moderate Effektivität in der Behandlung chronischer Schmerzsyndrome aufweist,¹⁷⁻²² die Studien jedoch von unzureichender methodischer Qualität waren.²³ Darüber hinaus blieb die Frage der spezifischen Wirksamkeit („Efficacy“) unbeantwortet. Die vorliegende Studie zielt daher auf:

1. die Untersuchung der spezifischen Wirksamkeit von CST bei Patienten chronischen Nackenschmerzen im Vergleich zu einer aktiven Aufmerksamkeits- und Zuwendungskontrolle (Shambehandlung),
2. die Überprüfung der Validität/Glaubwürdigkeit der Shamkontrolle und Verblindbarkeit der Patienten,
3. die Generierung von Hypothesen bezüglich geeigneter Zielkriterien für zukünftige klinische Studien.

Methodik

Die Studie (NCT01526447) wurde als randomisiert kontrollierte, mixed-methods Studie mit längsschnittlichem Design konzipiert. Nach erfolgter Einschlussuntersuchung durch einen Studienarzt, informierter schriftlicher Einwilligung und Fragebogenanamnese (T₀) wurden die Patienten mittels unstratifizierter Randomisierungssequenz mit zufällig variierender Blocklänge und versiegelter Briefumschläge zu einer der beiden Gruppen zugewiesen. In Woche acht nach Randomisierung (T₁) sowie drei Monate nach Ende der Intervention (T₂) beinhaltet der Studienplan weitere Erhebungszeitpunkte.

Die standardisierten Therapieprotokolle umfassten acht 45-minütige Einheiten CST oder Shambehandlung im wöchentlichen Rhythmus. Beide Gruppen erhielten initial CST-Diagnostik und wurden durch Physiotherapeuten mit Weiterbildung in CST und durchschnittlich sechs Jahren klinischer CST Praxis behandelt. Das CST-Protokoll entsprach einem Therapiealgorithmus zur Behandlung chronischer Nackenschmerzen, bei dem standardisierte craniosacrale Fasziantechniken⁹ in ihrer Reihenfolge an das individuelle Palpationsergebnis des Patienten angepasst wurden.^{24,25} Das Sham-Protokoll beinhaltete das Platzieren der Hände mit demselben Therapiedruck auf denselben anatomischen Arealen wie in der CST Gruppe, die für jeweils 2 Minuten gehalten wurden.^{26,27}

Apriori wurde eine Fallzahlschätzung auf der Basis von Intensitätsratings chronischer Nackenschmerzpatienten unter osteopathischer Behandlung²⁸ mittels G*Power Software durchgeführt, welche unter Einbezug eventueller Powerverluste durch Studienabbruch (Drop-out) von 10% zu einer Stichprobenzahl von 54 Patienten führte. Einschlusskriterien umfassten Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit seit mindestens drei Monaten bestehenden unspezifischen Nackenschmerzen von moderater Intensität, d.h. mindestens 45 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS).²⁹ Um Erwartungs- und Konditionierungseffekten sowie systematischen Verzerrungen durch Entblindung vorzubeugen, wurden nur therapienaive Patienten zugelassen. Ausschlusskriterien umfassten spezifische Nackenschmerzen, schwere komorbide somatische und psychische Erkrankungen sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Der Gebrauch von Analgetika als Begleitmedikation stand Patienten beider Gruppen offen (ausgenommen Opiate, Cortikosteroide, Muskelrelaxantien und Antidepressiva).

Patienten wurden gegenüber ihrer Gruppenzuordnung sowie der Tatsache verblindet, dass eine Gruppe eine Shambehandlung erhielt. Wie es für Studien zu manuellen Interventionen empfohlen wird,³⁰ erhielten die Patienten detaillierte Beschreibungen zum Ablauf beider Behandlungen, jedoch wurden diese als traditionelle und abgewandelte Form der CST beschreiben. Darüber hinaus wurden die Forschungsassistenten, die die Erhebung der Zielvariablen sicherstellten, sowie der Statistiker, der die Auswertung betreute, verblindet.

Als primäres Zielkriterium wurde die durchschnittliche Schmerzintensität der letzten sieben Tage auf einer 100mm VAS erhoben.³¹ Sekundäre Zielkriterien umfassten Bewegungsschmerz (POM),³² Druckschmerzschwellen (PPT) am individuellen Schmerzmaximum und bilateral an drei anatomisch definierten Punkten (M. levator scapulae, trapezius und semispinalis capitis),³³ funktionelle Einschränkungen (NDI),³⁴ körperliche und psychische Lebensqualität (SF-12),³⁵ habituelles Wohlbefinden (FEW-16),³⁶ Ängstlichkeit und Depressivität (HADS),³⁷ Stressperzeption (PSQ),³⁸ Schmerzakzeptanz (ERDA),³⁹ Körperachtsamkeit (SBC)⁴⁰ und die globale Verbesserung (PGI-I).^{41,42} Qualitative Daten wurden mithilfe semi-strukturierter Interviews⁴³ auf der Basis von Körperschemazeichnungen zu T₀ und T₁ generiert.⁴⁴ Im Anschluss an die Zeichnung zu T₁ erfolgte die leitfadengestützte Befragung zur Kontrastierung beider Zeichnungen und Auswirkungen der Therapie auf Schmerz- und Körperwahrnehmung, emotionale, behaviorale und sozioökonomische Aspekte. Unerwünschte Ereignisse sowie die parallele Einnahme von Schmerzmedikamenten sollten in einem Patiententagebuch dokumentiert werden. Darüber hinaus wurde die Therapieerwartung (zu T₀) und -glaubwürdigkeit (zu T₁) (CEQ),^{45,46} und der Einfluss der therapeutischen Beziehung und der Zufriedenheit (zu T₁) (HAQ)⁴⁷ erfasst.

Die Auswertung der quantitativen Zielkriterien erfolgte mit SPSS (Version 22.0) auf Basis der intention-to-treat (ITT) Population, bei der fehlende Werte mit Hilfe multivariater Imputationen durch Chained Equations ersetzt wurden.^{48,49} Drop-out Charakteristika und Baseline-Komparabilität wurde bei kontinuierlichen Daten mittels t-Tests für unabhängige Stichproben, bei kategorialen Daten mittels Chi-Quadrat-Tests analysiert. Der Gebrauch von Analgetika wurde in definierte Tagesdosen (DDD)⁵⁰ umgerechnet und mittels einfaktorieller Kovarianzanalyse mit Messwiederholung (ANCOVA) untersucht. Das primäre Zielkriterium wurde mittels ANCOVA als Funktion der Gruppenzugehörigkeit (fester Faktor), des jeweiligen Baselinewertes und der Erwartungshaltung bezüglich des Therapieerfolgs (lineare Kovariaten) modelliert. Innerhalb des Modells wurden Gruppenunterschiede (Δ) und 95%ige Konfidenzintervalle (KI) zu T₁ und T₂ mittels t-Test zu einem zweiseitigem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Gleiche Modelle wurden für die sekundären Zielkriterien berechnet. Da diese explorativ zu interpretieren sind, waren Bonferroni-Korrekturen nicht erforderlich.⁵¹ Für jedes Zielkriterium wurden zudem standardisierte Effektstärken (Cohens d)⁵² kalkuliert. Für Patienten, die eine Verbesserung von mindestens 20% ihrer initialen Schmerzintensität berichteten (minimal clinically important difference) sowie für Patienten mit mindestens 50% Verbesserung (substantial clinical benefit)^{53,54} wurden Responderanalysen berechnet. Gruppenunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Validität/Glaubwürdigkeit des Shamprotokolls und der Einfluss der Qualität der therapeutischen Beziehung wurde durch logistische Regressionsanalysen geprüft. Die Analyse der qualitativen Daten erfolgte mit MAXQDA (Version 11.0.9) nach qualitativ inhaltsanalytischen Kriterien⁴³ in einer interdisziplinären Interpretationsgruppe aus wissenschaftlich und praktisch arbeitenden Experten, die die wort-wörtlichen Transkripte kodiert, paraphrasiert, reduziert, interpretiert und zu übergeordneten Kategorien zusammengefasst haben.

Ergebnisse

Von initial 150 gescreenten Patienten wurden n=54 Patienten im Alter von 19 bis 65 (Mittelwert: $44,6 \pm 10$) mit einer Schmerzdauer von $9,6 \pm 8,9$ Jahren randomisiert. Das Sample war zum größeren Teil weiblich (81,5%), berufstätig und wies ein gleichverteiltes Bildungsniveau auf. Zu T_0 gab es zwischen den Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sozialdemografie, Nackenschmerzcharakteristik oder Therapieerwartung ($p \geq .05$). Zu T_1 mussten Daten von n = 3 Patienten, zu T_2 von n = 9 Patienten aufgrund terminlicher Probleme statistisch imputiert werden. Unterschiede in Sozialdemografie, Schmerzcharakteristik oder Erwartungshaltung schienen hingegen keine Gründe für den Studienabbruch darzustellen ($p \geq .05$).

Im Vergleich zur Shambehandlung berichteten Patienten der CST-Gruppe zu T_1 ($\Delta = -21,0$ mm VAS; 95% KI: [-32,6 | -9,4]; $p = .001$; $d = 1,02$) wie auch zu T_2 ($\Delta = -16,8$ mm VAS; 95% KI: [-27,5 | -6,1]; $p = .003$; $d = 0,88$) statistisch signifikant und klinisch relevant weniger Schmerzintensität. Eine minimal klinisch relevante Schmerzreduktion von 20% wurde von 74,1% der CST-Patienten zu T_1 ($p = .013$) und 77,8% der CST-Patienten zu T_2 ($p = .046$) berichtet. Substanzielle klinische Verbesserungen von über 50% Reduktion konnten bei 44,4% der CST-Patienten zu T_1 ($p = .017$) und 48,1% der CST-Patienten zu T_2 ($p = .091$) festgestellt werden. Die Einnahme von Analgetika von T_0 zu T_1 war mit $0,1 \pm 0,1$ DDD in der CST-Gruppe und $0,5 \pm 0,3$ DDD in der Shamgruppe hingegen weder im Zeitverlauf ($p = .716$) noch im Gruppenvergleich ($p = .099$) signifikant unterschiedlich. Auch die Glaubwürdigkeit des Behandlungsarms, die therapeutische Beziehung und die Zufriedenheit mit der Behandlung waren keine signifikanten Prädiktoren zur Klassifizierung der Patienten in CST- und Shamgruppe ($p \geq .05$).

Die explorative Analyse der sekundären Zielkriterien zu T_1 ergab signifikante Gruppenunterschiede für bewegungsinduzierte Schmerzen ($p = .001$; $d = 0,92$), Druckschmerzempfindlichkeit am individuellen Schmerzmaximum ($p = .038$; $d = 0,52$) und bilateral am Trapezius ($p = .042$; $d = 0,43$), für funktionelle Einschränkungen ($p = .010$; $d = 0,73$), körperliche Lebensqualität ($p = .013$; $d = 0,64$), Körperachtsamkeit ($p = .001$; $d = 0,59$) und die Einschätzung der globalen Verbesserung ($p < .001$; $d = 1,01$). Zu T_2 wurden für bewegungsinduzierte Schmerzintensität ($p = .020$; $d = 0,66$), funktionelle Einschränkungen ($p = .006$; $d = 0,80$), körperliche Lebensqualität ($p < .001$; $d = 1,07$), Ängstlichkeit ($p = .020$; $d = 0,58$) und die globale Verbesserung ($p = .029$; $d = 0,62$) ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede gefunden. Für die Variablen Wohlbefinden, psychische Lebensqualität, Stress und Schmerzakzeptanz zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Für die qualitativen Analysen konnten n = 20 der 27 Patienten der CST-Gruppe rekrutiert werden. Im Vergleich zu den 7 nichtinterviewten Patienten fanden sich weder zu T_0 noch zu T_1 signifikante Unterschiede in Sozialdemografie oder Nackenschmerzcharakteristik ($p \geq .05$). Insgesamt berichteten die Patienten Veränderungen durch die Therapie auf sechs induktiv abgeleiteten Ebenen des menschlichen Erlebens: Auf körperlicher Ebene wurden längere schmerzfreie Intervalle, weniger Kopfschmerzen und Schwindel, verbesserter Schlaf sowie eine aufrechtere Körperhaltung und ein größerer Bewegungsradius beschrieben. Auf perzeptiver Ebene wurde ein tiefer, meditationsähnlicher Entspannungszustand berichtet, der das intensive Erleben von Körperstrukturen und -prozessen förderte und über die Therapieerfahrung hinaus eine gesteigerte Körperachtsamkeit als Mediator für Veränderungen im Umgang mit den Schmerzen zur Folge hatte. Mit Entspannungsphänomenen auf struktureller Ebene gingen auch emotionale Lösungsprozesse einher, die als Erleichterung und Befreiung empfunden wurden. Patienten beschrieben Gefühle wie Glück, Frieden und Zuversicht. Die Schmerzen erschienen jetzt weniger bedrohlich und weniger als Last. Durch die Reduzierung der affektiven Dimension der Schmerzqualität berichteten die Patienten auch insgesamt weniger Gereiztheit und mehr Gelassenheit in stressigen Situationen. Kognitiv erhielten Patienten Einsicht in Krankheitszusammenhänge und wurden sich ihrer eigenen Verantwortlichkeit und Grenzen bewusster. Das Selbstwirksamkeitsgefühl stieg. Neben diesem Lernprozess schien auch Vergessen im Sinne der Löschung des Schmerzgedächtnisses möglich zu sein. Infolge der verringerten Schmerzen und des gesteigerten Körperbewusstseins seien die Patienten insgesamt beweglicher in ihren Handlungsalternativen geworden: Sie berichteten weniger Durchhaltestrategien, die Korrektur habitueller Fehlhaltungen und aktivere Stresspräventionsstrategien. Patienten erlebten zudem einen Rückgang der Einschränkungen auf sozialer und beruflicher Ebene. Der Kontakt zu Familie und Freunden wurde als intensiviert berichtet, schmerzfreies Arbeiten war – auch ohne Schmerzmedikation – wieder möglich.

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Geringfügigere Nebenwirkungen in der CST-Gruppe umfassten stärkere Nackenschmerzen (n = 2) und Kieferbeschwerden, Schüttelfrost, Müdigkeit, starke emotionale Reaktionen und Weinen (jeweils n = 1). In der Shamgruppe wurden Kopf- oder migräneartige Schmerzen (n = 7), stärkere Nackenschmerzen (n = 3), Kribbelgefühle (n = 2) und Schwindel (n = 1) berichtet. N = 2 weitere Patienten, einer aus jeder Gruppe, unterbrachen die Studie infolge wiederkehrender Kopfschmerzen während der Behandlung, waren zu T₁ und T₂ jedoch frei von Kopfschmerzen.

Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste randomisiert kontrollierte Studie, die die spezifische Effektivität von CST gegenüber Sham bestätigt. In einem verblindeten Patientensample mit durchschnittlich 9,6 Jahren unspezifischer Nackenschmerzen konnte die Schmerzintensität signifikant und klinisch relevant gesenkt werden. Die Größe des Effekts ist mit $d = 1,02$ direkt nach Interventionsende und $d = 0,88$ weitere 3 Monate später als groß einzuschätzen⁵² und vergleichbar mit der Effektivität von Leitlinientherapien für chronische Nackenschmerzen.⁵⁵⁻⁵⁷ Signifikante Verbesserungen zum Follow-up umfassten ebenso bewegungsinduzierte Schmerzen, funktionelle Einschränkungen, körperliche Lebensqualität, Ängstlichkeit und die globale Verbesserung der Symptomatik. Darüber hinaus schien es infolge vegetativer Regulations- und Lernprozesse zu weiteren Veränderungen auf perzeptiver, emotionaler, kognitiver und behavioraler Ebene zu kommen, die sich bis in sozio-ökonomische Dimensionen auswirkten. Das berichtete Nebenwirkungsprofil entspricht den in der Literatur beschriebenen temporären Symptomexazerbationen während CST.¹⁹ In craniosacralen Erklärungsmodellen werden kurzzeitig verstärkte Schmerzen, Müdigkeit oder emotionale Reaktionen während fasziärer Lösungsprozesse in vielen Fällen als Ansprechen auf die Behandlung verstanden.⁵⁸ Ähnliche psycho-physiologische Regulationsprozesse wurden auch während Massagetherapie und Akupunktur beschrieben.⁵⁹⁻⁶¹

Die Stärken der Studie umfassen das randomisierte mixed-methods Design, die ITT-Analyse, die adäquate Drop-outrate, die Kontrolle von Erwartungseffekten und des Einflusses von Analgetika sowie die glaubwürdige Shambedingung und damit erfolgreiche Verblindung der Patienten. Der Einfluss von begleitenden Therapien, nicht spezifischen Therapie- und Placeboeffekten auf die gefundenen Gruppenunterschiede sollte daher weitgehend vernachlässigbar sein. Die Repräsentativität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist dennoch möglicherweise durch das relativ kleine Sample mit hoher Frauenquote limitiert – auch wenn die Analysen über adäquate statistische Power verfügten, was vergleichbare Effekte auch in größeren Samples erwarten ließe und epidemiologische Studien die generell höhere Prävalenz von unspezifischen Nackenschmerzen bei Frauen belegen.^{1,3} Die Vergleichbarkeit der Therapiebedingungen könnte infolge der Zuordnung der Patienten zu den Therapeuten eingeschränkt sein. Während drei Therapeuten CST durchführten, wurde die Shambehandlung nur von einem Therapeuten praktiziert. Zudem konnten die Therapeuten nicht verblindet werden. Sekundäranalysen zeigten dafür, dass die Qualität der Beziehung mit dem jeweiligen Therapeuten keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Weiterhin kann nicht abschließend ausgeschlossen werden, dass die berichteten Ergebnisse subjektiver Natur sind. Zwar konnte die über digitale Algometrie objektivierte Druckschmerzempfindlichkeit zum Ende der Intervention signifikant reduziert werden, zum Follow-up war der Gruppenvergleich jedoch nicht mehr signifikant, obwohl die Verbesserung der Schmerzintensität persistierte. Eine insgesamt geringe Korrelation beider Maße wurde jedoch auch in anderen Studien berichtet.⁶²

Zusammenfassend kann CST gegenüber einer Shambehandlung als spezifisch wirksam und sicher für chronisch unspezifische Nackenschmerzen angesehen werden. Bis zu drei Monaten nach Interventionsende waren eine Reduktion der Schmerzintensität, der funktionalen Einschränkungen und eine Verbesserung der Lebensqualität nachweisbar. Zukünftige Studien mit streng methodischen Designs, erweiterten Zielkriterien und Langzeitnachbeobachtungen sind nötig um diese erste Evidenz zu bestätigen und mehr über spezifische Wirkmechanismen der CST zu erfahren.

Literaturverzeichnis

1. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834-848.
2. Cote P, van der Velde G, Cassidy JD, et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4 Suppl):S60-74.
3. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4 Suppl):S39-51.
4. Hoy D, March L, Woolf A, et al. The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1309-1315.
5. Childs JD, Cleland JA, Elliott JM, et al. Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38(9):A1-A34.
6. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4 Suppl):S123-152.
7. Scherer M, Plat E. [*Neck pain - DEGAM clinical practice guideline*]. Düsseldorf: Omikron; 2009.
8. Hughes CM, Quinn F, Baxter GD. Complementary and alternative medicine: Perception and use by physiotherapists in the management of low back pain. *Complement Ther Med.* 2011;19(3):149-154.
9. Upledger JE, Vredevoogt J. *Craniosacral therapy*. Seattle: Eastland Press; 1983.
10. Kahkeshani K, Ward PJ. Connection between the spinal dura mater and suboccipital musculature: evidence for the myodural bridge and a route for its dissection--a review. *Clin Anat.* 2012;25(4):415-422.
11. Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses.* 2007;68(1):74-80.
12. Ferguson A. A review of the physiology of cranial osteopathy. *J Osteopath Med.* 2003;6(2):74-84.
13. Green C, Martin CW, Bassett K, Kazanjian A. A Systematic Review and Critical Appraisal of the Scientific Evidence on Craniosacral Therapy. Vancouver: British Columbia Office of Health Technology Assessment; 1999: <http://faculty.une.edu/com/jnorton/BCOHTAassessment.pdf>. Accessed 10 June 2012.
14. Vrontou S, Wong AM, Rau KK, Koerber HR, Anderson DJ. Genetic identification of C fibres that detect massage-like stroking of hairy skin in vivo. *Nature.* 2013;493(7434):669-673.
15. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation. Part 2. *J Bodyw Mov Ther.* 2003;7(2):104-116.
16. Moyer CA, Rounds J, Hannum JW. A meta-analysis of massage therapy research. *Psychol Bull.* 2004;130(1):3-18.
17. Anderson RE, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache.* 2006;46(8):1273-1280.
18. Arnadottir TS, Sigurdardottir AK. Is craniosacral therapy effective for migraine? Tested with HIT-6 Questionnaire. *Complement Ther Clin Pract.* 2013;19(1):11-14.
19. Elden H, Ostgaard HC, Glantz A, Marciniak P, Linner AC, Olsen MF. Effects of craniosacral therapy as adjunct to standard treatment for pelvic girdle pain in pregnant women: a multicenter, single blind, randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(7):775-782.
20. Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Sanchez-Labraca N, Quesada-Rubio JM, Granero-Molina J, Moreno-Lorenzo C. A randomized controlled trial investigating the effects of craniosacral therapy on pain and heart rate variability in fibromyalgia patients. *Clin Rehabil.* 2011;25(1):25-35.
21. Hanten WP, Olson SL, Hodson JL, Imler VL, Knab VM, Magee JL. The effectiveness of CV-4 and resting position techniques on subjects with tension-type headaches. *J Man Manip Ther.* 1999;7(2):64-70.
22. Mataran-Penarrocha GA, Castro-Sanchez AM, Garcia GC, Moreno-Lorenzo C, Carreno TP, Zafra MD. Influence of craniosacral therapy on anxiety, depression and quality of life in patients with fibromyalgia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:178769.
23. Jäkel A, von Hauenschild P. A systematic review to evaluate the clinical benefits of craniosacral therapy. *Complement Ther Med.* 2012;20(6):456-465.
24. Koes BW. How to evaluate manual therapy: value and pitfalls of randomized clinical trials. *Man Ther.* 2004;9(4):183-184.

25. Mann JD, Faurot KR, Wilkinson L, et al. Craniosacral therapy for migraine: protocol development for an exploratory controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:28.
26. Mehl-Madrona L, Kligler B, Silverman S, Lynton H, Merrell W. The impact of acupuncture and craniosacral therapy interventions on clinical outcomes in adults with asthma. *Explore (NY).* 2007;3(1):28-36.
27. Noll DR, Degenhardt BF, Stuart M, McGovern R, Matteson M. Effectiveness of a sham protocol and adverse effects in a clinical trial of osteopathic manipulative treatment in nursing home patients. *J Am Osteopath Assoc.* 2004;104(3):107-113.
28. Schwerla F, Bischoff A, Nurnberger A, Genter P, Guillaume JP, Resch KL. Osteopathic treatment of patients with chronic non-specific neck pain: a randomised controlled trial of efficacy. *Forsch Komplementmed.* 2008;15(3):138-145.
29. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003;4(7):407-414.
30. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ, Robinson ME. Placebo response to manual therapy: something out of nothing? *J Man Manip Ther.* 2011;19(1):11-19.
31. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-1093.
32. Lauche R, Cramer H, Langhorst J, Michalsen A, Dobos GJ. Reliability and Validity of the Pain on Movement Questionnaire (POM) in Chronic Neck Pain. *Pain Med.* 2014.
33. Johnston V, Jimmieson NL, Jull G, Souvlis T. Quantitative sensory measures distinguish office workers with varying levels of neck pain and disability. *Pain.* 2008;137(2):257-265.
34. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos GJ, Michalsen A. Validation of the German version of the Neck Disability Index (NDI). *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):91.
35. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med.* 1997;19(2):179-186.
36. Albani C, Blaser G, Geyer M, et al. [Validation and standardization of the "Questionnaire for Assessing Subjective Physical Well-Being" by Kolip and Schmidt in a representative German sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2006;56(3-4):172-181.
37. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;42(1):17-41.
38. Fliege H, Rose M, Arck P, et al. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med.* 2005;67(1):78-88.
39. Büssing A, Matthiessen PF, Mundle G. Emotional and rational disease acceptance in patients with depression and alcohol addiction. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:4.
40. Price CJ, Thompson EA. Measuring dimensions of body connection: body awareness and bodily dissociation. *J Altern Complement Med.* 2007;13(9):945-953.
41. Guy W. Clinical Global Impressions. In: Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised.* Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976:217-222.
42. Hudson JI, Arnold LM, Bradley LA, et al. What makes patients with fibromyalgia feel better? Correlations between Patient Global Impression of Improvement and changes in clinical symptoms and function: a pooled analysis of 4 randomized placebo-controlled trials of duloxetine. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2517-2522.
43. Mayring P. *Einführung in die Qualitative Sozialforschung.* Weinheim, Basel: Beltz; 2002.
44. Cramer H, Lauche R, Haller H, Langhorst J, Dobos G, Berger B. "I'm more in balance": a qualitative study of yoga for patients with chronic neck pain. *J Altern Complement Med.* 2013;19(6):536-542.
45. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2000;31(2):73-86.
46. Curtis P, Gaylord SA, Park J, et al. Credibility of low-strength static magnet therapy as an attention control intervention for a randomized controlled study of CranioSacral therapy for migraine headaches. *J Altern Complement Med.* 2011;17(8):711-721.
47. Luborsky L, Barber JP, Siqueland L, et al. The Revised Helping Alliance Questionnaire (HAQ-II): Psychometric Properties. *J Psychother Pract Res.* 1996;5(3):260-271.
48. Schafer JL. *Analysis of Incomplete Multivariate Data.* New York: Chapman and Hall; 1997.
49. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Statistics in medicine.* 2011;30(4):377-399.

50. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2013: http://www.whocc.no/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf. Accessed 03 Dezember 2014.
51. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol.* 2002;2:8.
52. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
53. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain.* 2008;9(2):105-121.
54. Kovacs FM, Abaira V, Royuela A, et al. Minimum detectable and minimal clinically important changes for pain in patients with nonspecific neck pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:43.
55. Bertozzi L, Gardenghi I, Turoni F, et al. Effect of therapeutic exercise on pain and disability in the management of chronic nonspecific neck pain: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phys Ther.* 2013;93(8):1026-1036.
56. Gross AR, Hoving JL, Haines TA, et al. A Cochrane review of manipulation and mobilization for mechanical neck disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(14):1541-1548.
57. Kay TM, Gross A, Goldsmith C, Santaguida PL, Hoving J, Bronfort G. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD004250.
58. Minasny B. Understanding the process of fascial unwinding. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2009;2(3):10-17.
59. Campbell A. The Limbic System and Emotion in Relation to Acupuncture. *Acupunct Med.* 1999;17(2):124-130.
60. Ekerholt K, Bergland A. Massage as interaction and a source of information. *Eur J Physiother.* 2006;8(3):137-144.
61. Esch T, Guarna M, Bianchi E, Zhu W, Stefano GB. Commonalities in the central nervous system's involvement with complementary medical therapies: limbic morphinergic processes. *Med Sci Monit.* 2004;10(6):MS6-17.
62. Lauche R, Cramer H, Langhorst J, Dobos G, Gerdle B. Neck pain intensity does not predict pressure pain hyperalgesia: re-analysis of seven randomized controlled trials. *J Rehabil Med.* 2014:in press.

Publikationen der vorliegenden Arbeit

Originalartikel in peer-reviewed Journals:

1. Haller H, Lauche R, Cramer H, Rampp T, Saha FJ, Ostermann T, Dobos G. Craniosacral Therapy for the treatment of chronic neck pain: a randomized sham-controlled trial of efficacy. *Clin J Pain*. 2015. Epub.
2. Haller H, Ostermann T, Lauche R, Cramer H, Dobos G. Credibility of a comparative sham control intervention for Craniosacral Therapy in patients with chronic neck pain. *Complement Ther Med*. 2014;22(6): 1053-9.

Veröffentlichte Kongressabstracts:

1. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G, Berger B. Patients' experiences of Craniosacral Therapy in the treatment of chronic neck pain: a qualitative analysis of health outcomes. *Int Med Research*. 2015. 4(1,Suppl.):89.
 2. Haller H, Lauche R, Cramer H, Rampp T, Saha FJ, Ostermann T, Dobos G. Craniosacral Therapy for the treatment of chronic neck pain: a follow-up study. *The J Altern Complement Med*. 2014. 20(6): A18.
 3. Haller H, Ostermann T, Lauche R, Cramer H, Dobos G. Controlling for placebo effects in clinical trials of Craniosacral Therapy: blinding success and credibility of a new sham-control protocol. *J Altern Complement Med*. 2014. 20(6): A130.
-