

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Gortner

Die Bedeutung der Cochrane Reviews für die Neuropädiatrie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2012

vorgelegt von: cand. med. Wolfgang Girisch
geb. am: 17.02.1982 in München

1. INHALTSVERZEICHNIS

1. INHALTSVERZEICHNIS	- 2 -
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 4 -
3. ZUSAMMENFASSUNG	- 5 -
3. SUMMARY	- 7 -
4. EINLEITUNG	- 9 -
4.1 Evidenzbasierte Medizin	- 9 -
4.1.1 Historie.....	- 9 -
4.1.2 Qualität in der EbM	- 11 -
4.2 Cochrane Collaboration und Cochrane Library.....	- 12 -
4.3 Neuropädiatrie	- 14 -
5. MATERIAL UND METHODIK	- 17 -
5.1 Material.....	- 17 -
5.2 Methoden	- 17 -
6. ERGEBNISSE.....	- 21 -
6.1 Übersicht.....	- 21 -
6.2 Publikationsjahr und Update	- 21 -
6.3 Kontinent und Land	- 24 -
6.4 Anzahl der Studien	- 26 -
6.5 Patientenzahl	- 31 -
6.6 Patientenalter	- 33 -
6.7 Art der Therapie.....	- 33 -
6.8 Therapieempfehlung	- 34 -
6.9 Kritikpunkte.....	- 37 -
6.10 Keine Studien eingeschlossen	- 38 -
6.11 Qualität der Reviews	- 39 -

6.12 Regressionsanalyse	- 40 -
7. DISKUSSION	- 42 -
Schlussfolgerung	- 49 -
8. ANHANG.....	- 51 -
9. LITERATURVERZEICHNIS	- 58 -
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 62 -
11. TABELLENVERZEICHNIS	- 64 -
12. PUBLIKATIONEN / VORTRÄGE.....	- 65 -
13. DANKSAGUNG.....	- 67 -
14. LEBENSLAUF	- 68 -

2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bed. Empf.	bedingte Empfehlung
Bzw.	beziehungsweise
CRG	Cochrane Review Group
CNRG	Cochrane Neonatal Review Group
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelkommission
EMG	Elektromyographie
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HINARI	Health InterNetwork Access to Research Initiative
IF	Impact Factor
k. Untersch.	kein Unterschied
n. ausr.	nicht ausreichend
RCT	randomized controlled trial / Randomisierte kontrollierte Studie
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation

3. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung: Die Evidenz-basierte Medizin (EbM) spielt eine sehr wichtige Rolle auf dem Spezialgebiet der Neuropädiatrie. Die Literatursuche in den Datenbanken führt zu einer enorm großen Anzahl von Studien, die es dem klinisch tätigen Arzt erschwert, eine valide Entscheidung zur optimalen Diagnostik und Therapie zu treffen. Eine qualitativ hochwertige Sammlung von Studien und Metaanalysen zu verschiedenen Fragestellungen bietet die *Cochrane Library*. Allerdings gibt es bisher keine systematische Analyse, die die Rolle, Bedeutung und Limitierung der *Cochrane Reviews* im Bereich der Neuropädiatrie untersucht.

Methoden: Wir führten eine systematische Literaturrecherche aller *Cochrane* Meta-Analysen durch, welche im Zeitraum 1996-2010 im Bereich der Neuropädiatrie, publiziert wurden. *Das Haupt-Outcome-Kriterium war:* Anteil der Meta-Analysen, die zeigen konnten, dass eine „Intervention“ einen positiven Effekt aufweist, Anteil der Meta-Analysen, die zeigen konnten, dass eine „Intervention“ nicht durchgeführt werden soll, und Anteil der Meta-Analysen, die inkonklusiv waren. Weitere erhobene Parameter beziehen sich auf Land und Kontinent der Reviews, auf die Art der Therapie, die Anzahl der untersuchten Patienten und auf die Anzahl der gefundenen und eingeschlossenen Studien. Darüber hinaus werden verschiedene Kritikpunkte angesprochen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 112 Meta-Analysen eingeschlossen, wovon nur 17 Studien ausschließlich Kinder und Jugendliche einschlossen. 33 der Reviews sprachen eine eindeutige positive Empfehlung, 11 eine bedingte Empfehlung während 33 der Reviews eine negative Empfehlung aussprachen. Sechs Reviews schlussfolgerten, dass kein Unterschied zwischen unterschiedlichen Therapien/Interventionen bestand; 30 Reviews waren inkonklusiv. Der Anteil der inkonklusiven Reviews stieg während des 15-jährigen Beobachtungszeitraums an. Häufige Kritikpunkte an den Meta-Analysen waren: heterogene Studienpopulationen (49/112), zu kleine Patientenkollektive (48/112) und fehlende Vergleichbarkeit der Studien (40/112).

Schlussfolgerung: Die EbM und die *Cochrane*-Datenbank spielen eine zentrale Rolle bei der Analyse und Bereitstellung von Meta-Analysen im Bereich der Neuropädiatrie. Es besteht weiterhin die Notwendigkeit, hochwertige Studien durchzuführen, um den Anteil der nicht-

konklusiven Reviews zu reduzieren. Zukünftige randomisierte Studien sollten vermehrt Kinder und Jugendliche einschließen.

3. SUMMARY

Background: The use of evidence based medicine (EbM) in the field of child neurology is considered an important contributor in providing the best quality of medicine. In searching the medical databases results in an uncountable number of trials complicating the decision of clinicians of the best evident therapy. The *Cochrane Library* provides a high quality collection of trials and meta-analysis concerning different clinical questions. However, there is a lack of systematic analysis that critically assesses the role and potential limitations of EbM and *Cochrane's* systematic reviews in the field of neuropaediatrics.

Methods: We performed a systematic literature review of all *Cochrane Reviews* published between 1996 and 2010 by the *Cochrane Review Group* in the field of paediatric neurology.

Main outcome variables: Assessment of the percentage of reviews that concluded that a certain intervention provides a benefit, percentage of reviews that concluded that no benefit was seen and the intervention should not be performed, and percentage of studies that concluded that the current level of evidence is inconclusive. Additionally we analysed the country and continent of origin, the type of intervention, the number of included patients and the number of included studies. Furthermore we added sources of criticism.

Results: In total, 112 reviews were enrolled; only 17 reviews included exclusively children while the vast majority of reviews included both children and adults. Seventy-one reviews assessed pharmacological interventions; other fields included complementary medicine (7/112), physiotherapy (6/11), surgery (5/112), and various others (23/112). In 33/112 of reviews, a clear recommendation in favour of a certain intervention was given, 11/112 issued a conditional positive recommendation, while 32/112 reviews concluded that certain interventions should not be performed. Six reviews concluded that no differences were seen between different therapeutic/treatment options. Twenty-one reviews were inconclusive. The proportion of inconclusive reviews remained substantial during 3, *a priori* defined time intervals (1996-2000: 5; 2001-2005: 10; 2006-2010: 6). Common criticisms with regard to quality of enrolled studies included heterogeneous study populations (49/112), small number of study participants (48/112), and lack of comparability of studies (40).

Conclusions: The *Cochrane Review Group* plays a key role in providing current and systematic data analysis in the field of child neurology. However, in a substantial proportion of re-

views no clear recommendation in favour or against a specific intervention could be issued, mostly because of poor research quality. Also, no decrease in the number of inconclusive reviews was seen over time. There is an ongoing need for high quality research in order to reduce the proportion of inconclusive meta-analysis in the field of neuropaediatrics. Ideally, further RCTs in the field of child neurology should include only paediatric populations.

4. EINLEITUNG

4.1 Evidenzbasierte Medizin

4.1.1 Historie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Medizin weitreichend verändert. Neben der intensiven Erforschung und Erlangung neuer naturwissenschaftlicher Erkenntnisse, v.a. im Bereich der Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Körpers sowie weitreichenden Erkenntniszugewinnen im Bereich der Molekulargenetik, hat auch die Evidenzbasierte Medizin (EbM) Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Beruhte in der Vergangenheit die medizinische Versorgung rein auf empirischen Behandlungskonzepten, so veränderte sich dies durch die systematische Einbeziehung von Studienergebnissen (Meta-Analysen). Auf dieser Grundlage entstanden unter anderem Leit- und Richtlinien, die in nahezu sämtlichen Bereichen der Schulmedizin allgegenwärtig sind.

Die EbM entstand 1789 als Konzept der „medical arithmetic“ in England. Erstmals wurde der Begriff EbM im Jahre 1793 in einem Artikel des schottischen Arztes *George Fordyce* verwendet. *Ignaz Semmelweis*, ein ungarischer Arzt, führte dann Mitte des 19. Jahrhunderts die systematische klinische Beobachtung in der medizinischen Forschung ein (<http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/geschichte>).

Der Begriff „Evidenz“ hat seinen Ursprung im Lateinischen. Das Wort „*evidentia*“ wird in der deutschen Sprache mit dem Begriff „Augenscheinlichkeit“ übersetzt. Im Gegensatz dazu wird in der EbM die englische Bedeutung „Beweis“ verwendet, dessen Übersetzung eher die wahre Bedeutung widerspiegelt (<http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>).

Erste erwähnte klinische Studien gab es bereits Mitte des 18. Jahrhunderts. Der Schiffsarzt *James Lind* war einer der ersten, der eine kontrollierte klinische Studie durchführte und die Ergebnisse 1753 veröffentlichte. Dabei wurden zur Untersuchung der Vitamin C Mangelkrankung Skorbut die Matrosen in verschiedene Gruppen eingeteilt, die bei den ersten Anzeichen der Erkrankung unterschiedlichen Therapien unterzogen wurden. Eine der Gruppen erhielt Zitrusfrüchte, die jedoch schnell zur Neige gingen, wodurch dieser Studienarm ausfiel. Die bis dahin behandelten Seemänner wurden wieder gesund und man schloss daraus, dass ein Zusammenhang bestehen müsse. Allerdings waren zu dieser Zeit Vitamine noch gänzlich unbekannt und das Ergebnis wurde auf die Säure der Zitrusfrüchte zurückgeführt. Da das Mit-

führen von Zitrusfrüchten sehr teuer und aufwändig war, wurde auf andere saure Lebensmittel zurückgegriffen. In den darauf folgenden Jahren gab es Experimente mit Bier, Sauerkraut und Brunnenkresse, die den Vitamin C Bedarf annähernd decken konnten. Durchsetzen konnten sich die Zitrusfrüchte erst nach 1794, als *Gilbert Blane* auf einer 23-wöchigen Reise tägliche Rationen von Zitronensaft an die Matrosen verteilte und damit Skorbut weitgehend eindämmen konnte (Macdonald, 2006).

Die Akzeptanz der EbM begann allerdings erst Ende der 1960er Jahre und wurde unter anderem von dem britischen Professor für Epidemiologie, *Archie Cochrane*, mit der Veröffentlichung seines Buches „*Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*“ auf den Weg gebracht. (<http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/geschichte>) So gilt dieses 1972 veröffentlichte Buch von ihm als Meilenstein und Geburtshelfer sowohl der *Cochrane Collaboration*, als auch der EbM (<http://www.cochrane.de/>).

Eine weitere wichtige Rolle in der Etablierung der EbM spielte der britische Epidemiologe *David Sackett*. Er gründete 1994 das „*Centre of Evidence based medicine*“ an der Universität Oxford und war bis zu seinem Ruhestand im Jahr 2000 der dort leitende Direktor (<http://www.cebm.net/?o=4390>). In dem Artikel „*Was ist Evidenz- basierte Medizin und was nicht*“, erschienen im *British Medical Journal* definierte er die EbM als „*der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung*“ (Sackett DL, 1996).

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Anwendung der EBM ausgeweitet worden und die Zahl der randomisierten, kontrollierten Studien ist deutlich angestiegen. Doch auch hier hat sich gezeigt, dass die publizierten Artikel kritisch bewertet werden müssen, um die wissenschaftliche Gültigkeit und die Anwendbarkeit beim Patienten sicherzustellen (Procopis, 2002).

Die Gründung der *Cochrane Collaboration* mit der *Cochrane Library*, einer standardisierten Sammlung von systematischen Übersichtsarbeiten („systematic reviews“), soll dem Mediziner die schnelle Suche nach passenden Therapiemöglichkeiten erleichtern. Dabei enthalten die Reviews bereits Kritikpunkte der eingeschlossenen Studien und eine aus allen Einzelergebnissen abgeleitete Therapieempfehlung (Procopis, 2002).

4.1.2 Qualität in der EbM

Für die Bewertung von Studien gibt es verschiedene Klassifikationssysteme, mit denen die Qualität beschrieben wird und aufgrund dessen das Niveau der Empfehlung abgeleitet werden kann. Das am häufigsten genutzte System beruht auf den Evidenzlevels 1-5 (je nach Literatur auch 1-4) zum Teil mit Unterpunkten, wobei 1 das höchste Niveau darstellt und 5 nur auf der Expertenmeinung beruht. Die Empfehlung wird mit den Buchstaben A bis D gekennzeichnet, wobei Level 1 Studien die beste Stufe darstellen. Level 2 und 3 Studien erhalten den Empfehlungsgrad B, Level 4 Studien nur noch Grad C und die Expertenmeinung auf Level 5 enthält mit D die schlechteste Empfehlung. Ebenfalls dem Empfehlungsgrad D werden alle inkonklusiven Studien zugeordnet, egal welchem Evidenzlevel sie entsprechen. Eine gute Übersicht dazu liefert die folgende Tabelle: (Tabelle 1) (<http://www.cebm.net/?o=1025>)

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad	Beschreibung
1 a	A	Systematische Reviews von RCTs mit geringstem Risiko von systematischen Fehlern (Bias)
1 b	A	Hochwertige Metaanalysen, RCTs mit engem Konfidenzintervall
1 c	A	Metaanalysen, RCTs mit systematischen Fehlern
2 a	B	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2 b	B	Individuelle Kohortenstudien oder RCTs niedriger Qualität
2 c	B	Ökologische Studien, Wirksamkeitsstudien
3 a	B	Systematisches Review von Fall- Kontrollstudien
3 b	B	Individuelle Fall- Kontrollstudien
4	C	Fallstudien, Kohorten-/ Fall-Kontrollstudien mit niedriger Qualität
5	D	Expertenmeinung aufgrund klinischer Expertise

Tabelle 1: Evidenzlevel und Empfehlungsgrad von Studien (nach Oxford Centre of EbM 2001)

Seit dem Jahr 2000 beschäftigt sich die *GRADE* Arbeitsgruppe mit der Erstellung eines neuen, einheitlichen Bewertungssystems. Dabei steht die Abkürzung für „*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*“, also die Zuordnung der Empfehlung, Entwicklung und Evaluation einer Studie. Ziel ist es nicht, wieder ein anderes System zu entwickeln, sondern es soll die Verwirrung reduzieren und gleichzeitig die Vorteile anderer Klassifikationen vereinen und deren Nachteile ausgleichen. Herausgekommen ist ein System das lediglich vier Evidenzlevel mit den Qualitäten hochwertig, mäßig, schwach und sehr schwach enthält und nur die zwei Empfehlungsgrade „überzeugend“ und schwach unterscheidet. Für die Einhaltung der entworfenen Standards ist eine kostenlose Software programmiert worden, mit deren Hilfe die Bewertung vorgenommen werden kann (<http://www.gradeworkinggroup.org/FAQ/index.htm>). Seit 2011 gibt es dieses System und wird vom *Oxford Zentrum für Evidenzbasierte Medizin* als neuer Standard verwendet (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5513>).

4.2 Cochrane Collaboration und Cochrane Library

Die *Cochrane Collaboration* besteht seit 1993 und setzt sich aus über 28 000 ausgewählten Personen (Fachärzte, klinische Experten, Statistiker, Methodiker, Epidemiologen) aus 100

Nationen zusammen, die in *Cochrane Zentren* organisiert sind. In den Zentren gibt es 52 multidisziplinäre Review Gruppen, sogenannte *Cochrane Review Groups* (CRG) (<http://www.cochrane.org/about-us>).

Benannt ist die *Cochrane Collaboration* nach dem Britischen Epidemiologen Archie *Cochrane* (1909-1988), der sich für die Verwendung von randomisierten, kontrollierten Studien bei der medizinischen Behandlung einsetzte (<http://www.cochrane.org/about-us/history/archie-cochrane>). Die gemeinnützige Organisation wird von Regierungen, Universitäten, Stiftungen und aus Spendengeldern finanziert und ist somit unabhängig von Pharmaunternehmen. In Deutschland wird die *Cochrane Collaboration* vor allem vom Gesundheits-, sowie Bildungs- und Forschungsministerium, der Krankenkasse AOK und den Universitäten Freiburg, Köln und Düsseldorf unterstützt (<http://www.cochrane.org/about-us/funding-support>). Das Ziel der *Cochrane Collaboration* ist es, den neuesten Stand der klinischen Forschung zu beurteilen und jedem die Ergebnisse bei möglichst geringem Zeitaufwand im Internet kostenfrei zur Verfügung zu stellen. Dazu werden anhand einer konkreten, vorformulierten Fragestellung alle englisch- und fremdsprachigen Forschungsarbeiten - z.T. aus einschlägigen Fachmagazinen und Datenbanken – durchsucht und in die *Cochrane Library* aufgenommen. Somit ist man in der Lage zu jedem Zeitpunkt über das aktuell vorhandene Wissen eines Themas informiert zu sein. Zur Sicherung des Qualitätsstandards können Reviews kommentiert und kritisiert werden, um die Autoren bei der Verbesserung und Aktualisierung zu unterstützen (<http://www.cochrane.org/about-us>).

Zu den ersten Reviewgruppen innerhalb der *Cochrane Collaboration* zählten die *Cochrane Neonatal Group* und die *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group* (McGuire, Fowlie, & Soll, 2010).

Auch in Deutschland gibt es ein *Cochrane Zentrum*, das seinen Sitz in Freiburg hat und an das dortige Universitätsklinikum angegliedert ist. Zudem sind in der Bundesrepublik zwei Review Gruppen - eine in Köln (maligne Erkrankungen des Blutes) und eine in Düsseldorf (Fehlfunktionen des Stoffwechsels und der Hormone) - aktiv (<http://www.cochrane.de/>).

Die *Cochrane Library* ist eine Internet Datenbank, in der es mittlerweile über 5000 systematische Übersichtsarbeiten, sogenannte Reviews gibt, deren elektronische Verwaltung von *John Wiley and Sons* übernommen wird. Erstmals veröffentlicht wurde die Datenbank im April 1996. Alle drei Monate erfolgt eine Aktualisierung der Datenbank mit neuen und aktualisierten Reviews, die für registrierte Nutzer im Internet und auch auf CD-ROM erhältlich ist. Kurze Zusammenfassungen, die als Abstracts bezeichnet werden, können ohne Anmeldung von jedem eingesehen werden (<http://www.cochrane.org/about-us>). Grundlage der Reviews ist

eine a priori festgelegte medizinische Fragestellung mit stringenten, standardisierten Kriterien und anschließender systematischer Suche nach allen passenden englisch- und fremdsprachigen Studien mit einer genauen Begutachtung, Beschreibung und Präsentation der zu dem gesuchten Thema verfügbaren Studien. Optimalerweise sind in den systematischen Reviews neben Einzelstudien auch Metaanalysen enthalten, die im Vergleich dazu eine noch bessere Aussagekraft haben (Higgins JPT, 2011).

Eingeschlossen werden generell nur randomisierte, kontrollierte Studien, die gleichzeitig dem höchsten Evidenzlevel entsprechen, wodurch die *Cochrane Reviews* höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen genügen (<http://www.cochrane.org/about-us>).

Die Bedeutung wissenschaftlicher Zeitschriften und Medien wird mit dem sogenannten „*Impact Factor*“ oder abgekürzt „IF“ beschrieben. Berechnet wird der IF, indem die Anzahl der im Referenzjahr zitierten Artikel der letzten zwei Jahre durch die Anzahl der neuen Veröffentlichungen der vergangenen zwei Jahre dividiert wird. Die *Cochrane Library* erreichte im Jahr 2010 einen Impact Factor von 6,186 und zählt damit zu den bedeutendsten medizinischen Zeitschriften. Da der IF lediglich von der Anzahl der Zitate abhängt und nicht von dem Einfluss auf Leitlinien und Gesundheitspolitik, kann die wahre Bedeutung der *Cochrane Library* weitaus größer eingeschätzt werden, als es der IF ausdrücken kann (<http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/FAQ%20for%202010%20IF.pdf>).

Eine frühe Untersuchung von *Cochrane Methodikern* über die häufigsten Fehler in *Cochrane Reviews* des Jahres 1998 kam zu dem Ergebnis, dass in 29% der 52 bestehenden Reviews größere methodische Mängel auftraten. Dabei konnten drei Problembereiche identifiziert werden. 1. die zu positive Formulierung der Konklusionen in 17%, 2. mangelnde Berichte über Methodik in 23% sowie 3. stilistische und grammatikalische Mängel in 23% der Reviews. Zusätzlich wurde erwähnt, dass die gefundenen Anmerkungen in das *Cochrane Handbuch* zur Erstellung von *Cochrane Reviews* eingeflossen sind, um eben jene Fehler zukünftig zu vermeiden (Olsen, 2001).

4.3 Neuropädiatrie

Die Neuropädiatrie ist ein Teilgebiet der Kinderheilkunde und umfasst alle Störungen und Erkrankungen des Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen. Obwohl es schon unter Hippokrates Beschreibungen von Anfällen und anderen neurologischen Zuständen gibt, gilt

sie als sehr junges Fachgebiet in der Pädiatrie. Bereits seit dem 17. und 18. Jahrhundert gibt es Beschreibungen der neurologischen Erkrankungen Chorea Huntington, Hydrocephalus, Spina bifida und Kinderlähmung (Ashwal & Rust, 2003). Vor der Etablierung der Neuropädiatrie wirkten Ärzte verschiedenster Fachdisziplinen bei der Behandlung mit. Einer davon war der bekannte Arzt und Psychologe *Sigmund Freud*. Er leitete ab 1886 die neurologische Abteilung des *ersten öffentlichen Kinder-Krankeninstituts* von *Max Kassowitz* in Wien. (Hochsinger, 1938) Dort behandelte er unter anderem Kinder mit Zerebralparese („Little’s disease“) und veröffentlichte die Definition und Ursache dieser Erkrankung im Jahr 1897. Auch der Neuropsychiater *Bernard Sachs* schrieb 1895 ein Lehrbuch über Neuropädiatrie und wirkte an der Erstellung der Klassifikation der Zerebralparese 1926 mit. Das vom Neurologen *Frank Ford* erstellte Lehrbuch *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence* von 1937 war ein monumentaler Beitrag und der damaligen Zeit weit voraus, sodass es 25 Jahre lang als das Standardwerk in der Neuropädiatrie galt. Zu dem Fachgebiet trugen auch Hebammen bei, da sie den Zusammenhang zwischen schwieriger Entbindung, pathologischen Laborwerten und Frühgeburtlichkeit bei der Zerebralparese erstmals zeigen konnten. Im Jahr 1948 wurde die *American Academy of Neurology* gegründet und schnell bildeten sich darin neurologische Untergruppen, wie die 1960 entstandene Neuropädiatrie (<http://www.neurology.org/content/73/7/e31.full#ref-4>). In den darauf folgenden Jahren konnte eine rasche Zunahme der Ausbildungsprogramme erreicht werden und die Zahl der zertifizierten Neuropädiater stieg in den USA sukzessive an. Die Spezialisierung konnte 1967 erstmals erteilt werden, allerdings gab es anfangs kaum Kinderkliniken mit neurologischen Spezialabteilungen. Bis in die frühen 1980er Jahre vervielfachte sich das Personal in der Neuropädiatrie, um auch die drastisch gestiegenen Patientenzahlen behandeln zu können (Millichap, 2009).

Heute liegt in Bezug auf die Häufigkeit der Schwerpunkt in der Behandlung von Epilepsien. Dazu werden auch die vergleichsweise harmlosen Fieberkrämpfe im Kleinkindalter gerechnet, die als häufigster Notfall in der Pädiatrie gelten. Desweiteren sind die Entwicklungsneurologie mit Fehlbildungen bei der Ausreifung des Nervensystems und die Bewegungsstörungen durch Schäden im Bereich des Gehirns, der Nerven und der Muskeln bedeutende neuropädiatrische Spezialgebiete. Bei der Behandlung und Betreuung ist eine enge Zusammenarbeit unter anderem mit den niedergelassenen Kinderärzten, den Neurochirurgen und -radiologen und Klinikern notwendig (http://www.dgkj.de/eltern/spezialisten_portraits/neuropaediatrie/, 2012).

Die Fortschritte in den Bereichen Genetik, Molekularbiologie, Stoffwechsel, Immunologie und Ernährung haben immens dazu beigetragen, die Veränderungen und umweltbedingten Anpassungen des Gehirns zu verstehen. Die Behandlung von Kindern mit neuropädiatrischen Erkrankungen hat vor allem auch von den Entwicklungen in der radiologischen Bildgebung, bei Elektroenzephalogramm (EEG) und Elektromyogramm (EMG), Histologie, Biochemie und Pharmakologie in sehr starkem Maße profitiert. Diese Verbesserungen des letzten Jahrhunderts sind die Grundlage für kommende, noch bedeutendere Leistungen in den Therapien des 21. Jahrhunderts (Ashwal & Rust, 2003).

5. MATERIAL UND METHODIK

5.1 Material

Grundlage dieser Doktorarbeit sind die Reviews der *Cochrane Collaboration*, die vom britischen Verlag *John Wiley & Sons* in der *Cochrane Library* veröffentlicht werden. Im Speziellen sind zum Zeitpunkt der Speicherung am 13.09.2010 insgesamt 486 Reviews der Kategorie „Neurologie“ erfasst worden. Diese wurden nach Studien durchforstet, die entweder nur Kinder unter 18 Jahren enthielten oder Kinder und Erwachsene gemeinsam. Fragestellungen und Reviews, die Kinder ausdrücklich einschließen, aber keine passenden Studien inkludieren konnten, wurden bei der Auswertung mit berücksichtigt. Nach Ausschluss aller Reviews, deren Studien ausschließlich Erwachsene enthielten, blieben 112 Reviews für diese Dissertation zur Anwendung übrig.

5.2 Methoden

Die 112 ausgewählten Reviews wurden gesichtet und nach den folgenden Punkten ausgewertet:

1. Jahr des Review:

Es wurde das Jahr der Erstveröffentlichung des Review berücksichtigt.

2. Update:

- Ja: Eine erneute Suche nach neuen oder aktualisierten Studien ist erfolgt. Die Therapieempfehlungen sind möglicherweise geändert worden.
- Nein: Keine neue Suche oder nur Änderung der Formatierung.

3. Kontinent:

Der Kontinent des Erstautors wurde erfasst und wie folgt aufgeteilt:

- Europa
- Nordamerika
- Südamerika
- Asien
- Australien mit Ozeanien
- Afrika.

4. Land:
Das Herkunftsland des Erstautors.
5. Gesamtanzahl Studien:
Summe aller eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien im Review.
6. Anzahl eingeschlossene Studien:
Alle Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen.
7. Anzahl ausgewertete Studien:
Alle Studien, die von den Autoren in die Datenerfassung aufgenommen wurden. Diskrepanzen zu den eingeschlossenen Studien ergaben sich, wenn kleinere oder qualitativ minderwertigere Studien nicht zur Auswertung kamen.
8. Rein Pädiatrisches Review:
Nur pädiatrische Patienten <18 Jahren im gesamten Review. Meist ergab sich dies aus der Fragestellung.
9. Rein pädiatrische Studien:
In dem Review befanden sich Einzelstudien mit pädiatrischen Patienten <18 Jahre
10. Anzahl pädiatrischer Studien:
Anzahl pädiatrischer Einzelstudien in dem Review.
11. Patientenanzahl:
Die Summe aller Patienten in den eingeschlossenen Studien, soweit dies angegeben war.
12. Patientenalter:
Eine Einteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen wurde versucht, gestaltete sich bei der Auswertung aber schwierig, da einige Studien keine Altersangaben enthielten oder nur die Altersspanne angaben:
 - 0-5 Jahre
 - 6-10 Jahre
 - 11- 15 Jahre
 - 16 Jahre und älter
 - 0-18 Jahre
 - alle Altersgruppen
 - keine Angaben: Keine Erwähnung des genauen Alters in den eingeschlossenen Einzelstudien.
 - nicht immer erwähnt: In einigen Einzelstudien fehlt die genaue Altersangabe.
13. Therapieform:

Gruppierung der Reviews anhand der durchgeführten Therapie. Ausschlaggebend war die Fragestellung, die sich aus der Überschrift ergab.

14. Therapieempfehlung:

Die Analyse der Therapieempfehlung wurde anhand der Schlussfolgerung des Autors in der Zusammenfassung des Review ermittelt und den folgenden Möglichkeiten zugeordnet:

- Ja: Es lässt sich eine eindeutige Empfehlung ableiten. Trotzdem werden überwiegend weitere Studien verlangt, die vor allem die Langzeiteffekte darlegen sollen, ebenso wie die Festlegung der Dosierung.
- Nein: Eine Therapie wird nicht empfohlen, da kein signifikanter Vorteil zu Placebo existiert oder gravierende Nebenwirkungen bestehen.
- Nicht ausreichend: Die Datenlage oder Qualität der Studien lässt keine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit der Therapie zu, sodass weder Empfehlung noch Ablehnung ausgesprochen werden kann. Es wird die Durchführung hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien verlangt.
- bedingte Empfehlung: Die Studien zeigen einen positiven Effekt, aber aufgrund schlechter Datenlage soll die Therapie unter Vorbehalt durchgeführt und individuell entschieden werden. Zur Verifizierung der Empfehlung sind dringend weitere Studien notwendig, um eine definitive Entscheidung treffen zu können und die Therapieempfehlung dahingehend zu ändern.
- kein Unterschied: In Therapievergleichen zeigen sich keine Abweichungen bei der Wirkung, der Anwendung und den Nebenwirkungen, woraus sich ableiten lässt dass die Therapien einander gleichgestellt werden können und der Arzt individuell für den Patienten eine Entscheidung treffen kann.

15. Kritik:

15a: Heterogenität:

Die in den eingeschlossenen Studien gefundenen Effekte sind sehr unterschiedlich und größer als zufallsbedingt zu erwarten.

15b: Teilnehmerzahl zu gering:

Es sind sehr wenig untersuchte Patienten in den Studien eingeschlossen, daher sind größere Studien notwendig um die Beweislage zu sichern oder zu verbessern.

15c: Fehlende Daten:

Die Daten sind nicht vollständig, bestimmte Aspekte sollen in weiteren Studien einbezogen werden.

15d:Fehlende Vergleichbarkeit:

Die Studienziele ließen sich schlecht miteinander vergleichen, da es andere Dosierungen gab oder die Therapien nicht miteinander vergleichbar waren.

15e:Keine Studie:

Keine der Studien erfüllte die Einschlusskriterien, daher nur bedingte Auswertung möglich. Einordnung der Therapieempfehlung zu „Nicht ausreichend“.

15f: Methodische Qualität:

Qualität des Review in Abhängigkeit der eingeschlossenen Studien. Die Ermittlung der Qualität konnte im Review anhand der Konsequenzen für zukünftige Studien am Ende der Diskussion herausgelesen werden.

16. Regression

Die Regressionsgerade zeigt die Tendenz der konklusiven und inkonklusiven Reviews in einer Grafik im Laufe der Zeit.

Die eingeschlossenen Reviews wurden in *Microsoft Word 2007 Professional* übertragen und unter Beibehaltung der ursprünglichen Struktur der *Cochrane Library* geordnet und nummeriert. Die Eingabe und Auswertung der Daten erfolgte anschließend mit dem Programm *SPSS* für *Windows* (Version 18.0.0, Illinois, USA). Die Häufigkeitstabellen, Balkendiagramme und Kreuztabellen sowie die Mittelwerttabellen wurden nach der Auswertung durch das *SPSS* Programm und Bearbeitung in *Microsoft Excel* in *Microsoft Word* übernommen.

6. ERGEBNISSE

6.1 Übersicht

Die Gesamtübersicht in Abbildung 1 gibt einen Überblick über alle gefundenen Reviews mit Einordnung in die entsprechende Therapieempfehlung. Insgesamt konnten 486 Reviews in der Kategorie *Neurologie* identifiziert werden, darunter 112 Reviews, die pädiatrische Patienten einschlossen oder enthielten. Zur Gruppe der konklusiven Reviews konnten 71 Arbeiten gerechnet werden, wobei 33 eine positive Therapieempfehlung, 32 eine negative Therapieempfehlung und 6 keinen Unterschied brachten. Die 41 inkonklusiven Reviews enthielten 30 mit nicht ausreichender Datenlage für eine Therapieempfehlung und 11 die zumindest eine bedingte Empfehlung geben konnten. Innerhalb der nicht konklusiven Reviews existieren neun, die keine Studien einschließen konnten (Abb. 1).

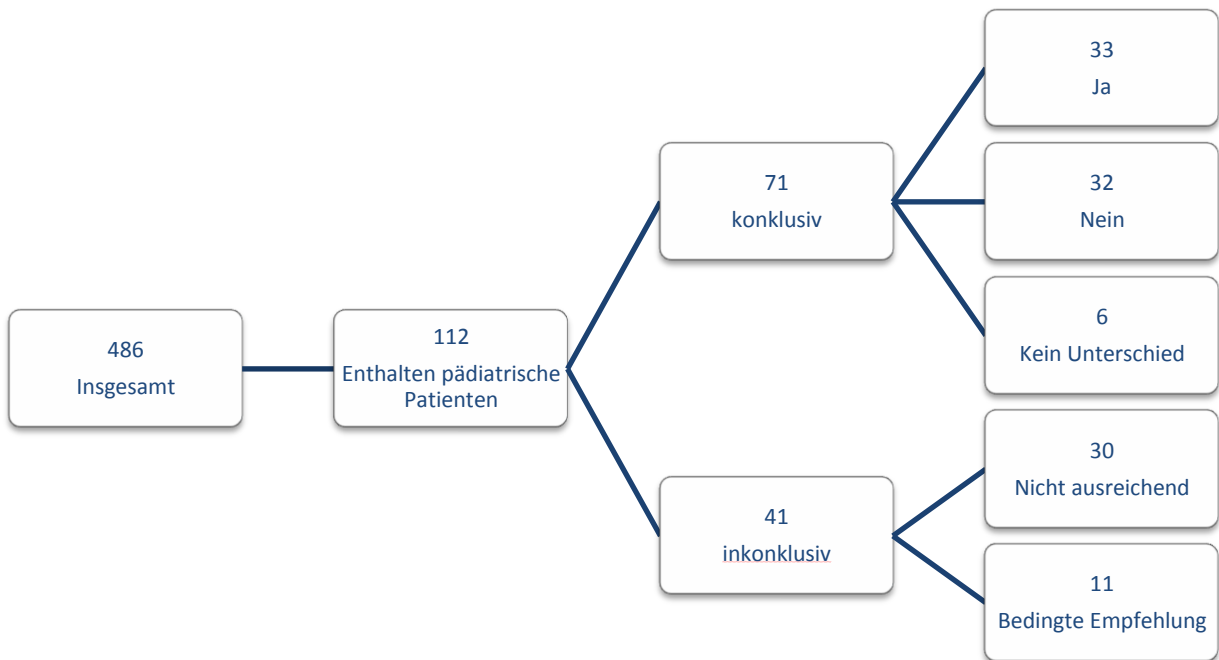


Abbildung 1: Gesamtübersicht

6.2 Publikationsjahr und Update

Die 112 eingeschlossenen Reviews wurden von der *Cochrane Review Group* in den Jahren 1997 bis 2010 veröffentlicht. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, erreichten die Publikationen

im Jahr 2004 mit 15 Reviews ihren höchsten Stand. Die wenigsten Reviews (2) wurden im Jahr 1998 veröffentlicht. In den anderen Jahren blieb die Anzahl der Publikationen weitgehend auf dem gleichen Level, wobei sich insgesamt eine sinkende Tendenz erkennen ließ (Abb. 2).

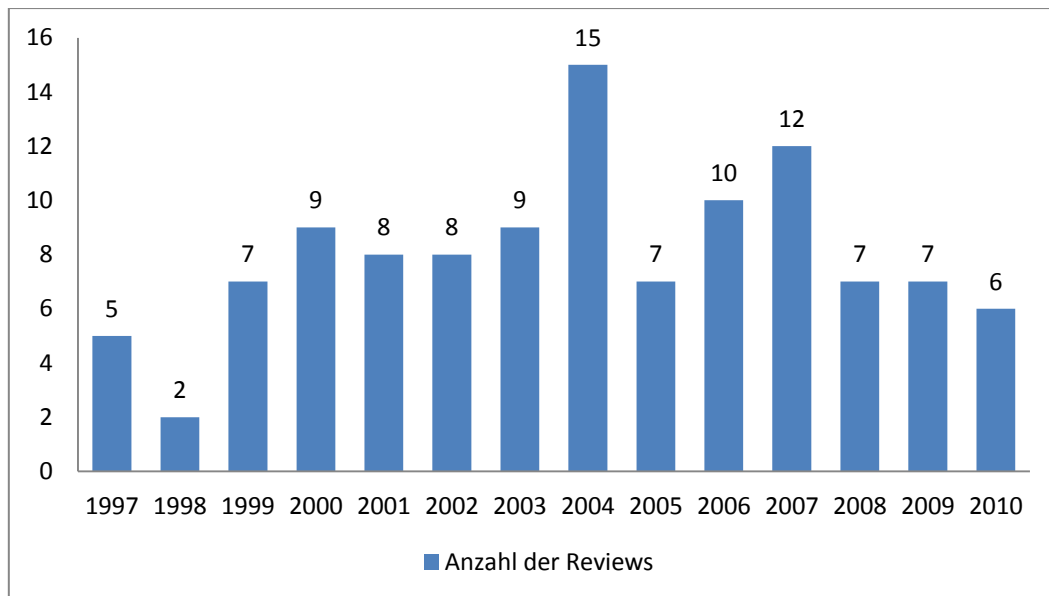


Abbildung 2: Publikationsjahr

Fasst man nun die einzelnen Jahre in Gruppen von fünf Jahren (Ausnahme: 1997-2000) zusammen ergibt sich, dass zwischen 2001 und 2005 mit 47 Stück die meisten Reviews publiziert wurden. In der Anfangszeit von 1997 bis 2000 lag diese Zahl bei nur 23 Reviews. In den Jahren 2006 bis 2010 hat die Anzahl mit 42 leicht abgenommen, erreicht aber nicht die niedrige Zahl des Anfangszeitraumes (Abb. 3).

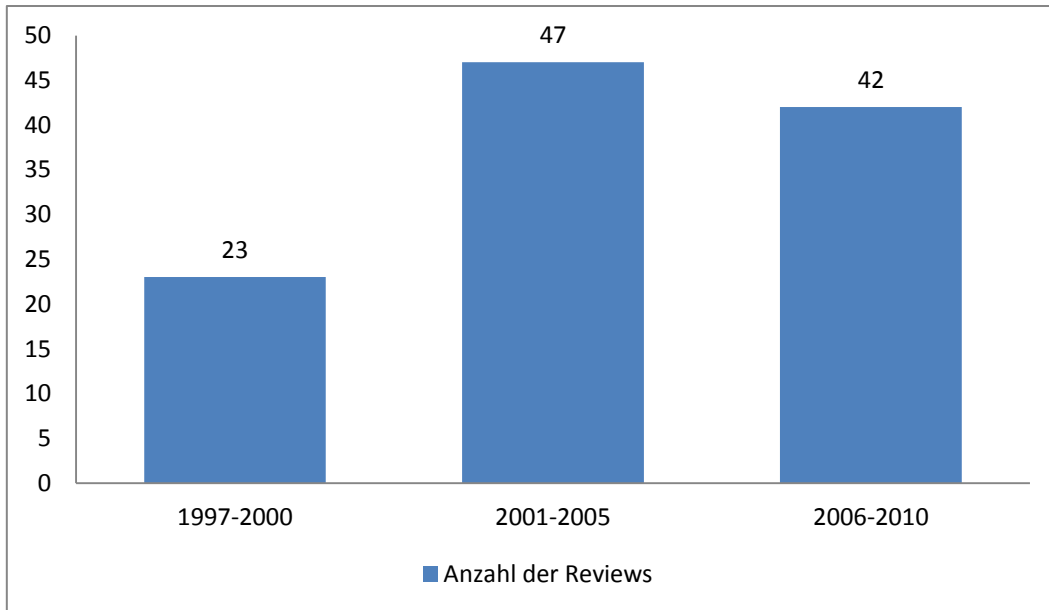


Abbildung 3: Publikationsjahre gruppiert

Bei Betrachtung der Aktualisierungen wird ersichtlich, dass insgesamt 70 der 112 Reviews aktualisiert wurden, im Gegensatz zu 42 nicht aktualisierten (Abb. 4).

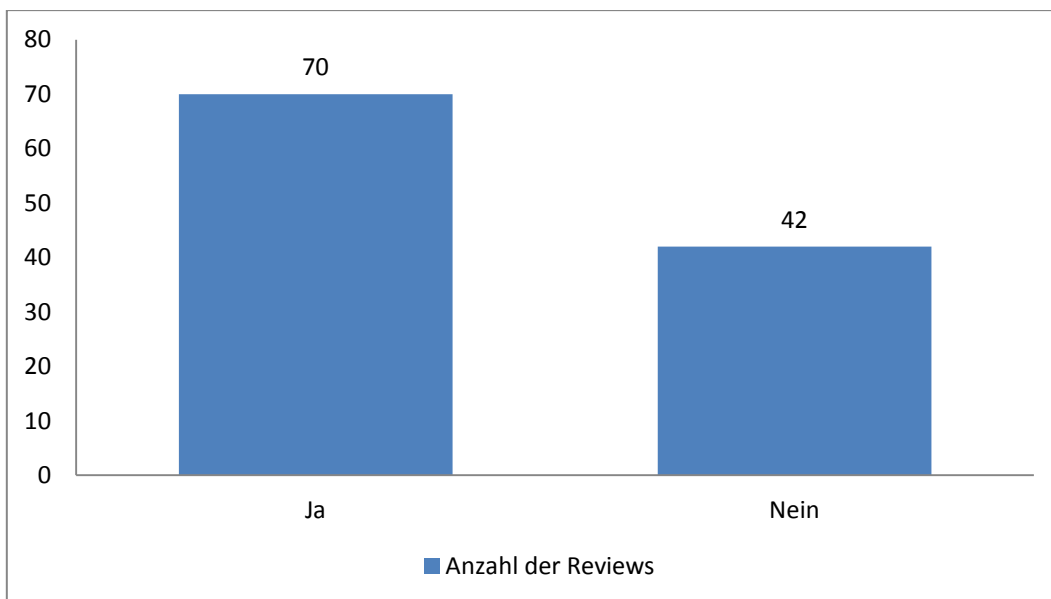


Abbildung 4: Update

Bei einem Vergleich der in Gruppen zusammengefassten Publikationsjahre und dem Update des Reviews wird deutlich, dass die Zahl der aktualisierten Reviews stetig abgenommen hat. So wurden in den Jahren 1997 bis 2000 noch 21 von 23 Reviews aktualisiert, im Zeitraum von 2001 bis 2005 wurden nur 35 von insgesamt 47 Reviews auf den neuesten Stand ge-

bracht. Zwischen 2006 und 2010 wurde das nur bei 14 von insgesamt 42 Reviews erreicht (Abb. 5).

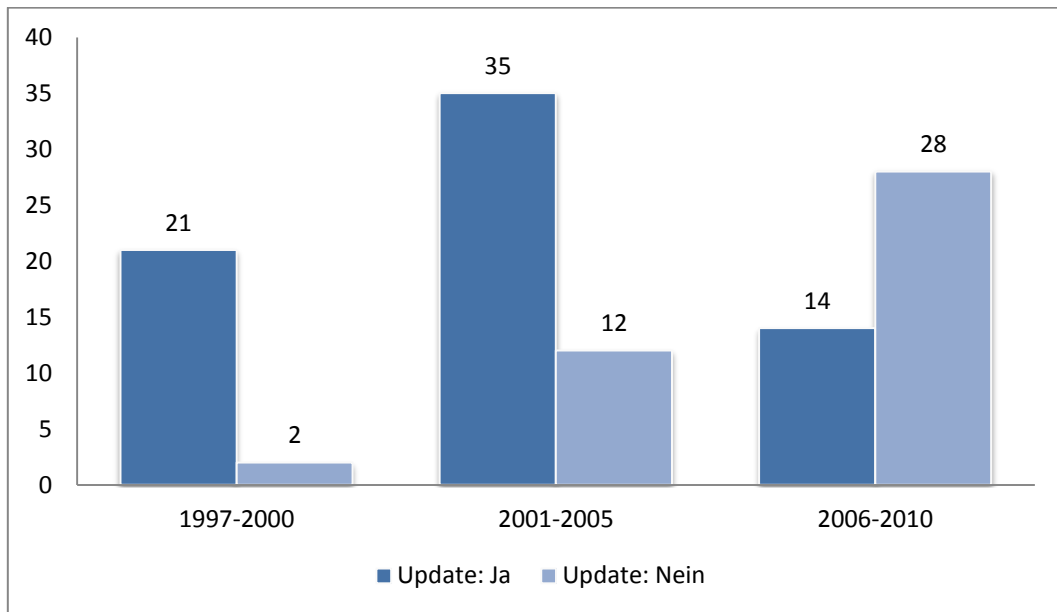


Abbildung 5: Kreuztabelle: Update abhängig vom Publikationsjahr

6.3 Kontinent und Land

Der weitaus größte Teil der Reviews ist mit 77 in Europa entstanden, dem folgend liegt Asien mit 14 systematischen Arbeiten auf dem nächsten Rang. Aus Nordamerika und Australien kamen jeweils 8 Reviews und aus Südamerika lediglich fünf Reviews. Der afrikanische Kontinent wird in der Grafik nicht aufgeführt, da dort keine Reviews erhoben wurden (Abb. 6).

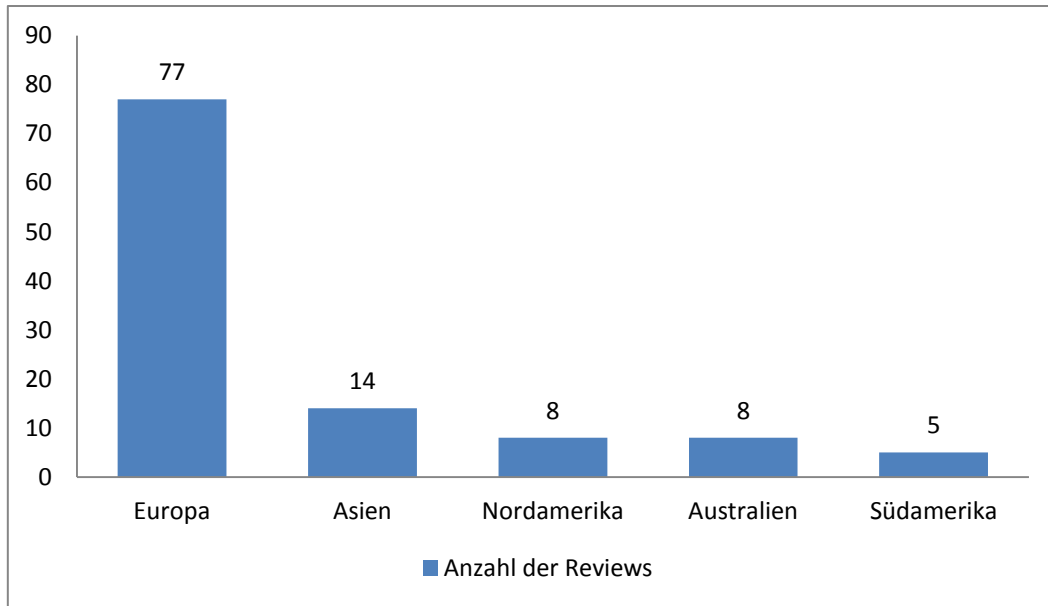


Abbildung 6: Kontinent des Review

Bei der Betrachtung der Länderverteilung zeigte sich, dass mit einer Anzahl von 55 die meisten Reviews in England verfasst wurden. Die verbliebenen 57 Reviews verteilen sich auf die Länder: Australien und Indien (je 8), USA und Niederlande (je 6), Frankreich (5), China (4), Deutschland (3), Italien (3), Brasilien (3), Kanada (2), Chile und Portugal (je 2) und Türkei, Schweden, Thailand, Dänemark und Spanien (mit je 1 Review) (Abb. 7).

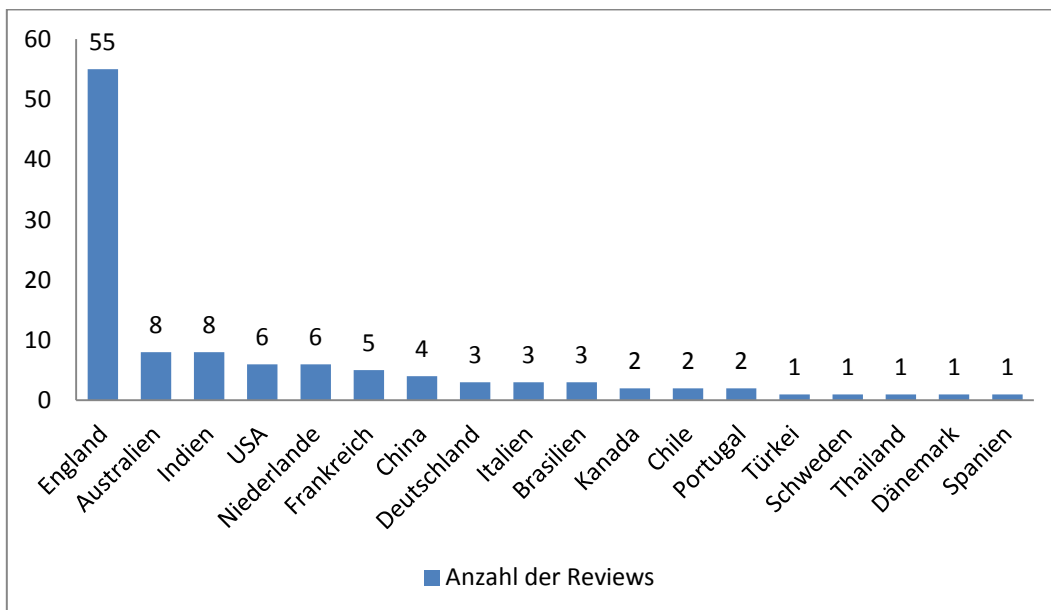


Abbildung 7: Land des Review

Der Überblick der Reviews aus Entwicklungsländern zeigt, dass insgesamt 18 der 112 Reviews von Autoren aus Entwicklungsländern erstellt wurden. Die Empfehlung ist bei 10 Reviews konklusiv, bei 8 Reviews ist die Datenlage nicht ausreichend, womit diese als nicht konklusiv betrachtet werden können (Abb.8).

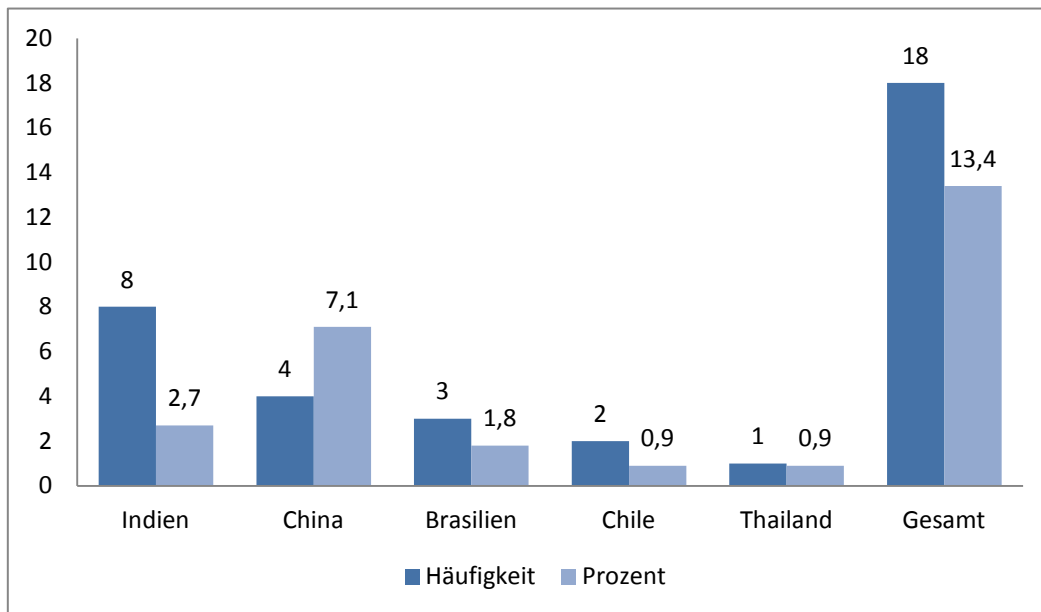


Abbildung 8: Entwicklungsländer

6.4 Anzahl der Studien

Aus Tabelle 2 ist abzulesen, dass in der Summe 2368 Studien in den 112 Reviews zunächst mit aufgenommen werden konnten, die letztlich 824 Einzelstudien eingeschlossen. Für die Therapieempfehlung wurden 771 Studien berücksichtigt. Enthalten sind zudem 210 Studien mit ausschließlich pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren. Beim Vergleich der Mittelwerte fällt auf, dass nur rund ein Drittel der zu dem Thema identifizierten Studien den Einschlusskriterien entsprach (Tab. 2).

		Gesamtanzahl der Studien (ein- geschlossen + ausgeschlossen)	Anzahl einge- schlossener Stu- dien	Anzahl ausge- werteter Studien	Anzahl pädiatri- scher Studien im Review
Gültig		112	112	112	112
Fehlend		0	0	0	0
Mittelwert		21,1	7,3	6,8	1,9
Standardfehler des Mittelwertes		1,8	0,7	0,7	0,4
Median		16,0	6,0	5,0	0
Standardabweichung		19,6	7,5	7,6	4,0
Minimum		0	0	0	0
Maximum		100	61	61	31
Summe		2368	824	771	210
Perzentile	25	8,0	3,0	3,0	0
	50	16,0	6,0	5,0	0
	75	26,7	10,0	8,8	2,0

Tabelle 2: Statistischer Überblick über die Anzahl der Studien in den Reviews

Betrachtet man die Anzahl der gefundenen Studien und gruppiert diese zu je 20 Studien wird deutlich, dass in den meisten Reviews, 68 an der Zahl, zwischen einer und 20 Studien gefunden wurden. Immerhin in 27 Arbeiten konnten zwischen 21 und 40 Studien gefunden werden, bei acht Reviews waren es dann schon 41 bis 60 Studien. Jeweils drei Reviews enthielten 61 bis 80 und 81 bis 100 Studien. Zu drei Fragestellungen konnten gar keine Studien gefunden werden (Abb. 9).

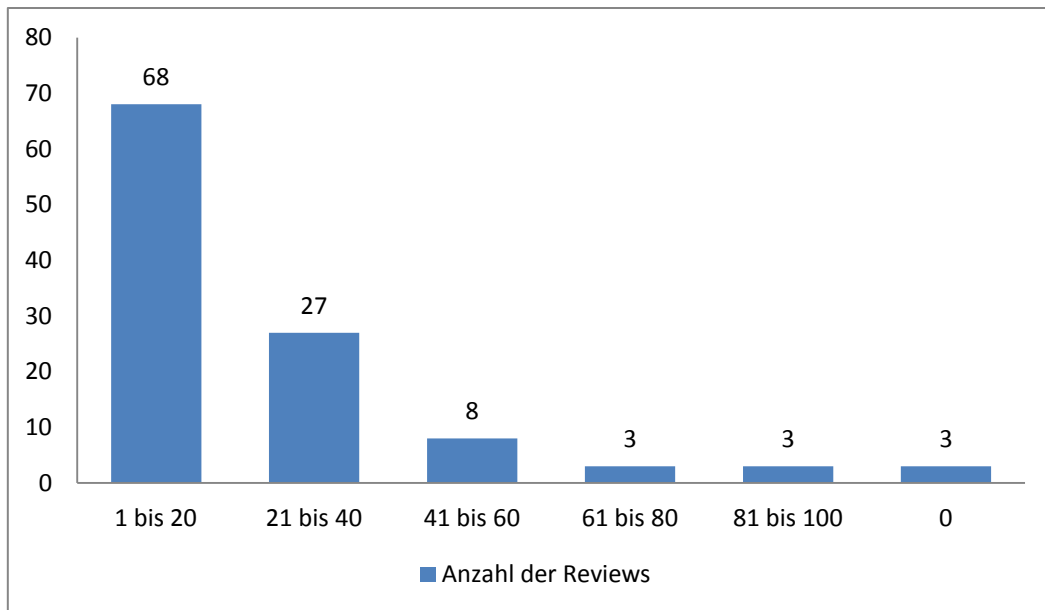


Abbildung 9: Gruppierte Anzahl aller gefundener Studien

Bei den eingeschlossenen Studien entfiel der größte Teil von 100 Reviews auf die Gruppe mit eins bis 20 Studien. Die verbliebenen Reviews verteilten sich mit dreien auf die Gruppe mit 21 bis 40 Studien, ein Review enthielt zwischen 61 und 80 Studien und acht Reviews konnten keine Studien einschließen. Der Bereich von 41 bis 60 Studien enthielt kein Review, weswegen dieser in der Grafik nicht aufgeführt wurde (Abb. 10).

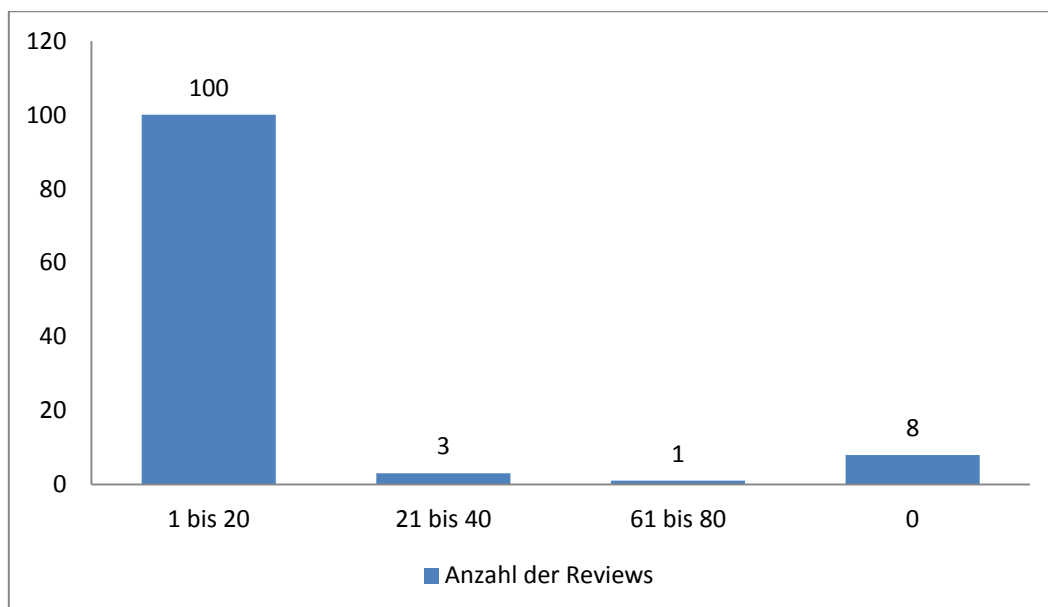


Abbildung 10: Anzahl eingeschlossener Studien

Zwischen der Anzahl der eingeschlossenen und der der ausgewerteten Studien bestand lediglich ein marginaler Unterschied. Bei einem Review wurde die einzige eingeschlossene Studie bei der Auswertung nicht berücksichtigt (Abb. 11).

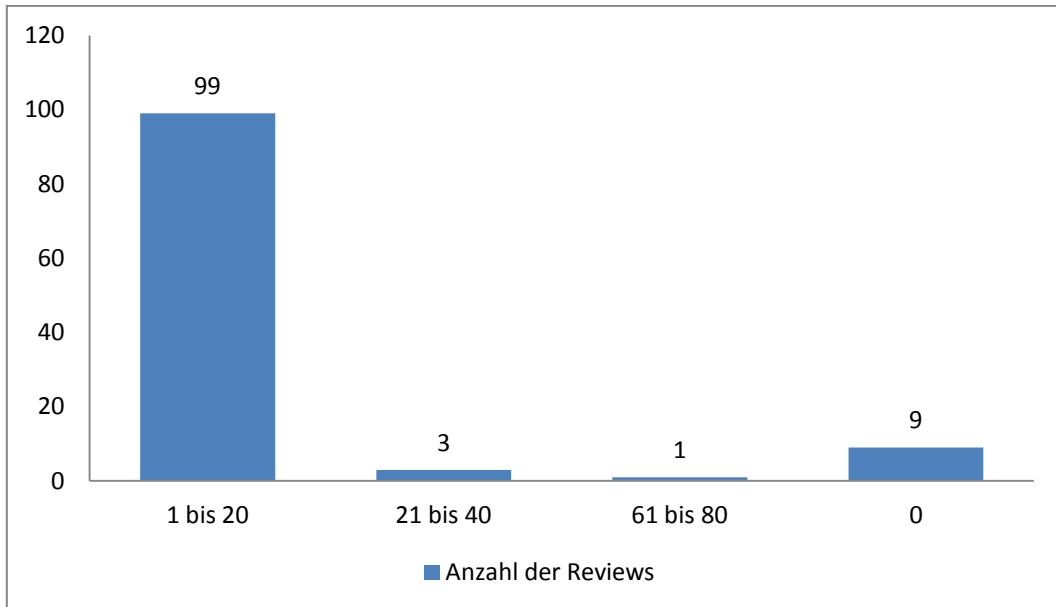


Abbildung 11: Anzahl ausgewerteter Studien

Desweiteren wurde erfasst, welche Reviews eine eindeutig pädiatrische Fragestellung enthielten. Dabei konnten lediglich 17 der 112 Reviews identifiziert werden (Abb. 12).

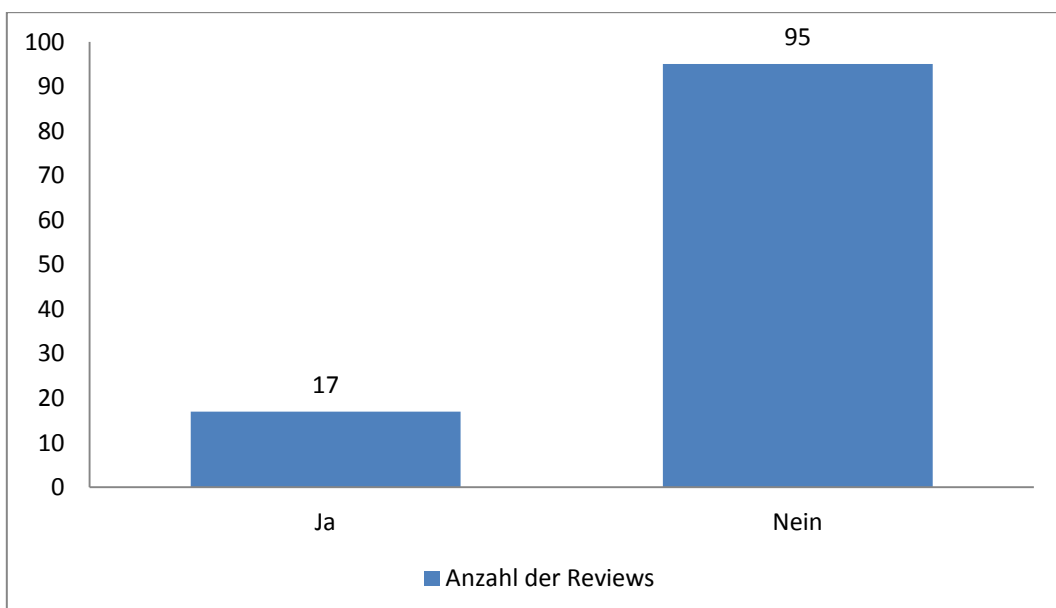


Abbildung 12: Pädiatrische Fragestellung des Review

Um die pädiatrischen Gesichtspunkte noch besser zu erfassen, wurden zudem alle eingeschlossenen und ausgewerteten Studien im Review nach genauen Altersangaben durchsucht. Das Ziel war die quantitative Erfassung der pädiatrischen Studien in den Reviews. Das Ergebnis zeigte, dass immerhin in 54 der 103 Reviews mindestens eine pädiatrische Studie eingeschlossen war. Die verbleibenden 49 Reviews enthielten keine pädiatrischen Studien (Abb. 13).

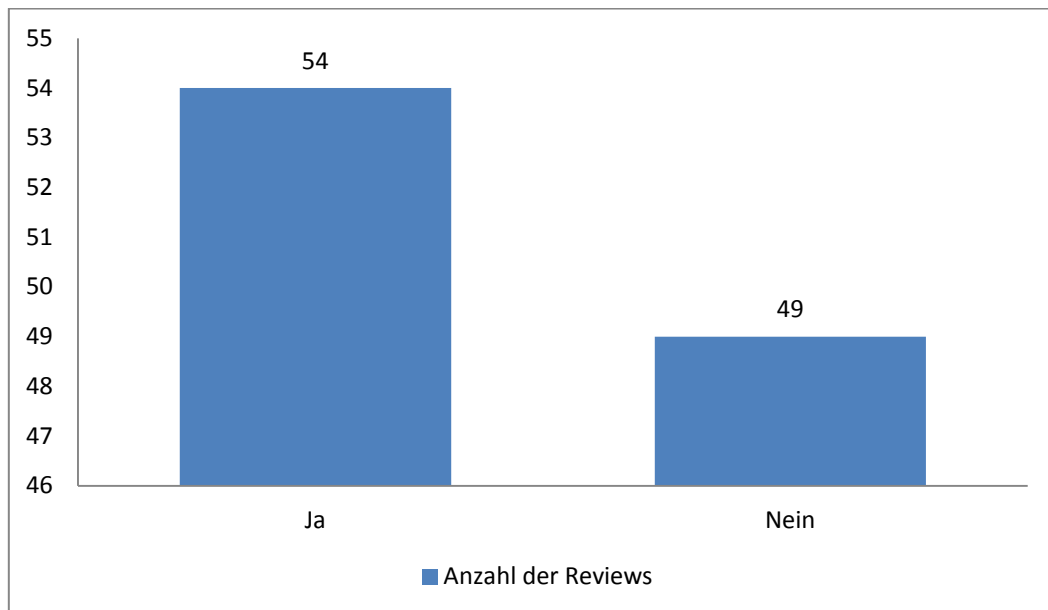


Abbildung 13: Pädiatrische Studien im Review

In Abbildung 14 ist noch einmal aufgeführt, dass 58 Reviews keinerlei pädiatrischen Studien enthielten. Die verbleibenden 54 Reviews zeigten, dass bei 18 Reviews jeweils eine pädiatrische Studie beinhaltet war. Nur noch zwei pädiatrische Studien konnten in zehn der Reviews gefunden werden und immerhin in sieben Reviews konnten drei davon identifiziert werden. In acht der Reviews waren das vier pädiatrische Studien. Die restlichen 11 Reviews beinhalteten fünf oder mehr pädiatrische Studien (Abb. 14).

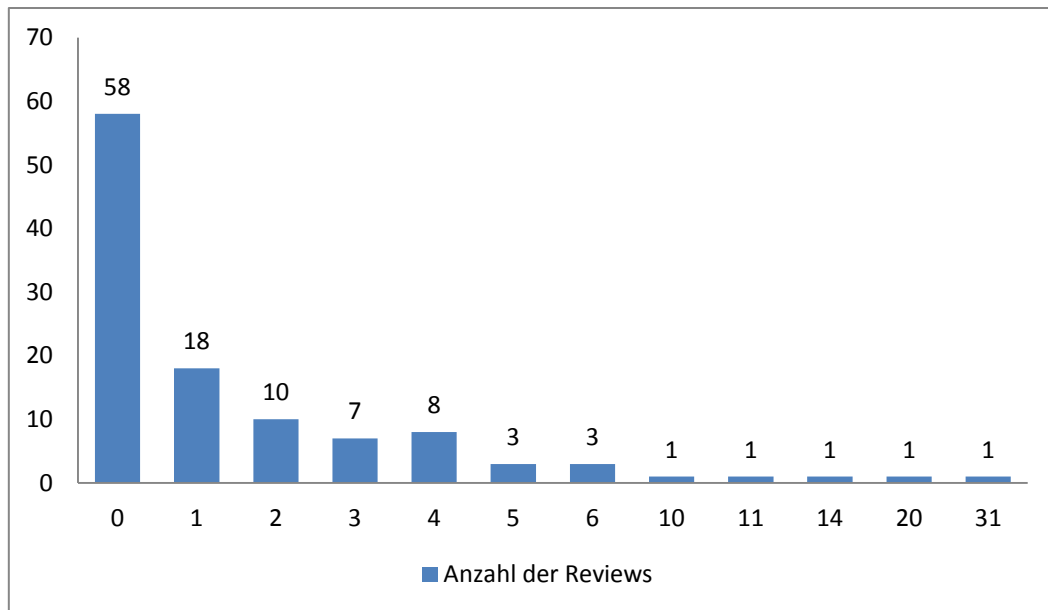


Abbildung 14: Anzahl pädiatrischer Studien

6.5 Patientenanzahl

Erfasst wurde auch die Anzahl der untersuchten Patienten der eingeschlossenen Studien und diese wurden für jedes Review addiert. Um die unterschiedlichen Werte anschaulicher zu gestalten wurde das Ergebnis in Gruppen eingeteilt. Es fanden sich in 23 Reviews zwischen null und 100 Patienten. In 36 Reviews waren zwischen 101 und 500 Personen enthalten, was zugleich das Maximum darstellt und nach der Tabelle der statistischen Werte der Median von 433 Patienten eben dieser Gruppe entspricht. Desweiteren waren bei 26 Reviews zwischen 501 und 1000 untersuchte Patienten und in 24 Reviews lag diese Zahl bei 1001 bis 5000. In nur einem Review lag diese Zahl zwischen 5001 und 10000 Patienten und lediglich zwei Reviews enthielten mehr als 10000 Personen (Abb. 15).

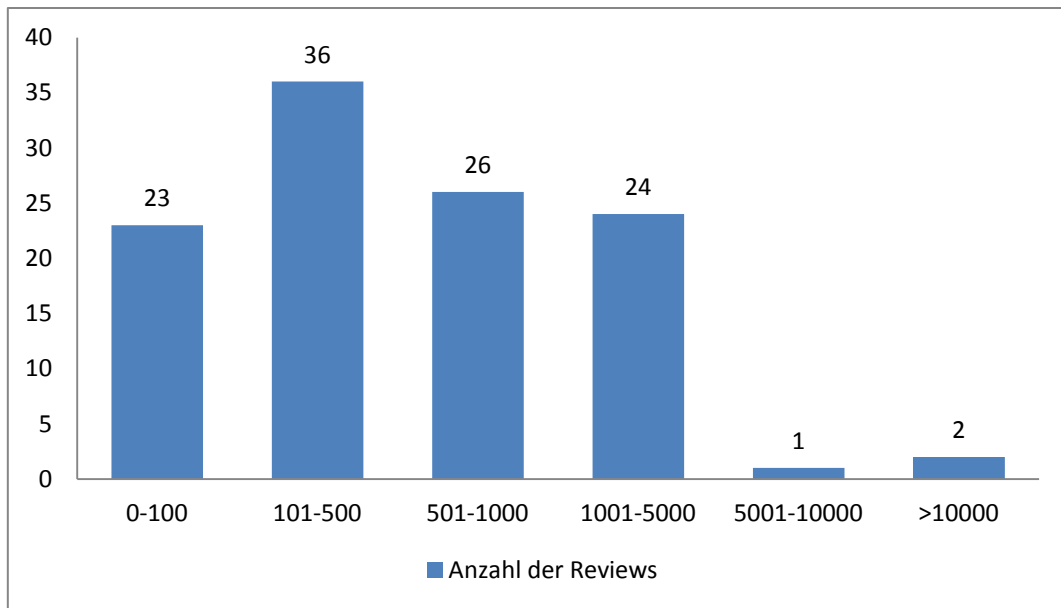


Abbildung 15: Patientenanzahl in den Reviews

Die statistische Auswertung zeigt, dass sich in der Summe von 112 Reviews eine Zahl von 167988 Patienten fand, wobei das Maximum bei 75751 Personen in einem Review lag. Der Mittelwert lag bei rund 1500 Patienten, doch aufgrund des großen Standardfehlers gilt der bei 433 Personen befindliche Median als aussagekräftiger. Das 25. Perzentil wurde bei 128 Patienten erreicht, das 75. hingegen war bei 988 Patienten angesiedelt (Tabelle 3).

Anzahl gültiger Reviews	112	
Fehlende Reviews	0	
Mittelwert	1500	
Standardfehler des Mittelwertes	685	
Median	433	
Minimum	0	
Maximum	75751	
Summe	167988	
Perzentile	25	128
	50	433
	75	988

Tabelle 3: Statistik zur Patientenanzahl

6.6 Patientenalter

Bei der Auswahl der Parameter für die Auswertung sollte eine Erfassung der Altersverteilung erfolgen. In der Datenerhebung konnten jedoch keine festen Altersintervalle festgelegt werden, sodass mit 50 Reviews fast die Hälfte keiner Altersgruppe zugeordnet werden konnte. Bei 19 Arbeiten fehlte in der Mehrzahl der Studien eine Altersangabe und bei 19 Arbeiten wurden sogar keinerlei Angaben zum Alter der untersuchten Patienten gemacht. Den 17 pädiatrischen Reviews war zu entnehmen, dass 13 davon keine Altersangaben enthielten und somit nur der Gruppe der 0 bis 18-jährigen zugeordnet werden konnten (Abb. 16).

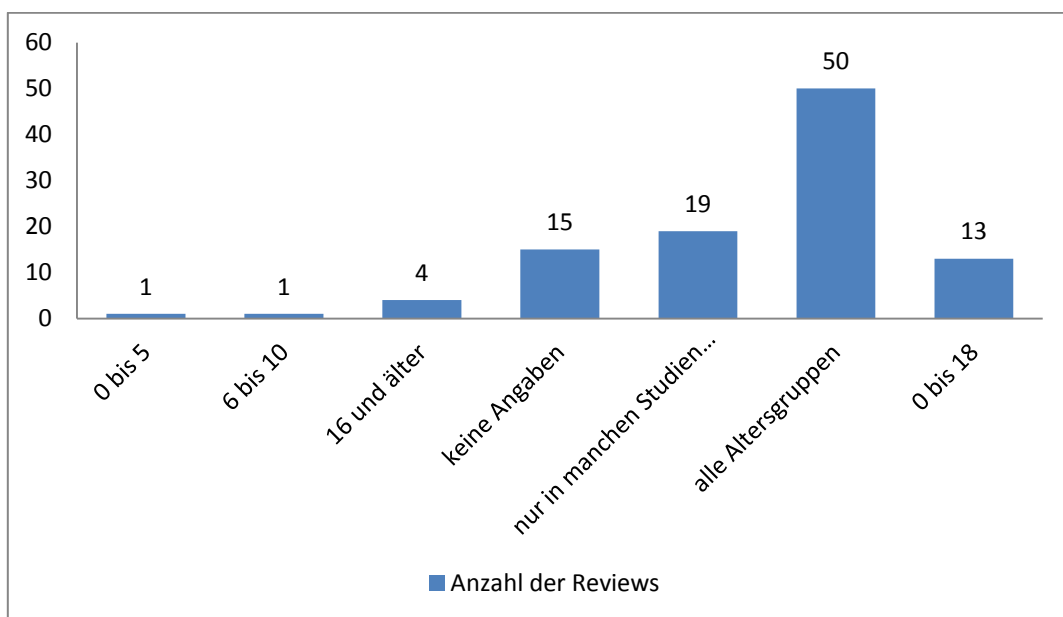


Abbildung 16: Einteilung Patientenalter

6.7 Art der Therapie

Anhand der Fragestellung und den Informationen aus der Zusammenfassung der Reviews konnten die verschiedenen Therapiearten erfasst werden. Abbildung 17 zeigt eindrücklich, dass 73 der 112 Reviews mehr als zwei Drittel pharmakologische Therapien untersuchten, alternativmedizinische Ansätze wurden in zehn Reviews am zweithäufigsten untersucht, gefolgt von sieben operativen Eingriffen. Die weiteren Ergebnisse sind aus Abbildung 17 abzulesen (Abb. 17).

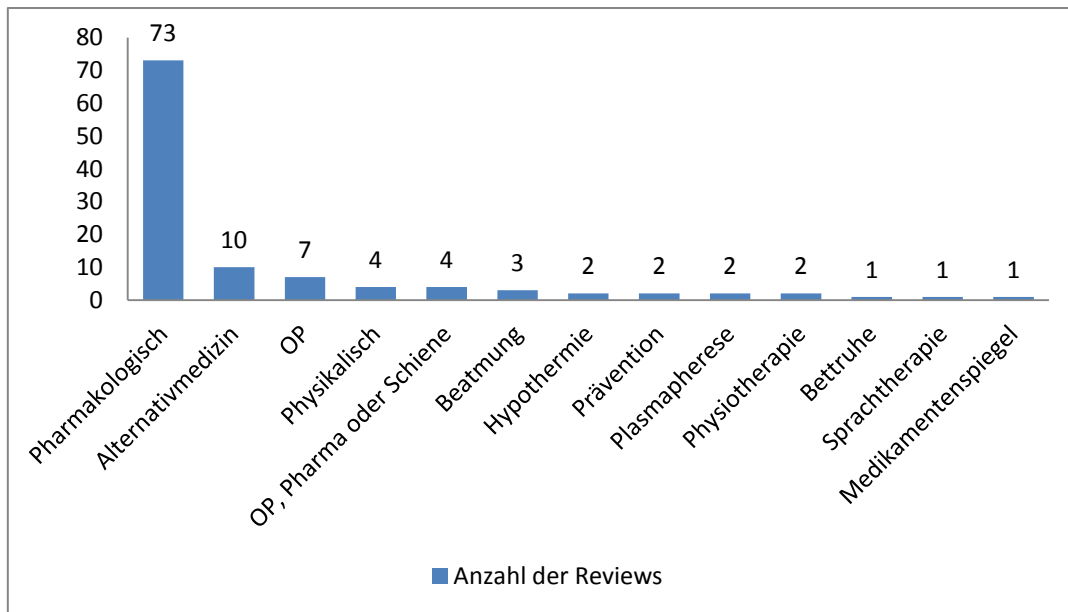


Abbildung 17: Art der Therapie

6.8 Therapieempfehlung

Da das Ziel der Dissertation vor allem auf der Empfehlung oder Ablehnung einer Therapie abzielte, wurde bei der Datenerfassung und -auswertung größter Wert auf diesen Bereich gelegt. Demnach konnte bei 33 Reviews eine klare Empfehlung zur Anwendung der untersuchten Therapie gegeben werden und bei weiteren 11 konnte eine bedingte Therapieempfehlung ausgesprochen werden. In 32 Arbeiten ergab sich eine deutliche Ablehnung der untersuchten Therapie. Die Datenlage war bei 30 Reviews nicht ausreichend, sodass keine Aussage getroffen werden konnte, ob die Therapie einen positiven oder einen negativen Effekt erzielte. Kein Unterschied zur Vergleichstherapie oder dem Placeboeffekt konnte in sechs Reviews nachgewiesen werden, wodurch die Entscheidung zur Anwendung der untersuchten Therapie nach wirtschaftlichen und patientenspezifischen Gesichtspunkten gefällt werden kann (Abb. 18).

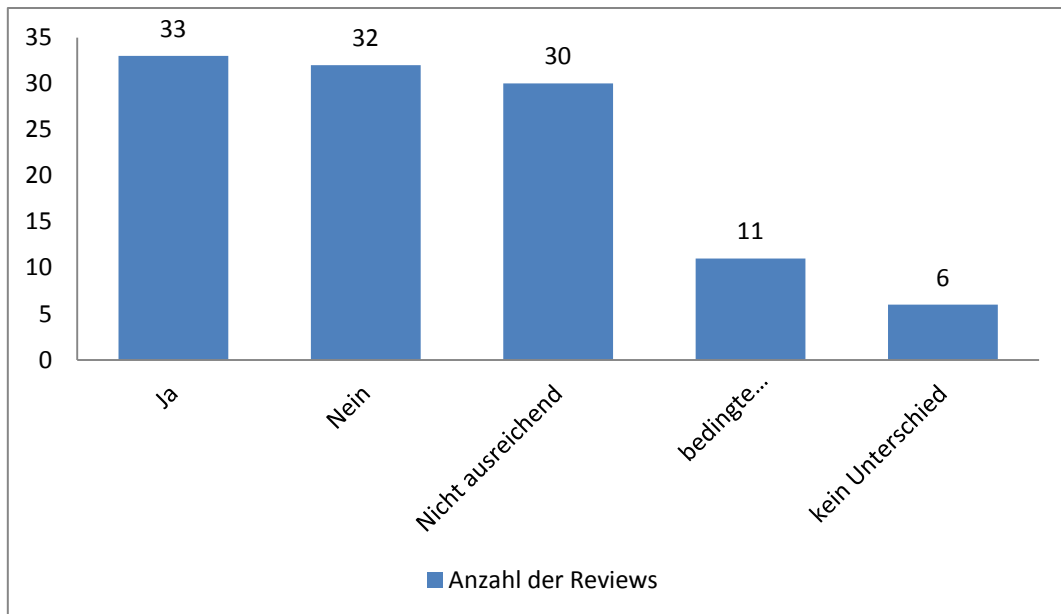


Abbildung 18: Therapieempfehlung

Eine der zentralen Fragen ist, wie viele der neuropädiatrischen Studien zu einem sicheren Ergebnis gelangt sind. Zu den 71 konklusiven Reviews konnten die 33 Reviews mit der positiven Therapieempfehlung, die 32 Reviews mit der negativen Therapieempfehlung und die 6 Reviews, die keinen Unterschied feststellen konnten gerechnet werden. Die Gruppe der 41 nicht konklusiven Reviews umfasst die 30 Reviews mit schlechter Datenlage ohne Therapieempfehlung, sowie die 11 Reviews mit bedingter Therapieempfehlung (Abb. 19).

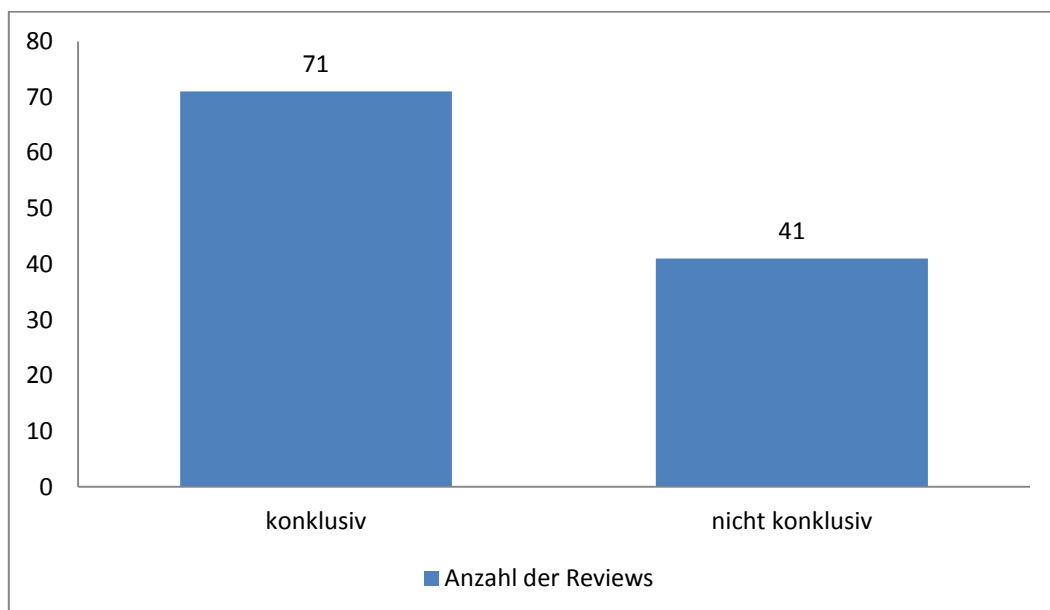


Abbildung 19: Therapieempfehlung zusammengefasst

Betrachtet man die Entwicklung der Therapieempfehlung über die Jahre, so lässt sich ablesen, dass bei etwa gleich bleibender Anzahl an veröffentlichten Reviews in den Jahren 2001 bis 2005 und 2006 bis 2010 mit nur noch 9 statt bisher 15 deutlich weniger eindeutig positive Empfehlungen zu verzeichnen waren und im Gegenzug die Anzahl der negativen Empfehlungen von 11 auf 14 zunahm. Da in den Jahren 1997 bis 2000 vergleichsweise wenige Reviews publiziert wurden, war ein direkter Vergleich mit den folgenden Jahren schwierig. Prozentual gesehen waren bei den Reviews der Jahre 1997 bis 2000 am häufigsten positive Therapieempfehlungen und die Anzahl der Reviews mit nicht ausreichender Datenlage war vergleichsweise niedrig (Abb. 20).

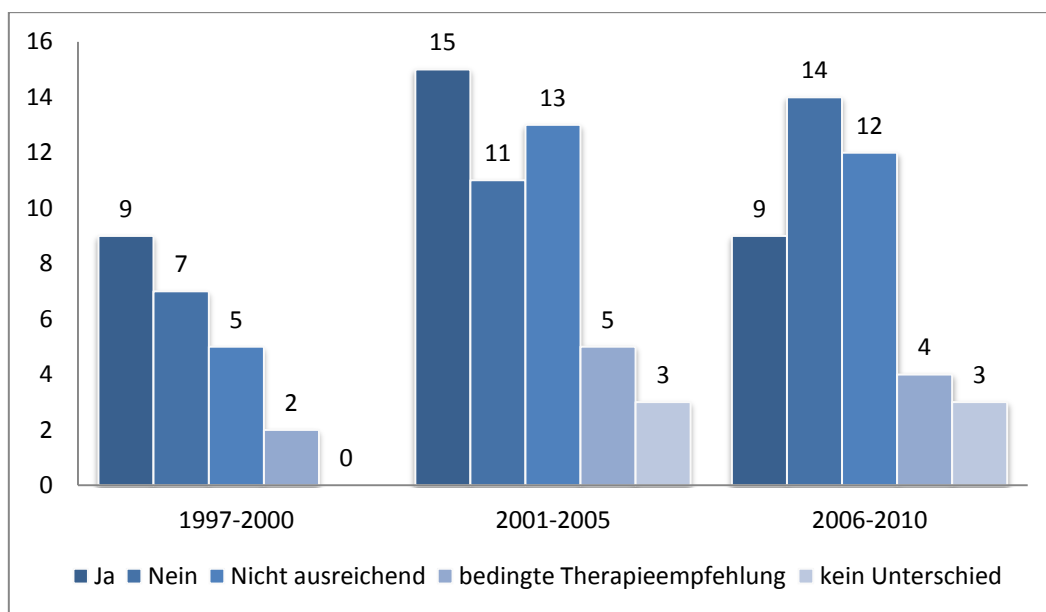


Abbildung 20: Kreuztabelle Therapieempfehlung nach Publikationsjahr

Der Vergleich der Therapieempfehlung mit der Aktualisierung zeigte, dass 23 der 33 positiv empfohlenen Reviews nach neuen oder veränderten Studien durchsucht wurden. Auch bei den negativen Entscheidungen wurden 20 der 32 Reviews aktualisiert und ebenso fand sich unter denen mit bedingter Therapieempfehlung bei 9 von 11 Studien ein Update. Reviews mit nicht ausreichender Datenlage oder ohne signifikanten Unterschied hatten jeweils genau so viele aktualisierte Reviews wie nicht aktualisierte. So waren in der Gruppe der nicht ausreichenden jeweils 15 Reviews und bei der ohne Unterschied jeweils 3 Reviews mit und ohne Update (Abb. 21).

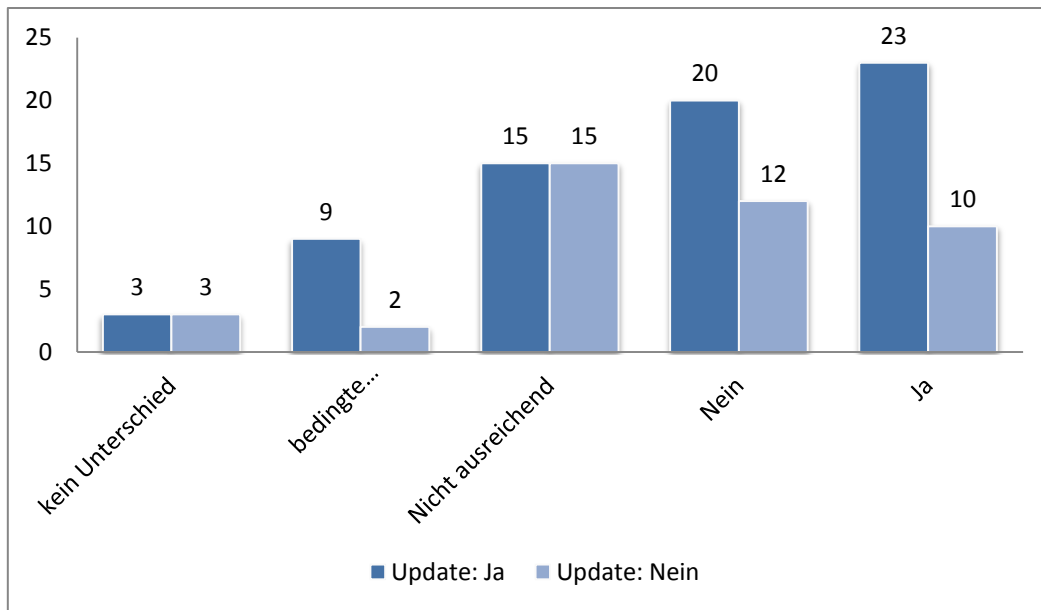


Abbildung 21: Kreuztabelle Therapieempfehlung nach Update

6.9 Kritikpunkte

Die Zusammenfassung der Kritikpunkte zeigte, dass weitere Untersuchungen mit über 82% in 85 Reviews empfohlen wurden. Eine große Heterogenität gab es bei 49 Reviews und damit 47,6%, ein zu kleines Patientenkollektiv fand sich in 48 Reviews, was 46,6% der eingeschlossenen Reviews ausmachte. Unter anderem bedingt durch die Heterogenität innerhalb des Review ergab sich bei 40 Fällen, entsprechend 38,8 % der Reviews, eine schlechte Vergleichbarkeit der Studien (Tab. 4, Abb. 22).

Kritikpunkte	Anzahl der Reviews	Prozent der Fälle
Weitere Untersuchungen notwendig	85	82,5 %
Heterogenität	49	47,6%
Untersuchte Patientenzahl zu gering	48	46,6 %
Eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien	40	38,8 %

Tabelle 4: Übersicht der Kritikpunkte

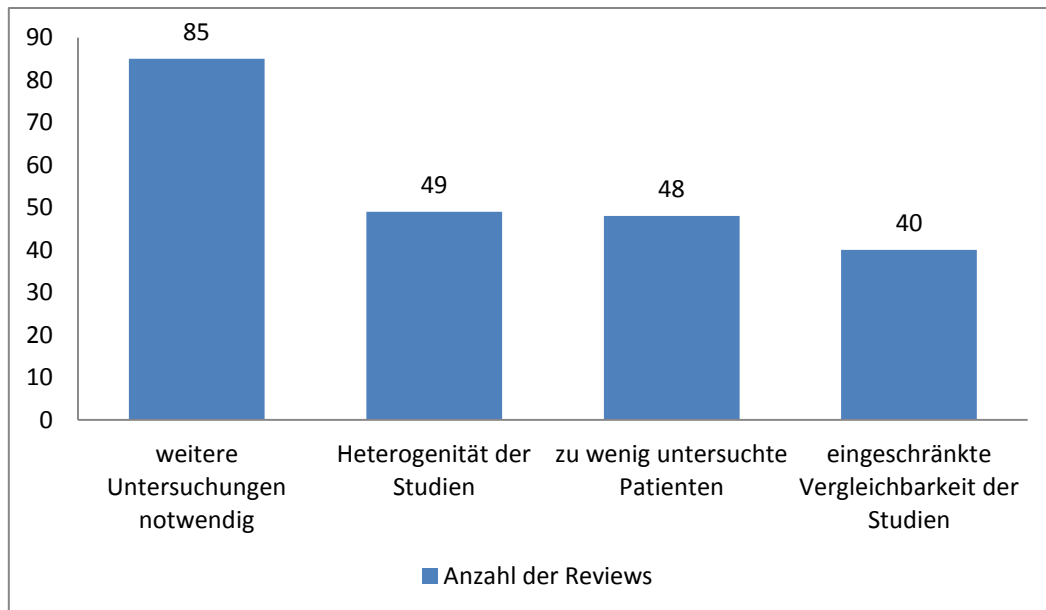


Abbildung 22: Übersicht der Kritikpunkte

6.10 Keine Studien eingeschlossen

Bei bereits eingeschlossenen Reviews mit pädiatrischer Fragestellung oder eindeutiger Zuordnung zu pädiatrischen Patienten konnten bei 10 Reviews dennoch keine Studien gefunden oder eingeschlossen werden (Abb. 23).

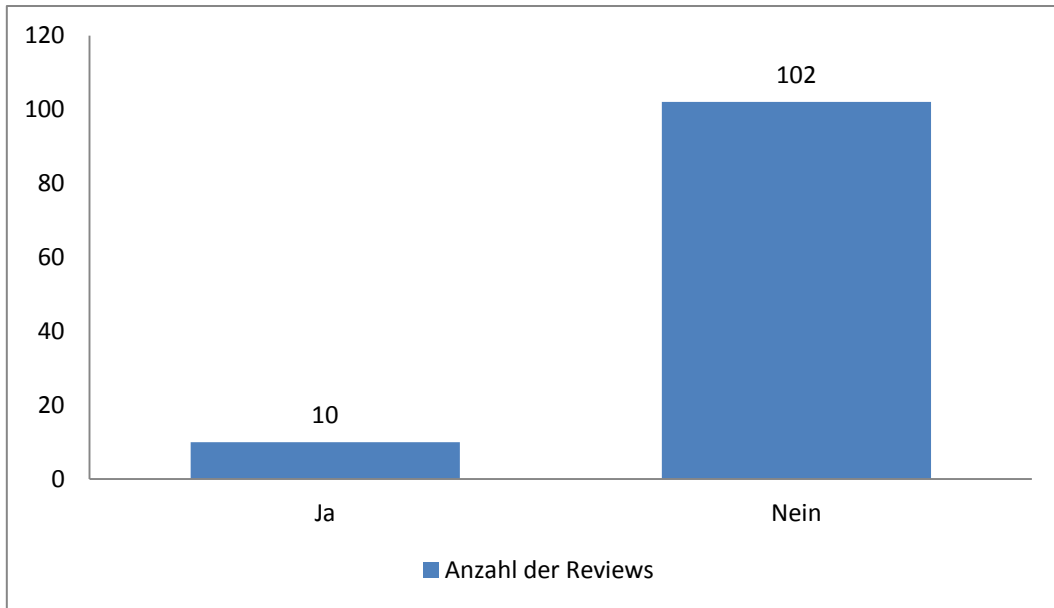


Abbildung 23: Keine Studien eingeschlossen

6.11 Qualität der Reviews

In Bezug auf die Qualität der Studien und damit der Reviews lässt sich feststellen, dass mit 37 schlechten und 36 mäßigen Reviews der überwiegende Anteil Mängel aufweist. Lediglich bei 26 Reviews konnte die Qualität als sehr gut bewertet werden. Bei den restlichen 4 Reviews gab es Studien unterschiedlicher Qualität (Abb. 24).

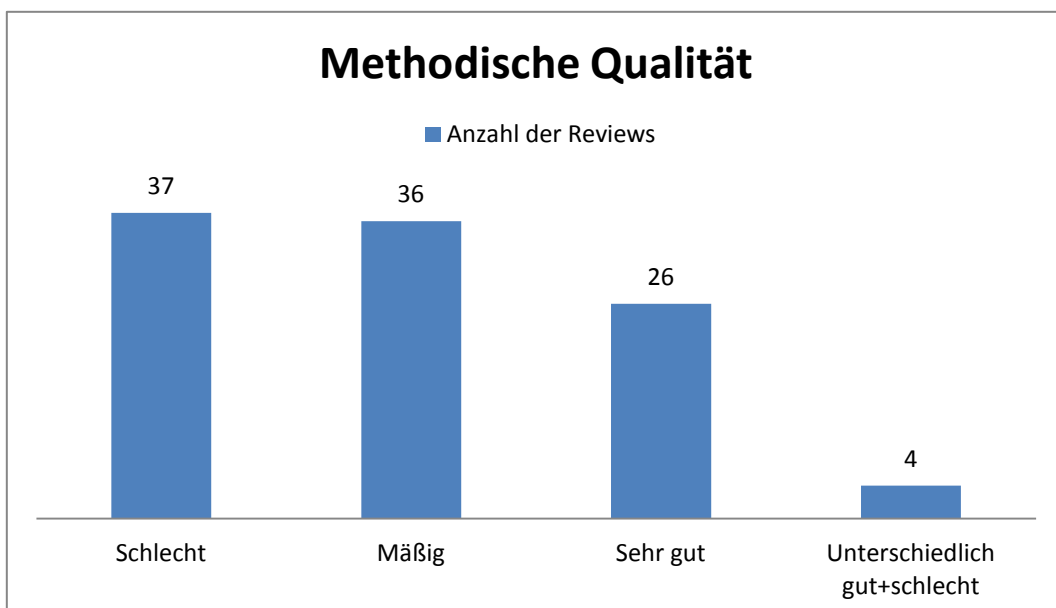


Abbildung 24: Methodische Qualität

6.12 Regressionsanalyse

Abbildung 25 zeigt die Korrelation der konklusiven Reviews und des Publikationsjahres. Die einzelnen Punkte entsprechen der Anzahl der konklusiven Reviews des jeweiligen Publikationsjahres. Die in den Jahren 1997 und 1998 geringe Zahl konklusiver Reviews steigt im Folgenden an und erreicht 2004 das Maximum mit 9 konklusiven Reviews. Anschließend fällt die Anzahl wieder ab und divergiert in den folgenden Jahren. Die eingezeichnete Regressionsgerade zeigt generell einen Anstieg der konklusiven Reviews (Abb. 25).

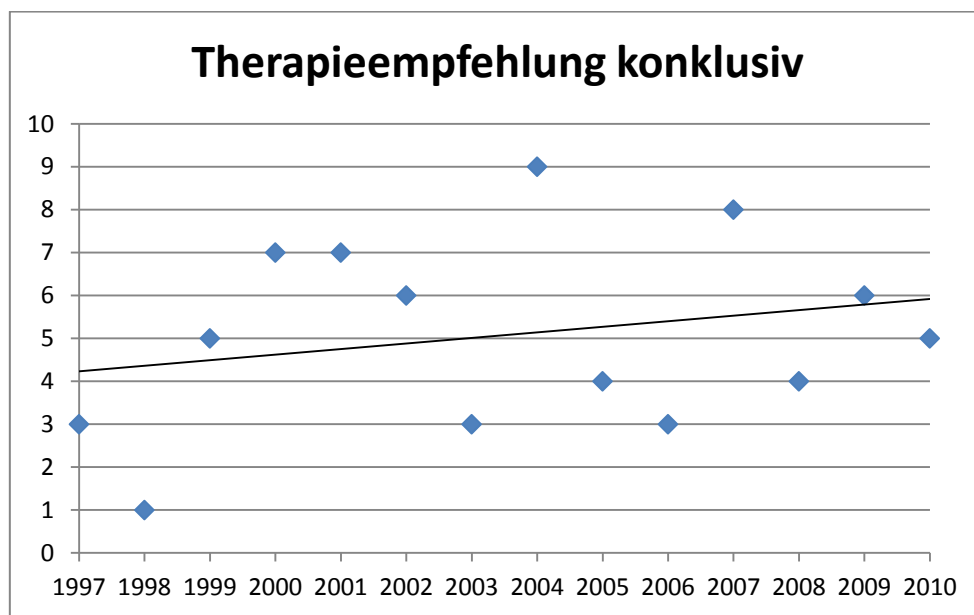


Abbildung 25: Regressionsgerade der konklusiven Therapieempfehlung

In der nachfolgenden Abbildung 26 sind die insgesamt 41 inkonklusiven Reviews in der Regressionsanalyse dargestellt. Von 1997 bis 2002 existiert eine noch geringe Anzahl inkonklusiver Reviews, im Folgenden steigen diese jedoch sprunghaft an und erreichen 2006 das Maximum von 7 Reviews. Daraufhin ist wieder ein sinkender Trend zu beobachten. Zusammengefasst ist anhand der Regressionsgerade eine über die beobachtete Zeit steigende Anzahl inkonklusiver Reviews zu erkennen (Abb. 26).

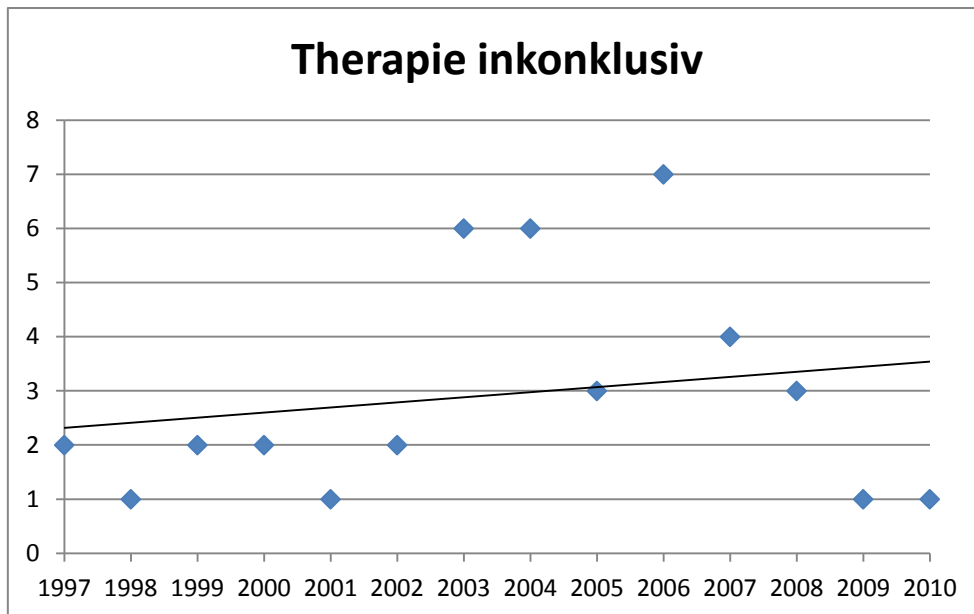


Abbildung 26: Regressionsgerade der inkonklusiven Therapieempfehlung

7. DISKUSSION

Zur Bedeutung und Kritik der Reviews in der *Cochrane Library* zum Thema Neuropädiatrie gibt es aktuell nur eine geringe Zahl an Veröffentlichungen. Die Intention war daher eine Analyse aller bestehenden *Cochrane Reviews* zu dem Fachgebiet der Neuropädiatrie durchzuführen, um eine Aussage über die Ergebnisse, Kritikpunkte und insbesondere die Bedeutung für den klinisch tätigen Neuropädiater treffen zu können. Hauptsächlich wurde das Augenmerk dabei auf die von den Autoren gegebene Therapieempfehlung für oder gegen eine Behandlung gelegt.

Von den 486 verfügbaren Reviews der Neurologie betrafen insgesamt 112 Reviews das Fachgebiet der Neuropädiatrie. Bei der Begutachtung dieser Reviews wurde als erster Parameter das Publikationsjahr notiert, in welchem das Review erstmals erschienen ist. Die erste systematische Übersichtsarbeit der *Cochrane Collaboration* wurde 1995 veröffentlicht (<http://www.cochrane.org/about-us>), dementsprechend ist die geringe Anzahl der Reviews in den ersten Jahren nachvollziehbar. Die ersten 5 neuropädiatrischen Reviews wurden 1997 publiziert. Die Anzahl der neu veröffentlichten Reviews erhöhte sich in den folgenden Jahren leicht und erreichte 2004 mit 15 Reviews den Höchststand. Anschließend stagnierte die Anzahl wieder und lag 2010, im Jahr der Datenerhebung, bei lediglich 6 neuen Übersichtsarbeiten. Grund dafür könnte der große finanzielle und zeitliche Aufwand bei der Erstellung der *Cochrane Reviews* sein. Eine weitere prägnante Komponente stellte die Aktualisierung dar, da die *Cochrane Collaboration* eine zweijährige Aktualisierung (<http://www.cochrane.org/about-us>) der Reviews vorsieht. Da knapp zwei Drittel der Reviews der Neuropädiatrie aktualisiert wurden ist die Intention tatsächlich zu erkennen, die vollständige Zielsetzung konnte aber nicht erreicht werden. Noch deutlicher wird diese Tatsache bei der Analyse des zeitlichen Verlaufs. Während in den Jahren 1997 bis 2000 noch über 90% der Reviews aktualisiert wurden, sank diese Zahl in den Jahren 2001 bis 2005 auf knapp 75% und lag zuletzt zwischen 2006 und 2010 bei lediglich einem Drittel. Diese sehr geringe Aktualisierungsrate in den vergangenen Jahren kann zum Teil dadurch erklärt werden, dass die Reviews der Jahre 2008 bis 2010 nach den Richtlinien der *Cochrane Collaboration* noch nicht aktualisiert werden mussten.

Als weiterer wichtiger Aspekt wurde die Verteilung der Kontinente und Länder angesehen. Mit mehr als zwei Drittel der Reviews ist Europa am stärksten vertreten, vermutlich weil sich dort auch der Großteil der *Cochrane Zentren* befindet. In Afrika gibt es zwar zwei *Cochrane Zentren*, allerdings wurden keine neuropädiatrischen Reviews dort erstellt.

(<http://www.cochrane.org/contact/centres>) Die restlichen Kontinente sind etwa gleichstark vertreten. Anschaulicher gestaltet sich die Verteilung beim Blick auf die einzelnen Länder. Dort sticht England mit fast der Hälfte aller Reviews erheblich hervor. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass die *Cochrane Collaboration* ihre Ursprünge und den Hauptsitz im englischen Oxford hat. Darüber hinaus ist anzumerken, dass nur das Land des Erstautors aufgeführt wird, die Reviews aber oftmals in Kooperation mit Review Gruppen anderer Länder erstellt werden.

Mit den 18 Reviews der Entwicklungsländer Indien, China, Brasilien, Chile und Thailand sind diese Länder gemessen an der Bevölkerung drastisch unterrepräsentiert. Allein in China und Indien leben über 2,5 Milliarden Menschen, was bei knapp 7 Milliarden Menschen im Jahr 2011 mehr als einem Drittel der Weltbevölkerung entspricht (http://www.prb.org/pdf11/2011population-data-sheet_eng.pdf). Das zentrale Problem ist dabei wieder die Kostenintensität bei der Erstellung von hochwertigen Studien und somit der Grundlage von systematischen Übersichtsarbeiten. Die Anwendung der Ergebnisse aus den Studien und Reviews gestaltet sich zudem sehr schwierig, da u.a. die Behandlung - vor allem die medikamentöse Therapie - sehr teuer und in den Entwicklungsländern oftmals auch nicht verfügbar ist

(http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf). Dennoch ist die Bedeutung der EbM auch für die ärmeren Länder unumstritten. Die WHO stützt sich bei der Erstellung von Leitlinien für die Behandlung von Krankheiten in der Entwicklungsländer unter anderem auf die Evidenz der *Cochrane Reviews* und der *GRADE Working Group* (http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/guid_for_guid.pdf, 2003). Daher ist es von enormer Bedeutung die Bevölkerung für die EbM zu sensibilisieren und den Politikern und Klinikern diese näherzubringen. Dazu hat eine Arbeitsgruppe des Tropeninstituts aus Liverpool einen vierstufigen Plan erstellt, um die Konzepte der EbM besser zu kommunizieren. Angefangen wird bei der Erkenntnis der wirksamen Therapiemöglichkeiten und deren Anwendung. Die zweite Stufe beinhaltet die Einbindung von Zielgruppen, wie Politikern und Gesundheitsministern bei der Diskussion der Therapieempfehlungen. Als dritte Stufe wird die Erkennung und Einbindung von interessierten Wissenschaftlern bei der Entwicklung von Pilotprojekten genannt. Zuletzt steht die Zusammenarbeit mit Regierungen und das Training von Ärzten, Schwestern und weiterem medizinischen Personal zu evidenzbasierten Lösungen im Vordergrund (Garner, Meremikwu, Volmink, Xu, & Smith, 2004).

Die Analyse der *Cochrane Reviews* beinhaltet auch jeweils die Erfassung der insgesamt zu dem Thema gefundenen Studien, sowie die Zahl der letztlich eingeschlossenen Studien. Im

Laufe der Begutachtung stellte sich heraus, dass bei einigen Reviews nicht alle zunächst eingeschlossenen Studien bei der Auswertung berücksichtigt wurden. Gründe dafür waren vielfältig; als Beispiel kann das Review von *Tudur Smith* genannt werden, bei dem die Monotherapie der Epilepsie mit den Medikamenten *Carbamazepin* und *Phenobarbital* untersucht wurde. Von den 12 gefundenen Studien entsprachen 9 den Einschlusskriterien, wobei letztlich aber nur 4 Studien der Analyse zugeführt werden konnten. Zu den anderen 5 Studien waren keine individuellen Patientendaten verfügbar, sodass keine akkurate Untersuchung möglich war (Tudur Smith C, 2003). Vergleicht man Median und Mittelwert der gefundenen und eingeschlossenen Studien, ist erkennbar, dass nur etwa ein Drittel der gefunden Studien inkludiert wurden. Als meistgenannte Begründung für den Ausschluss galten nicht randomisierte, kontrollierte Studien gefolgt von fehlender Placebokontrolle. Desweiteren lässt sich herauslesen, dass zu den allermeisten Reviews zwischen 1 und 20 Studien gefunden und eingeschlossen werden konnten. Ein großer Kritikpunkt ist allerdings die geringe Anzahl an pädiatrischen Reviews. So konnten lediglich 17 der 112 Reviews mit einer pädiatrischen Fragestellung identifiziert werden. Doch gerade bei der Behandlung von Kindern ist die Verbesserung der Studienlage von herausragender Bedeutung, da viele Arzneimittel im sogenannten „off-label use“ angewendet werden (Spielberg, 2010). Darunter versteht man den Gebrauch eines bereits zugelassenen Medikaments für eine nicht genehmigte Indikation. In der Pädiatrie bedeutet dies, dass viele Medikamente eine Zulassung für Erwachsene besitzen, nicht jedoch für Minderjährige. Verordnet der Arzt dem jungen Patienten trotzdem ein solches Medikament, so geschieht das auf dessen Verantwortung und im Falle eines Regresses würden Gutachter eine fälschliche Arzneimittelverwendung bescheinigen und der Arzt könnte vor Gericht zur Verantwortung gezogen werden (<http://www.g-ba.de/institution/sys/faq/78/>). In der Kinderheilkunde wird nach Angaben der EMA (Europäische Arzneimittelkommission) etwa die Hälfte aller Medikamente außerhalb deren Zulassung verwendet, im stationären Bereich sogar 70%. Laut einer neuen Arzneimittelverordnung, die bereits seit Januar 2007 gilt, sollen vermehrt Arzneimittel für Kinder zugelassen werden. Dies soll auch durch Verpflichtung der Pharmahersteller zur Einreichung von pädiatrischen Studien bei der Arzneimittelzulassung erreicht werden. Allerdings erwarten sich die Pharmakonzerne keine großen Gewinne, da die Pädiatrie als kleiner Markt gilt (Spielberg, 2010). Untermauert wird die Forderung nach mehr pädiatrischen Studien durch die Tatsache, dass sich innerhalb der 824 eingeschlossenen Studien nur 210 pädiatrische Studien befinden.

Bei der Analyse der eingeschlossenen Patienten konnte ermittelt werden, dass ein Drittel der Reviews zwischen 100 und 500 Personen enthielt. Die restlichen zwei Drittel teilten sich auf

die Bereiche von 0 bis 100, von 500 bis 1000 und von 1000 bis 5000 auf. Nur ein Review enthielt zwischen 5000 und 10000 Patienten und lediglich bei 2 Reviews gab es Kohorten von mehr als 10000 Personen. Dies verdeutlicht, dass es mehr groß angelegter Studien bedarf, um ein möglichst großes Patientenkollektiv zu erhalten und somit die Aussagekraft zu verbessern. Als mögliche Lösungsansätze, um mehr Patienten rekrutieren zu können, zählt an erster Stelle die Zusammenarbeit mit den richtigen Prüfzentren mit Zahlung höherer Honorare bei Überschreitung einer bestimmten Patientenanzahl. Zudem sollte noch besser auf die Bedürfnisse der Patienten eingegangen werden, wie individuelle Öffnungszeiten, persönliche Visiten durch den Prüfarzt, intensive Betreuung und Erstattung von Fahrtkosten (<http://www.perspektive-mittelstand.de/Herausforderung-Patientenrekrutierung-Probleme-bei-der-Patientensuche-fuehren-zu-Umsatzeinbussen-in/pressemitteilung/27934.html>). Auch durch gezielte Werbung in Tageszeitungen, auf den Internetseiten der Prüfzentren und durch Einbindung von Hausärzten kann die Rekrutierung von Patienten verbessert werden (<http://www.helloarticle.com/de/erfolgreiche-patientenrekrutierung-fuer-klinische-studien-r2606.htm>).

Bei der Art der Intervention entfiel mit 73 Reviews der weitaus größte Anteil auf die pharmakologische Therapie. Primär liegt die Erklärung darin, dass medikamentöse Therapien den größten Stellenwert in der Behandlung nahezu aller Erkrankungen darstellen. Daher ist die Vielzahl an Fragestellungen zur Pharmakotherapie leicht nachvollziehbar.

Eine weitere bedeutende Komponente besteht darin, dass viele Studien von Pharmaunternehmen mitfinanziert werden und sogar Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie vermehrt als Koautoren in klinischen Studien auftreten. Ein Review von *Buchkowsky et al.* zeigte zudem eine stetige Zunahme der von der Industrie gesponserten Studien auf zuletzt 66 Prozent. Die Autoren wählten zufällig 500 Studien zwischen 1981 bis 2000 aus und analysierten die Quelle der monetären Mittel. Desweiteren konnte festgestellt werden, dass viele Studienergebnisse die Verwendung des untersuchten Medikaments bevorzugten (Buchkowsky & Jewesson, 2004). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit einer Untersuchung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die 57 Publikationen zu diesem Thema untersuchte. Im Konsens waren von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte Studien oder Studien, deren Autoren einem finanziellen Interessenskonflikt unterlagen, häufiger mit einem für die Firma oder den Sponsor positiven Ergebnis verbunden, als dies bei unabhängigen Studien der Fall war. Darüber hinaus gab es Hinweise auf eine Beeinflussung der Studienprotokolle, bei der Durchführung sowie bei der Interpretation und Veröffentlichung der Ergebnisse zu Gunsten der Pharmafirmen bis hin zu einer Zurückhaltung negativer Ergebnisse. Als positiver Aspekt wird

die vergleichbar gute oder sogar bessere methodische Qualität der pharmazeutisch finanzierten Studien erwähnt (Schott & Pachtl H, 2010). Gestützt werden diese Ergebnisse auch von einer großen Analyse kanadischer Autoren, die in knapp 70% der 318 finanziell geförderten RCTs Hinweise auf Interessenskonflikte mit der Pharmaindustrie finden konnten, darunter auch die bereits angesprochenen Einflussfaktoren (Roseman, et al., 2011). Diese Feststellungen können daher zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen. Um eine objektive Betrachtung der pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zu erzielen sollten daher vermehrt unabhängig finanzierte Arzneimittelstudien durchgeführt werden (Schott & Pachtl H, 2010).

Die größte Bedeutung bei der Datenerhebung hatte die Analyse der Therapieempfehlung (siehe Kapitel 5.2 Methodik, Unterpunkt 14). Als Beispiel für eine positive Therapieempfehlung konnte das Review von *Marson et al.* gerechnet werden, bei dem die medikamentöse Monotherapie der Epilepsie von Carbamazepin mit Valproat untersucht wurde. Dabei kam der Autor zu der Schlussfolgerung, dass die Therapie der ersten Wahl Carbamazepin wäre und dies damit den Leitlinien entspräche (Marson, Williamson, Hutton, Clough, & Chadwick, 2000). Eine negative Therapieempfehlung fand sich im Review von *Pfeffer et al.* Dabei wurden Therapiemöglichkeiten für mitochondriale Funktionsstörungen untersucht, wobei der Autor zu dem Ergebnis kam, dass trotz der Hinzunahme von acht neuen Studien keine klare Empfehlung zu jeglichen Therapien gegeben werden konnte (Pfeffer, Majamaa, Turnbull, Thorburn, & Chinnery, 2011). Das Review von *Ranganathan et al.* verglich die sofortige Absetzung antiepileptischer Medikamente bei Kindern mit dem langsamen Ausschleichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Bestehen von methodischen Mängeln und wenigen untersuchten Kindern in der einzigen eingeschlossenen Studie keine verlässliche Folgerung gezogen werden konnte (Ranganathan & Ramaratnam, 2006). Die Studienlage war somit nicht ausreichend und das Review wurde daher dieser Empfehlungskategorie zugeordnet. Demgegenüber stand die Übersichtsarbeit von *Hancock et al.*, die nach einer Behandlungsmöglichkeit für das Lennox- Gastaut Syndrom suchte. Für dieses ausschließlich pädiatrische Krankheitsbild aus dem Bereich der Epilepsien konnten die Verfasser keine hochwirksame Medikation finden, lediglich einige Arzneimittel zeigten eine gute Wirksamkeit in der ergänzenden Therapie. Die Autoren merkten zusätzlich an, dass die behandelnden Ärzte weiterhin für jeden Patienten individuell entscheiden müssten, welche Therapie den besten Nutzen haben könnte mit dem Risiko von Nebenwirkungen (Hancock & Cross, 2009). Dies konnte folglich als bedingte Empfehlung verstanden werden. Abschließend fanden sich noch sechs Reviews, die keinen Unterschied zwischen den Behandlungsmöglichkeiten feststellen konnten. Exemplarisch kann dazu das Review von *Tudur Smith et al.* betrachtet werden, das die Medikamente

Carbamazepin und *Phenytoin* in der Monotherapie der Epilepsie gegenüberstellte. Das Fazit ergab keinen signifikanten Unterschied für die untersuchten Therapieziele, wobei angemerkt wird, dass die Konfidenzintervalle sehr groß sind und somit trotzdem klinisch relevante Unterschiede bestehen könnten (Tudur Smith, Marson, Clough, & Williamson, 2002).

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Begutachtung mit der bestehenden Literatur, so lassen sich diese gut bestätigen und viele Gemeinsamkeiten bezüglich der Kritikpunkte finden. Zwar gibt es keine Untersuchungen der neuropädiatrischen *Cochrane Reviews*, jedoch finden sich in einigen Zeitschriften vergleichende Analysen von Reviews der *CNRG* (Cochrane Neonatal Review Group). In der Veröffentlichung von *Mandel et al.* wurden 170 Neugeborenen Reviews eingeschlossen und nach ähnlichen Gesichtspunkten begutachtet, wie in der hier durchgeführten Analyse. Hierbei konnten insgesamt 115 Reviews - also knapp 68 Prozent - als konklusiv eingestuft werden. Auch dort bestand der größte Anteil der konklusiven Reviews aus Medikamentenstudien. Gründe für die 55 nicht konklusiven Übersichtsarbeiten waren hauptsächlich schlechte methodische Qualität und nicht ausreichende Datenlage. Zudem konnte festgestellt werden, dass bei höherer Anzahl untersuchter Patienten eher eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden konnte. Darüber hinaus verringerte sich die Anzahl der konklusiven Reviews im untersuchten Verlauf von 1997 bis 2004. Trotz der guten Relation von konklusiven zu nicht konklusiven Reviews stellten die Autoren in 98 Prozent aller untersuchten Arbeiten die Notwendigkeit weiterer Studien fest, um die Datenlage zu verbessern und bereits getätigte Empfehlungen zu verifizieren (Mandel, Littner, F, & Lubetzky, 2006). All diese Kritikpunkte fanden sich auch in der hier durchgeführten systematischen Analyse.

Ebenso kamen in einem Leitartikel die Ärzte *McGuire et al.* zu der Erkenntnis, dass bei einer ausgedehnten Literatursuche oftmals die Studienlage nicht ausreichte, um Therapieempfehlungen auszusprechen. Obwohl dies für viele Ärzte enttäuschend wäre, so sei diese Information für die Forscher der Schlüssel für die Durchführung weiterer Studien. Desweiteren werden große, internationale und multizentrische Studien gefordert, um klinisch wichtige Auswirkungen darzulegen. Schwierigkeiten bei der internationalen Zusammenarbeit betreffen oftmals die Studienfinanzierung und die unterschiedliche Verwaltung und können so zu Verzögerungen führen. Für eine Optimierung wäre daher angebracht, dass Forscher verschiedener Gruppen vorweg Vereinbarungen über Studiendesign und Abwicklung treffen (McGuire, Fowlie, & Soll, 2010).

Eine Untersuchung von *Brok et al.* beschäftigte sich 2007 mit dem Vergleich von *Cochrane Reviews* der Neugeborenenengruppe mit bestehenden Leitlinien der Fachgesellschaft. Eingeschlossen waren 173 Reviews, von denen 133 mit den Leitlinien übereinstimmten, 31 eine

teilweise Übereinstimmung enthielten und neun keine Konsistenz ergaben. Damit ging mit mehr als drei Vierteln der Reviews die überwiegende Mehrheit konform mit den Leitlinien. Trotzdem wurden nur in einem Fünftel der Fälle die *Cochrane Reviews* bei der Erstellung der Leitlinien zu Hilfe genommen (Brok, Greisen, Jakobsen, Gluud, & Gluud, 2007).

Zum weiteren Vergleich kann eine Arbeit von chinesischen Autoren herangezogen werden, die ebenfalls die *Cochrane Library* nach Studien mit Akkupunkturbehandlung bei neurologischen Erkrankungen und deren Ergebnisse durchsuchten. Die Fragestellung konnte in 13 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, allerdings ergaben nur 2 Reviews eine positive Therapieempfehlung. Hauptgrund für die große Anzahl inkonklusiver Reviews waren geringe methodische Qualität und geringe Patientenzahl. Interessant ist allerdings die Feststellung der Autoren, dass zwar die meisten Studien in China erstellt wurden, dort allerdings in vielen Fällen die methodische Qualität schlecht war. Ganz im Gegensatz zu Studien aus Deutschland, die größtenteils von sehr guter methodischer Qualität sind. Als Erklärung geben die Autoren die großen Forschungsetats der Pharmaunternehmen an. Auch in dieser Analyse betonen die Autoren die Wichtigkeit weiterer Studien zu dem Thema und geben zu bedenken, dass die *Cochrane Datenbank* nicht unbedingt die Gesamtheit der systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs in diesem Gebiet widerspiegelt (Wang, Yang, & Liu, 2011). Eine ähnliche Arbeit mit vergleichbaren Ergebnissen lieferte eine Untersuchung von *Manheimer et al.*, die allerdings nicht nur Akkupunktur bei neurologischen Erkrankungen, sondern die *Cochrane Datenbank* nach Fragestellungen mit Traditioneller Chinesischer Medizin untersuchte. Unter den 70 gefundenen Reviews fanden sich 26 mit Akkupunktur und 42 mit chinesischer Kräuterheilkunde, sowie jeweils ein Review zu Moxa Therapie und Tai-Chi. Insgesamt konnten 29 Reviews als konklusiv eingestuft werden, wobei die geringe Anzahl der Studien und die vergleichsweise schlechte Qualität die Aussagekraft limitierte. Die verbliebenen 41 Reviews konnten aufgrund schlechter Datenlage und geringer methodischer Qualität zu keiner Empfehlung kommen. Daher wurde auch hier die weitere Erstellung qualitativ und quantitativ wertiger RCTs gefordert (Manheimer, Wieland, Kimbrough, Cheng, & Berman, 2009). In Bezug auf eine schnelle Beurteilung der methodischen Qualität konnten *Jadad et al.* bereits 1996 ein einfaches Schema entwickeln. Anhand von drei Hauptfragen nach Randomisierung, Doppelverblindung und Beschreibungen von Studienrücktritt und -abbruch wird jeweils ein Punkt verteilt, wenn die Frage bejaht werden kann. Zusätzlich gibt es einen Bonuspunkt, wenn die Art der Randomisierung genau beschrieben ist und diese Form als adäquat einzustufen ist und ebenso, wenn die Methode der Verblindung beschrieben ist und dies angemessen ist. Allerdings gibt es auch die Möglichkeit jeweils einen Punkt abzuziehen, wenn zwar die

Methode der Randomisierung oder Verblindung beschrieben ist, dies aber unsachgemäß erfolgt ist. Dies wäre beispielsweise der Fall, wenn bei der Randomisierung die Patienten nur nach Geburtsjahr oder Patientenummer ausgesucht werden würden (Jadad, et al., 1996).

Zu den gefundenen Kritikpunkten gehörte auch das Problem der Heterogenität, das bei einem Vergleich zweier und mehr Studien auftreten kann und dessen Ausprägung möglichst gering sein sollte. Im Speziellen konnte in dem für diese Arbeit eingeschlossenen *Cochrane Review* von *Soo et al.* mit der Fragestellung nach einer psychologischen Therapie gegen Angststörungen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma dargelegt werden, dass bei drei der eingeschlossenen Studien die Studienpopulationen und Therapiemöglichkeiten unvereinbar miteinander waren (Soo & Tate, 2007). Desweiteren beschreiben *Brønfort et al.* in ihrem *Cochrane Review* über nicht- invasive physikalische Behandlungen für chronischen und rezidivierenden Kopfschmerz die heterogenen Aspekte mit den unterschiedlichen Kopfschmerztypen, abweichenden Patienteneigenschaften, anderen und untereinander schwer vergleichbaren Therapiearten und den Messgrößen der Studien (Brønfort, et al., 2004). In einer weiteren Veröffentlichung zu Maßnahmen bei therapie-resistenter Schizophrenie haben sich die Autoren mit dem Thema Heterogenität sehr detailliert auseinandergesetzt. Dabei ergaben schon die statistischen Tests ein signifikantes Ergebnis für dessen Vorhandensein. Als Gründe konnten die kürzere Studiendauer, die frühere Publikation, die unterschiedliche Ausprägung der Symptome und die kommerzielle Unterstützung durch Pharmaunternehmen angegeben werden (Moncrieff, 2003).

Schlussfolgerung

Für den Bereich der Neuropädiatrie konnten zwar keine vergleichenden Analysen der *Cochrane Datenbank* gefunden werden, allerdings zeigten die Gemeinsamkeiten zu anderen systematischen Untersuchungen von *Cochrane Reviews* (vgl. *Mandel et al.*, *Brok et al.*, *Manheimer et al.*) die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit. Zu den wichtigsten Punkten gehörten vor allem die Anzahl der konklusiven und nicht konklusiven Therapieempfehlungen und die gefundenen Kritikpunkte, die sich am häufigsten auf die geringe methodische Qualität, zu kleine Patientenzahlen und schlechte Datenlage bezogen.

Trotz der Fehler und der Kritik nehmen die *Cochrane Reviews* einen sehr großen Stellenwert in der EbM ein und zählen trotz vieler methodischer Mängel zu den hochwertigsten Analysen in der epidemiologischen Medizin (Jadad, et al., 1998). Auch hat die Arbeit der *Cochrane Collaboration* zu Verbesserungen in der Methodik geführt, wozu verbesserte Suchstrategien nach RCTs gehören (Lefebvre & Clarke, 2001). Die Tatsache dass sowohl in der hier durch-

geführten Analyse, als auch in den meisten der verglichenen Arbeiten die Mehrzahl der Reviews konklusiv waren, unterstreicht die große Bedeutung für eine bestmögliche und evidenzbasierte medizinische Therapie. Gerade auch in Hinblick auf die relativ junge Geschichte der *Cochrane Bibliothek* wird die Bedeutung in Zukunft noch weiter zunehmen. Voraussetzungen dafür sind qualitativ hochwertige RCTs, die möglichst viele der Kritikpunkte aufgreifen und weitestgehend eliminieren sollten. Desweiteren sollten die Autoren motiviert werden, die zweijährige Aktualisierung einzuhalten, zumal die steigende Anzahl der Reviews eine weitere Herausforderung darstellt (Grimshaw, 2004). Auch Leitlinien müssten in allen Bereichen, aber auch insbesondere im Bereich der Neuropädiatrie unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den *Cochrane Reviews* entwickelt werden. Auch sollte ein für jedermann kostenloser Zugang zu der kompletten *Cochrane Library* angestrebt werden, wie es bereits in einigen Ländern durch den Kauf sogenannter Länderlizenzen – darunter England und Australien – der Fall ist (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/FreeAccess.html>). Hervorzuheben ist das *HINARI* (Health InterNetwork Access to Research Initiative) Programm der *WHO*, das für Länder mit einem durchschnittlichen, jährlichen Pro-Kopf Einkommen unter 1600 US-Dollar einen kostenlosen Zugang zur *Cochrane Library* und weiteren medizinischen Fachzeitschriften und Datenbanken ermöglicht (http://www.who.int/hinari/faq/general_information/en/index.html). Dadurch wird der Zugang zu dem aktuell verfügbaren medizinischen Wissen sowohl für Patienten und deren Angehörige, als auch für Ärzte in allen Kliniken und Praxen erleichtert – und das auch in den Entwicklungsländern. Insbesondere die kritische Betrachtung der Ergebnisse ist aus den frei verfügbaren Abstracts nicht immer ersichtlich. Für den Bereich der Pädiatrie und Neuropädiatrie ist es von enormer Bedeutung Studien durchzuführen, die ausschließlich Kinder enthalten und nach Möglichkeit diese noch altersentsprechend aufzusplittern, um daraus systematische Reviews explizit für dieses Patientenkollektiv erstellen zu können und Leitlinien an diese Bedürfnisse anzupassen.

8. ANHANG

Übersicht über die 112 eingeschlossenen Studien mit Jahr der Erstpublikation, Erstautor, Originaltitel und Therapieempfehlung:

Jahr	Erstautor	Originaltitel in der Cochrane Library	Therapie-E
2010	Bilgehan Yalçın	High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma	Ja
2004	Marguerite Hill	Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease	n. ausr.
2006	Daniel KL Cheuk	Acupuncture for epilepsy	Nein
2009	Qifu Li	Traditional Chinese medicine for epilepsy	Nein
1999	Sridharan Ramaratnam	Yoga for epilepsy	n. ausr.
2003	Robert G Levy	Ketogenic diet for epilepsy	n. ausr.
2005	Lakshmi Narasimhan Ranganathan	Vitamins for epilepsy	Nein
2007	Torbjörn Tomson	Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy	Nein
2001	Rungsan Chaisewikul	Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy	Nein
2003	Catrin Tudur Smith	Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy	k. Untersch.
2002	Catrin Tudur Smith	Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy	k. Untersch.
2000	Anthony G Marson	Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy	Ja
2008	Benedict Michael	Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy	Ja
2004	Naghme Adab	Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy	bed. Empf.

1999	Anthony G Marson	Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2010	Graham Powell	Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy	k. Untersch.
2000	Sridharan Ramaratnam	Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2006	Carrol L Gamble	Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy	bed. Empf.
2000	Sergio M Castillo	Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2009	Marcus W Koch	Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures	k. Untersch.
2006	Martie Muller	Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy	k. Untersch.
2001	Stephen Taylor	Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures	Ja
2001	Catrin Tudur Smith	Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures	k. Untersch.
2008	Dora Lozsadi	Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2002	Joao Pereira	Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
1999	Nathalie Jette	Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2008	Karla Hemming	Vigabatrin for refractory partial epilepsy	Ja
2000	David W Chadwick	Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy	Ja
2003	Ewa B Posner	Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents	Nein
2002	Eleanor C Hancock	Treatment of infantile spasms	n. ausr.
2003	Eleanor C Hancock	Treatment of Lennox-Gastaut syndrome	bed. Empf.

2007	Michael Kerr	Non-pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities	n. ausr.
2007	Janine Beavis	Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities	Ja
2008	Janine Winterbottom	B Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome	n. ausr.
2001	Sridharan Ramaratnam	Psychological treatments for epilepsy	Nein
2006	Bruce Lindsay	Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy	n. ausr.
2008	Ivo W Tremont-Lukats	Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors	n. ausr.
2006	Joseph Kwan	Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors	n. ausr.
2010	Joseph Kwan	Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke	n. ausr.
2002	Michael D Privitera	Vagus nerve stimulation for partial seizures	Ja
1997	Gillian Schierhout	Pharmacological treatments to prevent epilepsy following traumatic head injury	Nein
2005	Kameshwar Prasad	Anticonvulsant therapy for status epilepticus	Ja
2007	Neti Gayatri	Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms	Nein
2002	Richard Appleton	Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children	Ja
2001	Joseph Sirven	Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission	Ja
2006	Lakshmi Narasimhan Ranganathan	Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs	n. ausr.
1999	Diane C Thompson	Helmets for preventing head and facial injuries in bicyclists	Ja
2004	Bette C Liu	Helmets for preventing injury in motorcycle riders	Ja

2009	Amanda Lane-Brown	Interventions for apathy after traumatic brain injury	Nein
2003	Simon Fleminger	Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury	Nein
2007	Cheryl Soo	Psychological treatment for anxiety in people with traumatic brain injury	Ja
2002	Francesco FL Lombardi	Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state	n. ausr.
2000	Ian Roberts	<u>Aminosteroids for acute traumatic brain injury</u>	Nein
1997	Ian Roberts	<u>Barbiturates for acute traumatic brain injury</u>	Nein
1998	Julia Langham	<u>Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury</u>	n. ausr.
1997	Phil Alderson	<u>Corticosteroids for acute traumatic brain injury</u>	Nein
2006	Juan Sahuquillo	Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury	bed. Empf.
2004	Charlene Willis	<u>Excitatory amino acid inhibitors for traumatic brain injury</u>	
2010	Pablo Perel	<u>Haemostatic drugs for traumatic brain injury</u>	
2004	Michael H Bennett	Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury	bed. Empf.
1997	Ian Roberts	Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury	n. ausr.
1999	Emma Sydenham	Hypothermia for traumatic head injury	Nein
2006	Miguel F Arango	Magnesium for acute traumatic brain injury	Nein
2007	Adriana S Ramacciotti	Dipyron for acute primary headaches	n. ausr.
2004	Gert Brønfort	Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache	Ja
2003	Suresh Victor	Drugs for preventing migraine headaches in children	n. ausr.
2000	Max H Pittler	Feverfew for preventing migraine	Nein

2002	Cathie LM Sudlow	Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache	Nein
2009	Wendy MJ Bosboom	Drug treatment for spinal muscular atrophy type I	Nein
2009	Wendy MJ Bosboom	Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III	Nein
2004	Brian J Hoare	Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy	Ja
2000	Ruth Ade-Hall	Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy	n. ausr.
2007	Brian J Hoare	Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy	Ja
2004	Lindsay Pennington	Speech and language therapy to improve the communication skills of children with cerebral palsy	Nein
2005	Mark J.C. Smeulders	Surgical treatment for the thumb-in-palm deformity in patients with cerebral palsy	n. ausr.
2005	João Costa	Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia	Ja
2009	Tamara Pringsheim	Pimozide for tics in Tourette's syndrome	Ja
2007	Mariangela Farinotti	Dietary interventions for multiple sclerosis	Nein
2010	Kristy J Rose	Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease	Nein
2007	Catherine Sackley	Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease	Nein
2004	Rosaline Quinliva	Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V)	Nein
2006	PF Chinnery	Treatment for mitochondrial disorders	Nein
2004	Djillali Annane	Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy	Nein

2004	Margaret F Phillips	Calcium antagonists for Duchenne muscular dystrophy	Nein
2004	Adnan Y Manzur	Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy	Ja
2003	Richard W Orrell	Scapular fixation in muscular dystrophy	
2007	Rudolf A Kley	Creatine for treating muscle disorders	Ja
2000	Djillali Annane	Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders	Ja
2005	Philippe Gajdos	Corticosteroids for myasthenia gravis	bed. Empf.
2007	Ian K Hart	Immunosuppressive agents for myasthenia gravis	bed. Empf.
2003	Philippe Gajdos	Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis	n. ausr.
2004	Li He	Acupuncture for Bell's palsy	n. ausr.
2001	Pauline Lockhart	Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)	Nein
2002	Rodrigo A Salinas	Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)	Ja
2008	Lázaro J Teixeira	Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)	n. ausr.
2004	Man Mohan Mehndiratta	Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Ja
1999	Richard AC Hughes	Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome	Nein
2001	Richard AC Hughes	Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome	bed. Empf.
2001	Djillali Annane	Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome	Ja
2004	Claire Margaret White	Exercise for people with peripheral neuropathy	n. ausr.
2010	Kristy J Rose	Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease	Nein
2007	Catherine Sackley	Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease	bed. Empf.

2009	Marcio M Oliveira	Pharmacological treatment for Kleine-Levin Syndrome	n. ausr.
2003	Jerome Lim	Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children	n. ausr.
2008	Jan Mehrholz	Locomotor training for walking after spinal cord injury	n. ausr.
2000	Mariangela Taricco	Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury	n. ausr.
1998	Michael B Bracken	Steroids for acute spinal cord injury	Ja
2005	Ming Liu	Acupuncture for acute stroke	n. ausr.
2006	Philip MW Bath	Colony stimulating factors (including erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor and analogues) for stroke	n. ausr.
1997	Kameshwar Prasad	Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage	bed. Empf.
1999	Sanne Dorhout Mees	Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage	bed. Empf.
2005	Marieke Wermer	Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage	Ja

9. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ashwal, S., & Rust, R. (2003). Child neurology in the 20th century. *Pediatr Res. 2003 Feb;53(2):345-61.*
- (2) Brok, J., Greisen, G., Jakobsen, T., Gluud, L., & Gluud, C. (2007). Agreement between Cochrane Neonatal Group Reviews and clinical guidelines for Newborns at a Copenhagen University Hospital - a cross sectional study. *Acta Paediatrica, 2007, 96:39-43.*
- (3) Brønfort, G., Nilsson, N., Haas, M., Evans, R., Goldsmith, C., Assendelft, W., & Bouter, L. (2004). Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001878.*
- (4) Buchkowsky, S., & Jewesson, P. (2004). Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother. 2004 Apr;38(4):579-85. Epub 2004 Feb 24. Review.*
- (5) Garner, P., Meremikwu, M., Volmink, J., Xu, Q., & Smith, H. (2004). Putting evidence into practice: how middle and low income countries "get it together". *British Medical Journal, Volume 329,2004:1036-39.*
- (6) Grimshaw, J. (2004). So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. *CMAJ, 2004 vol. 171 no. 7, p.747-749.*
- (7) Hancock, E., & Cross, H. (2009). Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD003277.*
- (8) Higgins JPT, G. S. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. *The Cochrane Collaboration.*
- (9) Hochsinger, C. (1938). Die Geschichte des ersten öffentlichen Kinder-Kranken-Institutes in Wien während seines 150jährigen Bestandes 1788-1938. *Verlag des Kinder-Kranken-Institutes, Wien.* Von <http://www.answers.com/topic/institut-max-kassowitz> abgerufen
- (10) <http://www.cebm.net/?o=1025>. (2011). *Oxford centre of evidence based medicine.* Abgerufen am 3. September 2011
- (11) <http://www.cebm.net/?o=4390>. (2011). *Oxford centre of evidence based medicine.* Abgerufen am 21. August 2011
- (12) <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5513>. (2012). *Oxford Centre of Evidence based Medicine.* Abgerufen am 9. Mai 2012
- (13) <http://www.cochrane.de/>. (2012). *Deutsches Cochrane Zentrum.* Abgerufen am 5. April 2012

- (14) <http://www.cochrane.de/de/zugang-zur-cochrane-library>. (2012). Abgerufen am Juli 2012
- (15) <http://www.cochrane.org/about-us>. (2011). *The Cochrane Collaboration*. Abgerufen am 15. Oktober 2011
- (16) <http://www.cochrane.org/about-us/funding-support>. (2011). *The Cochrane Collaboration*. Abgerufen am Juli 2012
- (17) <http://www.cochrane.org/about-us/history/archie-cochrane>. (2011). *The Cochrane Collaboration*. Abgerufen am Oktober 2011
- (18) <http://www.cochrane.org/contact/centres>. (2011). *The Cochrane Collaboration*. Abgerufen am 2. Dezember 2011
- (19) http://www.dgkj.de/eltern/spezialisten_portraits/neuropaediatric/. (2012). *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.* Abgerufen am 5. April 2012 von http://www.dgkj.de/eltern/spezialisten_portraits/neuropaediatric/
- (20) <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/geschichte>. (2011). *Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin*. Abgerufen am 11. Juli 2011
- (21) <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>. (2011). *Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin*. Abgerufen am 11. Juli 2011
- (22) <http://www.g-ba.de/institution/sys/faq/78/>. (2012). *Gemeinsamer Bundesausschuss*. Abgerufen am 18. Juni 2012
- (23) <http://www.gradeworkinggroup.org/FAQ/index.htm>. (2012). *Grade Working Group*. Abgerufen am 18. Juni 2012
- (24) <http://www.helloarticle.com/de/erfolgreiche-patientenrekrutierung-fuer-klinische-studien-r2606.htm>. (2008). *Hello Article*. Abgerufen am 12. Juni 2012
- (25) <http://www.neurology.org/content/73/7/e31.full#ref-4>. (2009). *American Academy of Neurology*. Abgerufen am 5. April 2012
- (26) <http://www.perspektive-mittelstand.de/Herausforderung-Patientenrekrutierung-Probleme-bei-der-Patientensuche-fuehren-zu-Umsatzeinbussen-in/pressemitteilung/27934.html>. (2010). *Perspektive Mittelstand*. Abgerufen am 12. Juni 2012
- (27) http://www.prb.org/pdf11/2011population-data-sheet_eng.pdf. (2011). *World Population Data Sheet*. Abgerufen am 12. Juni 2012
- (28) <http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/FAQ%20for%202010%20IF.pdf>. (2010). *IF 2010 - FAQ der Cochrane Collaboration*. Abgerufen am 27. Mai 2012

- (29) <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/FreeAccess.html>. (2012). *The Cochrane Library by Cochrane Collaboration*. Abgerufen am 3. Juli 2012
- (30) http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf. (2012). *WHO / World Health Organization*. Abgerufen am 12. Juni 2012
- (31) http://www.who.int/hinari/faq/general_information/en/index.html. (2012). *WHO / HINARI*. Abgerufen am 3. Juli 2012
- (32) http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/guid_for_guid.pdf. (2003). *Global Programme on Evidence for Health Policy*. Abgerufen am 2. Juli 2012 von Guidelines for WHO guidelines.
- (33) Jadad, A., Cook, D., Jones, A., Klassen, T., Tugwell, P., & Moher, M. (1998). Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278-80.
- (34) Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D., & McQuay, H. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
- (35) Lefebvre, C., & Clarke, M. (2001). Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. In M. Eggar, S. Davey, & G. Altman, *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*.
- (36) Macdonald, J. (2006). *Feeding Nelson's Navy. The True Story of Food at Sea in the Georgian Era*. London: Chatham.
- (37) Mandel, D., Littner, Y., F, M., & Lubetzky, R. (2006). Conclusiveness of the Cochrane Neonatal Review: A systematic analysis. *Acta Paediatrica*, 2006; 95:1209-1212.
- (38) Manheimer, E., Wieland, S., Kimbrough, E., Cheng, K., & Berman, B. (2009). Evidence from the Cochrane Collaboration for Traditional Chinese Medicine Therapies. *Journal of Alternative and Complementary Medicine, Volume 15, Number 9, 2009, pp. 1001-1014*.
- (39) Marson, A., Williamson, P., Hutton, J., Clough, H., & Chadwick, D. (2000). Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD001030*.
- (40) McGuire, W., Fowlie, P., & Soll, R. (2010). What has the Cochrane Collaboration ever done for newborn infants. *Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2010 95:F2-F6.

- (41) Millichap, J. (2009). Child Neurology: Past, present, and future : Part 1: History. *Neurology* 2009;73:e31.
- (42) Moncrieff, J. (2003). Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia:a re-examination. *British Journal of Psychiatry* (2003),183,161-166.
- (43) Olsen, O. M. (2001). Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001;323:829-823.
- (44) Pfeffer, G., Majumaa, K., Turnbull, D., Thorburn, D., & Chinnery, P. (2011). Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426.
- (45) Procopis, P. (2002). Evidence-based medicine. *Developmental Medicine & Child Neurology*(44).
- (46) Ranganathan, L., & Ramaratnam, S. (2006). Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005003.
- (47) Roseman, M., Milette, K., Bero, L., Coyne, J., Lexchin, J., Turner, E., & Thombs, B. (2011). Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. *JAMA*. 2011;305(10):1008-1017.
- (48) Sackett DL, R. W. (1996). Evidence based medicine - What it is and what is isn't. *British Medical Journal* 1996; Volume 312(7023):71-2.
- (49) Schott, G., & Pachl H, L. U.-R. (2010). Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen.
- (50) Soo, C., & Tate, R. (2007). Psychological treatment for anxiety in people with traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005239.
- (51) Spielberg, P. (2010). Magere Zwischenbilanz. EU-Arzneimittelverordnung. *Deutsches Ärzteblatt* 107:A484-485.
- (52) Tudur Smith C, M. A. (2003). Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD001904.
- (53) Tudur Smith, C., Marson, A., Clough, H., & Williamson, P. (2002). Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911.
- (54) Wang, D., Yang, W., & Liu, M. (2011). Acupuncture for neurological disorders in the Cochrane reviews. *Neural Regen Res*. 2011;6(6):400-443.

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Gesamtübersicht	- 21 -
Abbildung 2: Publikationsjahr	- 22 -
Abbildung 3: Publikationsjahre gruppiert	- 23 -
Abbildung 4: Update	- 23 -
Abbildung 5:Kreuztabelle: Update abhängig vom Publikationsjahr.....	- 24 -
Abbildung 6: Kontinent des Review	- 25 -
Abbildung 7: Land des Review	- 25 -
Abbildung 8: Entwicklungsländer.....	- 26 -
Abbildung 9: Gruppierte Anzahl aller gefundener Studien	- 28 -
Abbildung 10: Anzahl eingeschlossener Studien.....	- 28 -
Abbildung 11: Anzahl ausgewerteter Studien.....	- 29 -
Abbildung 12: Pädiatrische Fragestellung des Review	- 29 -
Abbildung 13: Pädiatrische Studien im Review	- 30 -
Abbildung 14: Anzahl pädiatrischer Studien	- 31 -
Abbildung 15: Patientenanzahl in den Reviews.....	- 32 -
Abbildung 16: Einteilung Patientenalter	- 33 -
Abbildung 17: Art der Therapie	- 34 -
Abbildung 18: Therapieempfehlung	- 35 -
Abbildung 19: Therapieempfehlung zusammengefasst	- 35 -

Abbildung 20: Kreuztabelle Therapieempfehlung nach Publikationsjahr	- 36 -
Abbildung 21: Kreuztabelle Therapieempfehlung nach Update	- 37 -
Abbildung 22: Übersicht der Kritikpunkte.....	- 38 -
Abbildung 23: Keine Studien eingeschlossen	- 39 -
Abbildung 24: Methodische Qualität	- 39 -
Abbildung 25: Regressionsgerade der konklusiven Therapieempfehlung.....	- 40 -
Abbildung 26: Regressionsgerade der inkonklusiven Therapieempfehlung.....	- 41 -

11. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Evidenzlevel und Empfehlungsgrad von Studien	- 12 -
Tabelle 2: Statistischer Überblick über die Anzahl der Studien in den Reviews.....	- 27 -
Tabelle 3: Statistik zur Patientenzahl	- 32 -
Tabelle 4: Übersicht der Kritikpunkte.....	- 37 -

12. PUBLIKATIONEN / VORTRÄGE

Publikationen:

1. **Wolfgang Girisch**, Christiane Willhelm, Sven Gottschling, Ludwig Gortner, Sascha Meyer (2012) Role of Cochrane Reviews in Pediatric Neurology
Pediatric Neurology, Volume 46, Issue 2, February 2012, Pages 63-69
Impact Factor: 1.522
2. Christiane Willhelm, **Wolfgang Girisch**, Ludwig Gortner, Sascha Meyer (2012)
Evidence-based medicine and Cochrane reviews in neonatology: Quo vadis?
Acta Paediatrica, 101: 352–353
Impact Factor: 2.073
3. Sascha Meyer, Christiane Willhelm, **Wolfgang Girisch**, Sven Gottschling, Stefan Gräber, Ludwig Gortner (2012) The role of developing countries in generating Cochrane meta-analyses in the field of paediatrics (neonatology and neuropaediatrics): A systematic analysis.
World Health and Population (eingereicht)
4. Christiane Willhelm, **Wolfgang Girisch**, Sven Gottschling, Stefan Gräber and Sascha Meyer (2012) Systematic Cochrane Reviews in Neonatology: A Critical Appraisal
Journal of Neonatal Biology 2012, 1:106

E- Letters:

1. Sascha Meyer, Christiane Willhelm, **Wolfgang Girisch**, Stefan Gräber, Ludwig Gortner (2012) - in: **Anne Gulland**: Plan to stimulate research in developing countries is put on hold
BMJ 2012;344:e3771
Impact Factor: 14.693

2. *Sascha Meyer, **Wolfgang Girisch**, Christiane Willhelm* (2012) – in: *Bernadette Mazurek Melnyk et al.: USPSTF Perspective on Evidence-Based Preventive Recommendations for Children*
Pediatrics Vol. 130 No. 2 August 1, 2012 pp. e399 -e407
Impact Factor: 5.391

Vorträge:

1. ***Wolfgang Girisch**, Christiane Willhelm, Sven Gottschling, Ludwig Gortner, Sascha Meyer* (2012) Die Bedeutung von Cochrane Reviews für die Neuropädiatrie: Eine systematische Analyse. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie; Münster, 19.-22.4.2012: Freier Vortrag
2. *Christiane Willhelm, **Wolfgang Girisch**, Sven Gottschling, Ludwig Gortner, Sascha Meyer* (2012) Die Bedeutung der Cochrane Reviews für die Neonatologie: eine systematische Analyse. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin; Hamburg, 13.-16.09.2012: Postervortrag
3. ***Wolfgang Girisch**, Christiane Willhelm, Ludwig Gortner, Sascha Meyer* (2012) Die Bedeutung von Cochrane Reviews für die Neuropädiatrie: Eine systematische Analyse Neuropädiatrie in Klinik und Praxis, 11. Jahrgang Nr. 2:S. 56
4. ***Wolfgang Girisch**, Christiane Willhelm, Ludwig Gortner, Sascha Meyer* (2012) The role of Cochrane reviews in Child neurology: A systematic analysis
Neuropaediatrics; 43:73-117

13. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich besonders meinem Doktorvater, *PD Dr. med. Sascha Meyer* für die gute Betreuung danken. Bei allen Fragestellungen hat er schnell und umfassend weitergeholfen und war maßgeblich bei der Veröffentlichung der Publikationen beteiligt.

Lobend erwähnen möchte ich auch meine Freundin *Christiane Wilhelm*, die mir bei Fragen und Problemen immer zur Seite stand und mir hilfreiche Tipps bei der Datenerhebung, Datenauswertung und beim Schreiben der Dissertation gab.

Zudem danke ich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und immer ein offenes Ohr bei Problemen hatten. Im Speziellen sei meinem Vater auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit gedankt.

14. LEBENSLAUF

Lebenslauf von Wolfgang Girisch

- Persönliche Information** Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
 - Geburtstag/ -ort: 17.02.1982 in München
 - Semesteranschrift: Paracelsusstr. 14, 66424 Homburg/ Saar
 - Heimataдресse: Georginenstr. 31 a, 85521 Riemerling
 - Eltern: Dr. med. Gerhard Girisch (Arzt für Anästhesie) und Brigitte Girisch (Arzthelferin/Hausfrau), wohnhaft in der Georginenstr.31 a, 85521 Riemerling
 - Geschwister: Jürgen (27 Jahre) und Christine (25 Jahre)
 - Lebenspartnerin: Christiane Willhelm, 24 Jahre
 - Kinder: Emily Girisch, geb. am 04.05.2010
- Schulausbildung** 1988 – 1992 Besuch der Grundschule Riemerling
1992 – 2003 Besuch des Gymnasiums Ottobrunn
2003 Abitur am Gymnasium Ottobrunn
- Studium** Seit Okt 2006 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
03/2009 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
- Zivildienst** Zivildienst vom 4.8.2003 bis 31.5.2004 bei der Johanniter- Unfall-Hilfe e.V. in Ottobrunn; Bereich Rettungsdienst, Krankentransport und Behindertenfahrdienst
- Sprachkenntnisse** Englisch: 9 Jahre
Französisch: 5 Jahre
- Arbeit** Arbeit als Aushilfe in der Praxisklinik Dr. Girisch/ Dr. Hattensperger/ Dr. Schmitt- Hauser in der Nymphenburgerstr.92 bei Aufwachraum-

betreuung, Nachtüberwachung und Springer im OP. (08/2000 – 09/2005)

Nebenamtliche Beschäftigung bei der Johanniter- Unfall- Hilfe OV Ottobrunn in Rettungsdienst, Krankentransport und Behindertenfahrdienst vom 07/2004 bis 05/2005

Vollzeit Anstellung bei der Johanniter- Unfall- Hilfe OV Ottobrunn im Rettungsdienst und Krankentransport von 06/2005 bis 09/2006

Studentische Aushilfe in der Iatros Klinik GmbH, Nymphenburgerstr.1 in München von 10/2006 bis 04/2011

Studentischer Hilfsjob als Assistent im anatomischen Präparierkurs im WS 08/09 und WS 09/10

Ehrenamtliche

Tätigkeiten

Von 03/1998 bis 09/2007 bei der Johanniter- Unfall- Hilfe e.V. KV Ottobrunn – München Land (jetzt OV Ottobrunn- Riemerling) im Rettungsdienst, Krankentransport, Behindertenfahrdienst und bei Sanitätsdiensten tätig.

Seit Januar 2009 gewähltes Mitglied des Fachschaftsrates Medizin der Universität des Saarlandes - Campus Homburg (Verbesserung der Lehre, Hochschulpolitik und Förderung des studentischen Lebens).

Ausbildungen

August 2003 Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer durch die Johanniter Akademie in Münster (160 Stunden Theorie)

Juni 2004 erfolgreiche Weiterbildung zum Rettungssanitäter nach weiteren 160 Stunden Krankenhauspraktikum, 160 Stunden Rettungswachenpraktikum und 40 Stunden Prüfungslehrgang bei der Johanniter- Unfall- Hilfe

Hobbys

Skifahren, Segeln, Surfen, Lesen, Kochen, Radfahren, Mountainbiking, Bergsteigen.