

Aus der Klinik für Pneumologie  
des Fachbereiches Medizin der Phillips-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier

In Zusammenarbeit mit  
der Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, und  
der Klinik für Pneumologie, Lungenfachkliniken Wangen

**3-Center Studie zur Untersuchung von Auswirkungen  
der Ganzkörpervibrationstherapie bei Patienten mit  
Lungenfibrose:  
eine randomisiert kontrollierte Studie**

Effekte auf serumspezifische Biomarker,  
Inflamationsparameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität  
und den 6-Minutengehtest als Nebenergebnis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg

vorgelegt von

Janina Kölpin aus Starnberg

Marburg, 2020

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg am: 17. Februar 2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. A. Koczulla

1. Koreferent: Herr Prof. Dr. A. Kirschbaum

*Für meine Eltern, Martina und Klaus,  
die mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.*

# INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	5
ABSTRACT	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
TABELLENVERZEICHNIS	12
FORMELVERZEICHNIS	13
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>14</b>
<b>2 INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNGEN – AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG</b>	<b>16</b>
<b>2.1 ILD - Definition und Überblick</b>	<b>16</b>
<b>2.2 ILD - Epidemiologie</b>	<b>17</b>
<b>2.3 ILD - Klassifikation</b>	<b>17</b>
<b>2.4 ILD - Ätiopathogenese</b>	<b>20</b>
<b>2.5 ILD - Pathophysiologische Zusammenhänge</b>	<b>21</b>
2.5.1 Grundlagen des Gasaustausches	21
2.5.2 Spezielle Pathophysiologie	24
<b>2.6 ILD - Symptome</b>	<b>24</b>
2.6.1 Allgemeine Symptome	24
2.6.2 Muskelfunktion	26
<b>2.7 ILD - Diagnostik</b>	<b>27</b>
2.7.1 Allgemeine Vorgehensweise	27
2.7.2 Diagnose der IPF	30
<b>2.8 ILD - Aktuelle Therapieempfehlungen</b>	<b>31</b>

2.8.1	Medikamentöse Therapie	31
2.8.2	Supportive Therapiemaßnahmen	33
<b>3</b>	<b>PULMONALE REHABILITATION</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Empfehlungen</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>ILD - Trainingseffekte</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>GANZKÖRPERVIBRATION</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>WBV - Anwendung</b>	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>WBV - Funktionsweise</b>	<b>37</b>
<b>4.3</b>	<b>WBV - Effekte</b>	<b>38</b>
4.3.1	Muskelleistung	39
4.3.2	Vaskuläre Effekte	40
4.3.3	Endokrine Effekte	41
<b>5</b>	<b>UNTERSUCHUNGSZIEL UND HYPOTHESEN</b>	<b>42</b>
<b>5.1</b>	<b>Fragestellung der durchgeführten Trainingstherapie</b>	<b>42</b>
<b>5.2</b>	<b>Hypothesen</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b>	<b>44</b>
5.3.1	Untersuchungsplan	44
5.3.2	Studiendesign	47
5.3.3	Trainingsablauf	48
<b>5.4</b>	<b>Messmethodik und Datenerfassung</b>	<b>49</b>
5.4.1	Galileo-Trainingsgerät	50
5.4.2	6-Minutengehtest	50
5.4.3	Dyspnoe	51
5.4.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	52
5.4.5	Labordiagnostik	54
5.4.6	Statistische Auswertungsverfahren	56
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>57</b>

<b>6.1 Studienpopulation</b>	<b>57</b>
6.1.1 Studienprofil	57
6.1.2 Baseline-Charakteristika	58
6.1.3 ILD-Entitäten	60
6.1.4 Komorbiditäten	60
<b>6.2 Ergebnistabellen</b>	<b>63</b>
<b>6.3 Myostatin</b>	<b>67</b>
<b>6.4 IL-6</b>	<b>69</b>
<b>6.5 Nebenergebnis: 6-Minutengehtest</b>	<b>70</b>
<b>7 DISKUSSION</b>	<b>72</b>
<b>7.1 Serumspezifische Biomarker</b>	<b>73</b>
7.1.1 Myostatin	73
7.1.2 Irisin	74
7.1.3 MMP-9	75
7.1.4 KL-6	75
<b>7.2 Dyspnoe</b>	<b>76</b>
<b>7.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<b>77</b>
7.3.1 SF-36	77
7.3.2 SGRQ	78
7.3.3 HADS-A und B	78
<b>7.4 Entzündungsparameter</b>	<b>79</b>
7.4.1 Inflammation und Muskulatur	80
7.4.2 Inflammation und WBV	80
<b>7.5 Nebenergebnis.: 6 Minutengehtest</b>	<b>81</b>
7.5.1 Muskuläre Effekte	81
7.5.2 Prognostische Aussagekraft	82
<b>7.6 Mögliche Einflussfaktoren: Baseline-Daten</b>	<b>82</b>
7.6.1 ILD-Entitäten	82
7.6.2 Komorbiditäten	83
7.6.3 Lungenfunktion	83
7.6.4 6-Minutengehtest	83

7.6.5	Medikamente	84
<b>7.7</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>84</b>
7.7.1	Gruppenunterschiede	84
7.7.2	Stichprobengröße	85
7.7.3	Nachhaltigkeit der Trainingsmethode	85
7.7.4	Validität der Messmethoden	86
<b>7.8</b>	<b>Stärken der Studie</b>	<b>86</b>
7.8.1	Trainingsdauer	86
7.8.2	Studiendesign	87
7.8.3	Verträglichkeit der Trainingsmethode	87
<b>8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>90</b>
<b>10</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG IN ARBEIT</b>	<b>102</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b>	<b>104</b>
<b>11.1</b>	<b>Fragebögen</b>	<b>104</b>
<b>11.2</b>	<b>Verzeichnis akademischer Lehrer</b>	<b>114</b>
<b>11.3</b>	<b>Danksagung</b>	<b>115</b>



## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Zahlreiche wissenschaftliche Studien deuten auf positive trainingstherapeutische Effekte bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) hin. Patienten profitieren von einem positiven Einfluss auf den 6-Minutengehtest (6-MWT), Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die maximale Leistungsfähigkeit. Trotz dieser Beobachtungen liegen bisher keine eindeutigen Hinweise für Therapieempfehlungen und die zugrundeliegenden Mechanismen auf pathophysiologischer Ebene vor. Ziel der in Deutschland generierten 3-Center-Studie (Marburg, Heidelberg, Wangen) war die Untersuchung der klinischen Effekte einer dreimonatigen Ganzkörpervibrationstherapie (WBV) bei Patienten mit ILD und die Erhebung von Messdaten proinflammatorischer Zytokine und muskelspezifischer Biomarker.

**Methoden:** Wir randomisierten 26 Patienten mit verschiedenen, in einem multidisziplinären Board bestätigten ILD-Diagnosen in eine WBVT Gruppe (n=11, m:6, w:5, Alter: 62 [49;74]), die drei Monate lang an einem standardisierten Ganzkörpervibrationstraining teilnahmen, und 15 Patienten mit ILD (m:9; w:6; Alter: 63 [55;69]) in eine Kontrollgruppe (CTG), die ein Sham-Training bei einer Frequenz von 5Hz ausführte. Das dreimonatige WBV Training wurde auf dem Galileo™ Trainingsgerät umgesetzt. Messungen vor Beginn und nach Abschluss des Trainings beinhalteten den 6-MWT, Chair-Rising-Test, die sonographische Erfassung der Querschnittsfläche des Musculus quadriceps femoris, Lungenfunktionsparameter, Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Serumproben.

**Ergebnisse:** Wir beobachteten eine signifikant längere 6-Minuten-Gehstrecke ( $\Delta_{\text{Training}}=30,0\text{m}$  [12;67],  $p=0,024$ ) und eine Abnahme des muskelspezifischen Biomarkers Myostatin ( $\Delta_{\text{Training}}=-464,8.\text{pg/ml}$  [-713; -166,38],  $p=0,008$ ) in der WBV Gruppe sowie signifikante Ergebnisse im Gruppenvergleich von 6-MWT, Myostatin und IL-6 (6-MWT:  $\Delta_{\text{Kontrolle}}=4,0\text{m}$  [-9;20],  $p=0,026$ ; Myostatin:  $\Delta_{\text{Kontrolle}}=150,4 \text{ pg/ml}$  [-305,6; 473,5],  $p=0,009$ ; IL-6:  $\Delta_{\text{Training}}=-1,00\text{pg/ml}$  vs.  $\Delta_{\text{Kontrolle}}=0,00\text{pg/ml}$ ,  $p=0,036$ ). Chair-Rising-Test die Muskelquerschnittsfläche des Oberschenkels, Lungenfunktionsparameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die anderen Serumparameter waren nicht verändert.

**Fazit:** Die durchgeführte Studie demonstriert einen positiven Effekt der WBV auf den 6-MWT und den muskelspezifischen Serummarker Myostatin bei Patienten mit ILD. Die klinisch relevante Verbesserung im 6-MWT deutet auf einen Muskelleistungsvorteil hin, während die Suppression von

Myostatin auf die zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen hinweist. Nach Intervention bleibt ein weiterer Anstieg der IL-6 Werte aus. Zusammenfassend stellt die Ganzkörpervibration eine optimale Trainingstherapie für Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen dar.

---

## ABSTRACT

**Background:** Numerous studies reported positive effects of exercise training in patients with interstitial lung disease (ILD) on physical capacity, lung function and quality of life. However, evidence is rare on effects of specific forms of training and pathophysiological mechanisms in these patients. In this German three-centre study (Marburg, Heidelberg, Wangen) it is aimed to explore clinical effects of whole-body vibration training (WBVT) in patients with ILD and various outcome measures including proinflammatory cytokines and muscle related biomarkers.

**Methods:** We randomly assigned 26 patients with different forms of multidisciplinary discussed ILD to the training group (n:11; m:6; f:5; y: 62 [49;74]) performing three months of a standardized training and 15 patients with ILD (n: 15; m:9; f:6; y: 63 [55;69]) to the control group (CTG) performing sham-training. 3-Months WBV Training was performed on a Galileo™ device, and for sham training a reduced frequency of (5 Hz) was applied. Functional assessments before and after 3 months of training included a 6-Minute-Walk-Test (6 MWD), Chair-Rising-Test, ultrasonographic measurement of Quadriceps Muscle Thickness (cross-sectional area), lung functional parameters, Quality of Life Questionnaires and Serum Samples.

**Results:** We observed a significantly longer 6-minute walk distance (6-MWD) ( $\Delta_{\text{Training}}=30.0\text{m}$  [12,67],  $p=0.024$ ) and a decrease of Myostatin ( $\Delta_{\text{Training}}=-464.8.\text{pg/ml}$  [-713, -166.3],  $p=0.008$ ) in the WBV group. Group comparison showed significances of 6-MWT, Myostatin and IL-6 (6-MWT:  $\Delta_{\text{Control}}=4,0\text{m}$  [-9;20],  $p=0,026$ ; Myostatin:  $\Delta_{\text{Control}}=150,4 \text{ pg/ml}$  [-305,6; 473,5],  $p=0,009$ ; IL-6:  $\Delta_{\text{Training}}=-1.00\text{pg/ml}$  vs.  $\Delta_{\text{Control}}=0.00\text{pg/ml}$ ,  $p=0.036$ ). All three parameters remained unchanged in controls, whereas no differences in lung functional parameters, the Chair-Rising-Test, femoral muscle area, quality of life and other serum markers were observed.

**Conclusion:** The present study demonstrates a positive effect of WBV on 6-MWT and levels of muscle-related serum marker myostatin in patients with ILD. Improvement of 6-MWD might reflect a clinically significant benefit in muscular performance while the decrease in myostatin may give a clue to physiological mechanisms of WBV. There is no clear interpretation of IL-6

results, but they might show an intervention-related stabilization of the inflammation marker. WBVT consequently seems to be a beneficial and feasible training modality in ILD patients.

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

**6**

6-MWT.....6-Minute-Walk-Test

**B**

BAL..... Bronchoalveoläre Lavage

**C**

COPD..... Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CPFE..... Combined Pulmonary Fibrosis with Emphysem

CTG..... control training group, Control Training Group, Control Training Group

**E**

ELISA..... Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**F**

FVC..... Forced Vital Capacity

**G**

GDF-8..... Growth Differentiation-Factor-8

GERD..... Gastrooesophageal Reflux Disease

**H**

HADS..... Hospital Anxiety and Depression Scale

HRCT.....High Resolution Computed Tomography

HRQoL.....Health Related Quality of Life, Health Related Quality of Life

**I**

IGF-1.....Insulin-like-growth-factor-1

IIP..... Idiopathic Interstitial Pneumonia

IL-6..... Interleukin 6

ILD.....Interstitial Lunge Disease, Interstitial Lung disease

IPF..... Idiopathic Pulmonary Fibrosis

**J**

JNK..... c-Jun N-terminal kinase oder stress-activated phospho kinases

**K**

KL-6..... Krebs von den Lungen-6

**M**

MCID..... Minimal Clinically Important Difference

MMP-9..... Matrix Metalloproteinase 9

**N**

NSIP..... Non-Specific Interstitial Pneumonia

**P**

PGC1- $\alpha$ ..... Peroxisome-proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$

**S**

SF-36..... Short Form 36

SGRQ..... St. George's Respiratory Questionnaire

**T**

TGF- $\beta$ ..... Transforming Growth Factor Beta

TGF- $\beta$  1..... Transforming Growth Factor Beta 1

TNF- $\alpha$ )..... Tumornekrosefaktor alpha

**U**

UCSD-SOB..... University San Diego Shortness of Breath

UIP..... Usual Interstitial Pneumonia

**W**

WBV..... Whole Body Vibration, Whole Body Vibration

WBVT..... Whole Body Vibration Training, Whole Body Vibration Training, Whole Body Vibration Training

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 1: LUFTRÖHRE, 2: LUNGENVENE, 3: LUNGENARTERIE, 4: ALVEOLARGANG, 5: LUNGENBLÄSCHEN, 6: HERZEINSCHNITT, 7: KLEINE BRONCHIEN, 8: TERTIÄRBRONCHUS, 9: SEKUNDÄRBRONCHUS, 10: HAUPTBRONCHUS, 11: ZUNGENBEIN [SOURCE: WIKIPEDIA; OHNE URHEBERRECHT] .....	22
ABBILDUNG 2 DIFFUSION DER ATEMGASE ZWISCHEN ALVEOLE UND KAPILLARBLUT [MODIFIZIERT NACH BEHRENDTS ET. AL (BEHRENDTS ET AL., 2012)] .....	23
ABBILDUNG 3 MÖGLICHE AUSWIRKUNGEN SYSTEMISCHER UND LOKALER FAKTOREN AUF DIE MUSKELFUNKTION BEI ILD [MODIFIZIERT NACH PANAGIOTOU ET AL. (PANAGIOTOU ET AL., 2016)] .....	26
ABBILDUNG 4 STUFENALGORITHMUS ZUR DIAGNOSESTELLUNG DER ILD [MODIFIZIERT NACH J. BEHR, G RAGHU (BEHR, 2013; RAGHU, REMY-JARDIN, ET AL., 2018)] .....	28
ABBILDUNG 5 VERDACHTSDIAGNOSE IPF: EMPFEHLUNGEN [MODIFIZIERT NACH G RAGHU, (RAGHU, REMY-JARDIN, ET AL., 2018)].....	31
ABBILDUNG 6 GALILEO® FIT DER FIRMA NOVOTEC .....	36
ABBILDUNG 7 WBV - FREQUENZSPECIFISCHE EFFEKTE [FREI ERSTELLT].....	37
ABBILDUNG 8 WBV - BEWEGUNGSSCHEMA [FREI ERSTELLT] .....	38
ABBILDUNG 9 EFFEKTE DER WHOLE BODY VIBRATION (WBV) [FREI NACH (S. Y. PARK ET AL., 2015)] .....	39
ABBILDUNG 10 WBV - REFLEXGESTEUERTE MUSKELKONTRAKTION [MODIFIZIERT NACH NOVOTEC UND BOESELT ET AL] .....	40
ABBILDUNG 11 TRAININGSPLAN DER WBVT-GRUPPE.....	49
ABBILDUNG 12 SHAM-TRAINING DER CTG-GRUPPE .....	49
ABBILDUNG 13 ANWENDUNG DES GALILEO™ TRAININGSGERÄTES IN DER PHYSIOTHERAPEUTISCHEN ABTEILUNG DER PHILLIPS-UNIVERSITÄT MARBURG [VERÖFFENTLICHUNG NACH PATIENTENEINWILLIGUNG] .....	50
ABBILDUNG 14 STUDIENPROFIL .....	57
ABBILDUNG 15 DIFFERENZEN DER MYOSTATINWERTE VON WBVT UND CTG BEI BASELINE UND NACH DREI MONATEN. ....	68
ABBILDUNG 16 GRUPPENVERGLEICH DER MYOSTATINWERTE. ....	68
ABBILDUNG 17 DIFFERENZEN VON IL-6 VON WBVT UND CTG BEI BASELINE UND NACH DREI MONATEN. .....	69
ABBILDUNG 18 GRUPPENVERGLEICH VON IL-6.....	70
ABBILDUNG 19 DIFFERENZEN VON 6-MWT VON WBVT UND CTG BEI BASELINE UND NACH DREI MONATEN. [FABIAN KAUFHOLD, THORAXKLINIK HEIDELBERG].....	71
ABBILDUNG 20 GRUPPENVERGLEICH DES 6-MWT. [FABIAN KAUFHOLD, THORAXKLINIK HEIDELBERG] ..	71

---

## TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 FLOW-CHART STUDIENDESIGN .....	45
TABELLE 2 BASISUNTERSUCHUNGEN .....	45
TABELLE 3 TRAINING WBVT UND CTG .....	46
TABELLE 4 PATIENTENCHARAKTERISTIKA (BASELINE) .....	58
TABELLE 5 ILD - BASELINE-THERAPIE .....	59
TABELLE 6 ILD - KRANKHEITSENTITÄTEN DER STUDIENTEILNEHMER .....	60
TABELLE 7 ILD - KOMORBIDITÄTEN ALLER STUDIENTEILNEHMER .....	60
TABELLE 8 ILD - RELEVANTE KOMORBIDITÄTEN NACH GRUPPEN .....	62
TABELLE 9 EFFEKTE DES DREIMONATIGEN GANZKÖRPERVIBRATIONSTRAININGS AUF SERUMSPEZIFISCHE BIOMARKER IM VERGLEICH VON TRAININGS- UND KONTROLLGRUPPE .....	64
TABELLE 10 EFFEKTE DES DREIMONATIGEN GANZKÖRPERVIBRATIONSTRAININGS AUF LEBENSQUALITÄT UND ANGST SOWIE DEPRESSION IM VERGLEICH VON TRAININGS- UND KONTROLLGRUPPE .....	65
TABELLE 11 EFFEKTE DES DREIMONATIGEN GANZKÖRPERVIBRATIONSTRAININGS AUF INFLAMMATIONSMARKER SOWIE DEN 6-MINUTENGEHTEST ALS NEBENERGEBNIS IM VERGLEICH VON TRAININGS- UND KONTROLLGRUPPE .....	66



## FORMELVERZEICHNIS

FORMEL 1 FICK'SCHES DIFFUSIONSGESETZ .....	22
FORMEL 2 DIFFUSIONSKAPAZITÄT DL .....	23
FORMEL 3 NEWTON'SCHES BEWEGUNGSGESETZ [MODIFIZIERT NACH (S. Y. PARK, SON, & KWON, 2015)] .....	37

# 1 EINLEITUNG

Die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) umfassen eine heterogene Gruppe von mehr als 200 Krankheitsentitäten. Die oftmals schwierige Diagnosestellung gewinnt dank der hochauflösenden CT (HRCT) und des Goldstandards einer interdisziplinären Diagnosestellung an Sicherheit (Demedts et al., 2001). Zu den häufigsten Symptomen zählen Atemnot, Husten und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit. Sie sind mit einer hohen Krankheitsbelastung und reduzierter Lebensqualität assoziiert (Raghu et al., 2011). Der Großteil fibrosierender ILD zeigt einen klinisch progredienten Verlauf. Patienten mit ILD leiden regelmäßig unter Komorbiditäten und deren Erkrankungsfolgen wie pulmonaler Hypertension, kardialen Arrhythmien, belastungsabhängiger Hypoxämie und Muskelschwäche (Raghu et al., 2011).

Bis Mitte des 20. Jahrhunderts galt die Vorstellung, dass Patienten mit Dyspnoe in Ruhe körperliche Aktivität meiden sollten. Erst in den 60iger Jahren wurde erstmals der Begriff der pulmonalen Rehabilitation geprägt (Casaburi, 2008). Zahlreiche wissenschaftliche Studien deuten auf positive trainingstherapeutische Effekte bei Patienten mit ILD hin (Behr et al., 2013). Patienten profitieren von einem positiven Einfluss auf den 6-Minutengehtest, Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und die maximale körperliche Leistungsfähigkeit (Behr et al., 2013; Foglio et al., 2007; A. E. Holland, Hill, Conron, Munro, & McDonald, 2008; Jastrzebski, Gumola, Gawlik, & Kozielski, 2006). Trotz dieser Beobachtungen liegen bisher keine eindeutigen Empfehlungen für Trainingstherapien vor. Ebenso wenig sind die zugrundeliegenden Mechanismen auf pathophysiologischer Ebene hinreichend verstanden (Behr et al., 2013).

Die ursprünglich in der russischen Raumfahrt etablierte Ganzkörpervibration wurde erstmals in den 1960iger Jahren im Bereich des Muskelfunktionstrainings eingesetzt (Yin et al., 2015). Ihr wesentlicher Einfluss beruht auf einer Steigerung muskulärer Leistungsfähigkeit.

Muskelkraft und -ausdauer sowie Propriozeption werden verbessert (Gloeckl et al., 2015; Kawanabe et al., 2007; Kemertzis, Lythgo, Morgan, & Galea, 2008). Heute ist der ganzheitliche Therapieansatz nicht nur in Sportzentren und bei professionellen Sportteams vertreten, sondern erfährt zunehmende Anwendung in der klinischen Routine (Braz Júnior et al., 2015; Greulich et al., 2014; Kemertzis et al., 2008).

Die Umsetzung der Ganzkörpervibrationstherapie gelingt auf einfache und zeitsparende Weise. Eine sinusoidal oszillierende Bodenplatte gibt Frequenzen zwischen 5 bis 30 Hertz ab.

Dies hat eine zyklische Muskeldehnung der unteren Extremität zur Folge und bewirkt eine reflexgesteuerte Muskelkontraktion (Greulich et al., 2014; Yu, Kang, & Kwon, 2014).

Patienten mit Erkrankungen unterschiedlicher Genese profitieren vom positiven Einfluss der Ganzkörpervibration. Hierzu zählen Osteoporose (Kotel'nikov, Piatin, Bulgakova, & Shirolapov, 2010), das Anti-Synthetase-Syndrom (Greulich et al., 2011), Multiple Sklerose (Ebrahimi, Eftekhari, & Etemadifar, 2015), chronische Arthritis (Y. G. Park et al., 2013) und Diabetes mellitus Typ 2 (del Pozo-Cruz, Alfonso-Rosa, del Pozo-Cruz, Sañudo, & Rogers, 2014; Robinson, Barreto, Sbruzzi, & Plentz, 2015). Die Anwendung der Ganzkörpervibration bei stabilen (Gloeckl et al., 2012), als auch bei exazerbierten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Greulich et al., 2014) führte zu einer Verbesserung im 6-Minutengehtest und der Lebensqualität (Gloeckl et al., 2012; Greulich et al., 2014). Bei exazerbierten Patienten mit COPD wurden darüber hinaus veränderte Serumwerte des Myokins PGC1a und des muskelspezifischen Hormons Irisin gemessen (Greulich et al., 2014). Ähnlich konkrete Hinweise gibt es für Patienten mit ILD bisher nicht.

Das Ziel der Drei-Center Studie des Universitätsklinikums Marburg, der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg und der Fachklinik Wangen war die Untersuchung der Effekte einer zwölfwöchigen Ganzkörpervibrationstherapie bei Patienten mit fibrosierenden ILD mit dem 6-Minutengehtest als Hauptendpunkt. Die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie serumspezifische Bio- und Inflammationsmarker standen dabei im Vordergrund. Patienten mit ILD wurden in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert und nahmen anschließend an einem frequenzspezifischen Training auf dem Trainingsgerät Galileo®Fit der Firma Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland, teil. 6-Minutengehtest, Chair-Rising-Test, die sonographische Querschnittsfläche des Musculus quadriceps femoris, Lungenfunktionsparameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität, serumspezifische Biomarker und Entzündungsparameter wurden zur Verlaufsbeurteilung erhoben.

Die Auswirkungen der Ganzkörpervibrationstherapie auf serumspezifische Bio- und Inflammationsmarker, gesundheitsbezogene Lebensqualität und den 6-Minutengehtest als Hauptendpunkt dieser Studie und bedeutendes Nebenergebnis werden in der vorliegenden Arbeit analysiert. Die Untersuchung der Trainingstherapie-Effekte auf 6-Minuten-Gehtest, Chair-Rising-Test, Muskelquerschnitt und Lungenfunktionsparameter sind Bestandteil der Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg.

## 2 INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNGEN – AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG

### 2.1 ILD - Definition und Überblick

Das Krankheitsbild der ILD umfasst eine heterogene Gruppe von mehr als 200 Krankheitsentitäten, denen ein krankhafter Befall des Lungenparenchyms gemeinsam ist (Demedts et al., 2001; Vogel-Claussen & Prasse, 2014). Eine histologisch nachgewiesene Fibrogenese ist die gemeinsame Endstrecke aller ILD (Costabel & Guzman, 2003).

Die Veränderungen im Interstitium betreffen die alveolokapilläre Membran und werden in unterschiedlichem Ausmaß von inflammatorischen, granulomatösen und fibrosierenden Prozessen begleitet (Behr, 2013; Buzan & Pop, 2015; Dempsey, 2006; Vogel-Claussen & Prasse, 2014).

Zu den dominierenden Symptomen zählen progrediente Atemnot bis hin zum respiratorischen Versagen, trockener Husten und körperliche Leistungsschwäche (Raghu et al., 2011).

Trotz ähnlicher klinischer, radiologischer und pathophysiologischer Merkmale unterscheiden sich die Therapiekonzepte und Prognose der einzelnen ILD-Entitäten. In der Verlaufskontrolle und Diagnosestellung spielen die Lungenfunktion, die HRCT und die bronchoalveoläre Lavage (BAL) eine wichtige Rolle (Behr, 2013).

Die Einordnung der über 200 Entitäten im Klassifikationssystem der ILD erfolgt nach dem Goldstandard einer multidisziplinären Diagnostik in Zusammenarbeit mit Klinikern, Radiologen und Pathologen (Buzan & Pop, 2015; Deconinck et al., 2013).

Die in Deutschland am häufigsten vorkommende ILD ist die Sarkoidose mit einer Prävalenz von 40 Fällen pro 100 000 Einwohnern (Raghu et al., 2011). Eine Sonderrolle in der Gruppe interstitieller Lungenerkrankungen nimmt die prognostisch ungünstige IPF ein. Sie ist mit rund 60% die häufigste idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) und hat eine mediane Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung (Behr, 2013).

Die Therapieansätze der ILD reichen von Antigenkarenz über immunsuppressive und antiinflammatorische Maßnahmen bis hin zur antifibrotischen Therapie bei idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) (Behr, 2013; Buzan & Pop, 2015; Castillo Villegas & Barril Farré, 2014; Troy & Corte, 2015).

## 2.2 ILD - Epidemiologie

Genauere Untersuchungen zur Epidemiologie der ILD liegen nicht vor. Schätzungen zufolge lag die Prävalenz der ILD im Jahr 2012 zwischen 1,25 und 23,4 pro 100.000 Einwohnern in Europa, während man in den USA von 42,7 bis 63 Fällen pro 100.000 ausging (W. I. Choi et al., 2018). Die Häufigkeit aller ILDs zusammen wird zum jetzigen Zeitpunkt auf etwa 80 pro 100.000 Personen geschätzt, was in etwa der Prävalenz von Lungenkrebs in Deutschland entspricht (Behr, 2013). Schätzungen zufolge stellt die Sarkoidose mit einer Prävalenz von 40 pro 100.000 Einwohner die häufigste Form der ILD dar (Behr, 2013).

Zur Epidemiologie der IPF existieren weltweit die meisten Daten, allerdings bedingen variierendes Studiendesign, populationsbedingte Merkmale und die sich wandelnden Diagnosekriterien eine inhomogene Datenlage (Behr, 2013). Eine Studie, basierend auf der retrospektiven Analyse von 22 epidemiologischen Studien weltweit, unterstreicht die Heterogenität der erfassten epidemiologischen Daten. Während die Inzidenz in Belgien auf 2,7 und die Prävalenz auf 11,4 pro 100.000 Personen geschätzt wird, liegt die Inzidenz einer amerikanischen Studie zufolge bei 8,8 und die Prävalenz bei 27,9 pro 100.000 Personen (Caminati, Madotto, Cesana, Conti, & Harari, 2015).

Die durchschnittliche Inzidenz liegt zwischen 4,6 und 16,3 Fällen pro 100.000 Personen, die Prävalenz bei 20 Fällen pro 100.000 Personen (Raghu et al., 2011). Die Prävalenz der IPF bei Männern beträgt rund 20,2, bei Frauen dagegen nur 13,2 pro 100.000 Einwohnern ("American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)," 2000; Buzan & Pop, 2015). Schätzungen zufolge kommen in Europa pro Jahr etwa 40.000 neue Fälle von IPF hinzu (Poletti et al., 2013). Die IPF zeigt keine Auffälligkeit in der geographischen Verteilung. Sie ist weltweit in städtischen, als auch ländlichen Bevölkerungsanteilen vertreten ("American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)," 2000).

## 2.3 ILD - Klassifikation

Die interstitiellen Lungenerkrankungen werden in vier große Gruppen unterteilt: ILD bekannter Ursache, idiopathisch interstitielle Pneumonien, granulomatöse ILD und andere Erkrankungen (siehe Abbildung 1) (Behr & Costabel, 2010; Travis et al., 2013). Seltene Krankheitsbilder wie

die Langerhans-Zell-Histiozytose und die Lymphangioloimyomatose zählen zur Gruppe „andere Erkrankungen“ (Vogel-Claussen & Prasse, 2014).

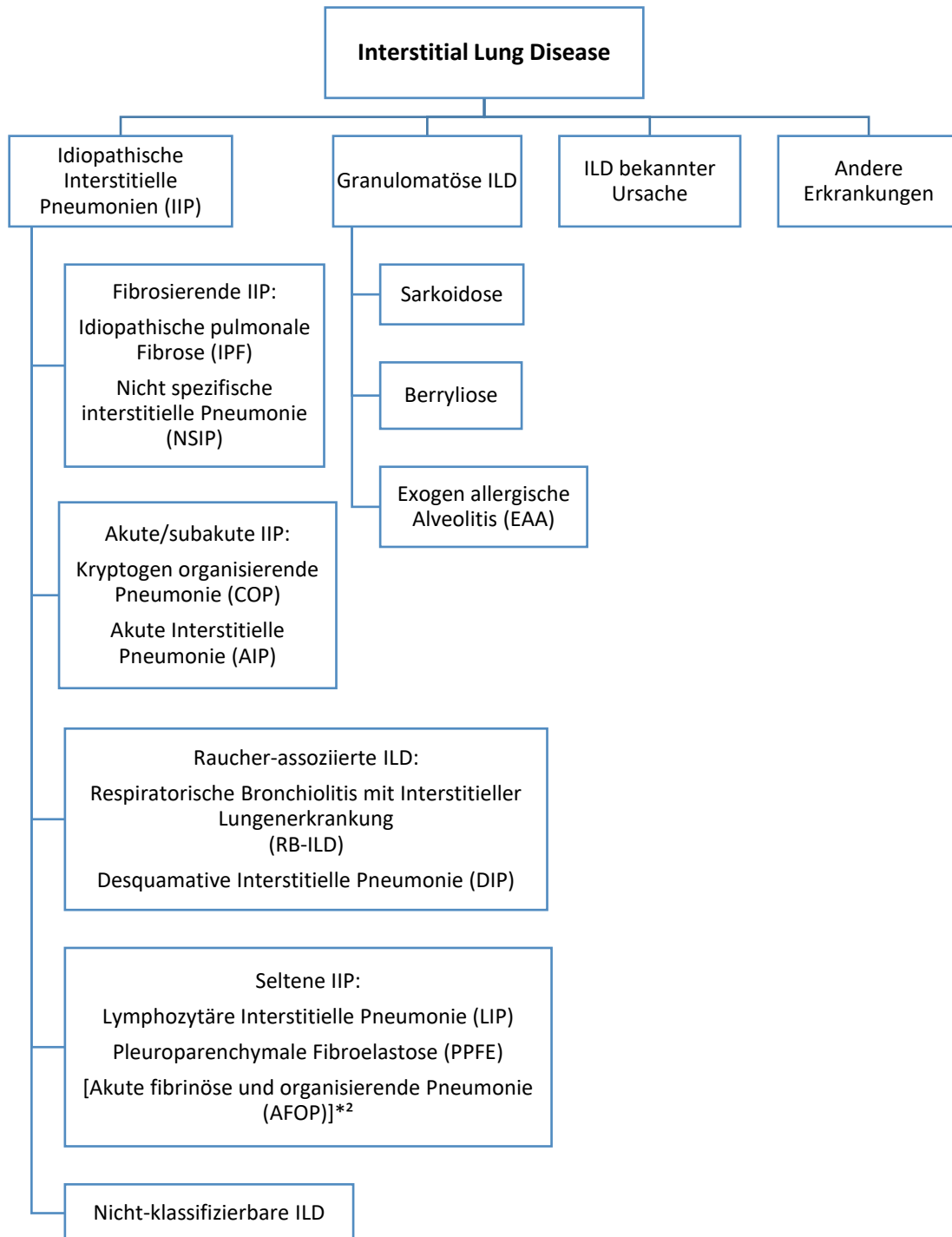


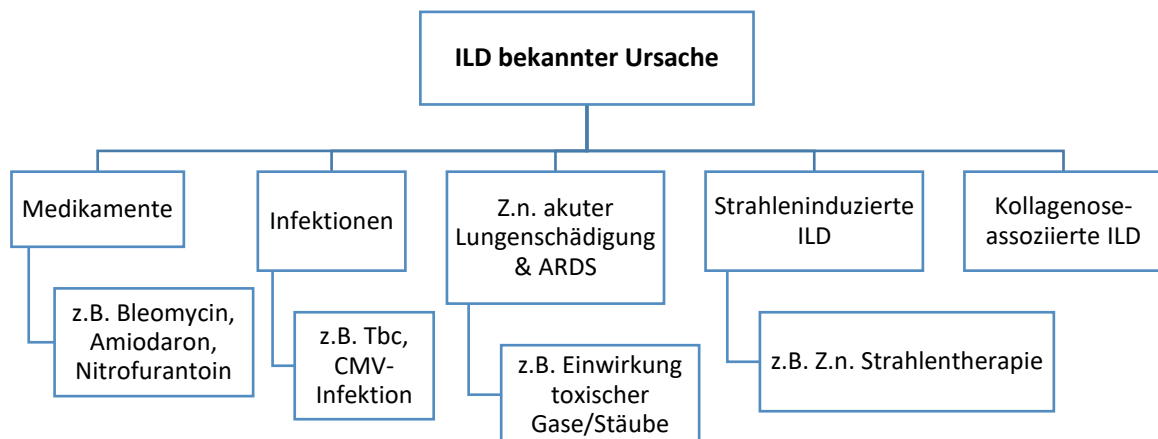
Abbildung 1 Aktuelle Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen; \*bislang keine offizielle Anerkennung als IIP [modifiziert nach Vogel-Claussen und Travis et. al (Travis et al., 2013; Vogel-Claussen & Prasse, 2014)]

In dem 2013 aktualisierten internationalen Klassifikationssystem der IIP wurden einige wesentliche Änderungen vorgenommen. Die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) gilt nun als eigene histopathologische Entität. Stark schwankende Krankheitsverläufe werden, wie im Fall der IPF, in der Diagnosestellung berücksichtigt.

Das neue Klassifikationssystem unterscheidet darüber hinaus Major-IIP, seltene IIP und nicht-klassifizierbare IIP. Fibrosierende IIP, Raucher-assoziierte IIP, akute und subakute IIP zählen zu der Gruppe der Major-IIP. Seltene histopathologische Muster, wie die lymphozytäre interstitielle Pneumonie, sind unter „Seltene IIP“ als eigene Untergruppe anerkannt (Travis et al., 2013).

In einigen Fällen kann trotz interdisziplinärer Zusammenarbeit von Klinikern, Radiologen und Pathologen angesichts inhomogener oder unzureichender Befunde keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Dies wird in der Gruppe „Unklassifizierbare ILD“ berücksichtigt, die einen Anteil von rund vier bis 24 Prozent aller ILD ausmachen (Maher et al., 2018; Vogel-Claussen & Prasse, 2014).

Zu den ILD bekannter Ursache zählen die in Abbildung zwei genannten Gruppen (Vogel-Claussen & Prasse, 2014). Beobachtungen legen die Assoziation von ILD und Kollagenosen nahe. Die Auftretenshäufigkeit der ILD in diesem Zusammenhang unterliegt abhängig vom Untersuchungsverfahren jedoch einer großen Schwankungsbreite (Behr, 2013). Darüber hinaus wird eine Assoziation mit Systemerkrankungen wie Dermatomyositis, Sklerodermie, rheumathoider Arthritis, Sjögren-Syndrom und Polymyositis beobachtet (Behr & Costabel, 2010; Buzan & Pop, 2015).



ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrome; DIP: desquamative interstitielle Pneumonie; Z.n.: Zustand nach.

Abbildung 2 ILD bekannter Ursache [modifiziert nach J. Behr (Behr, 2013)]

## 2.4 ILD - Ätiopathogenese

Die Pathogenese der ILD ist zum heutigen Zeitpunkt nicht vollständig verstanden. Man geht von einer irreversiblen Zerstörung des Lungengewebes durch chronische Schädigung und Apoptose der Alveolarepithelzellen aus. Dies betrifft vor allem Surfactant-produzierende Alveolarepithelzellen Typ II, deren Hyperplasie die unmittelbare Folge der entstehenden Lücken in der Alveolarwand ist (Günther et al., 2012; King, Pardo, & Selman, 2011; Scotton et al., 2009). Zirkulierende Fibrozyten aus dem Knochenmark, sowie aus Epithelzellen entstehende Fibroblasten fördern den Prozess der Fibrogenese (Behr, 2013). Fibroblasten sowie Myofibroblasten bilden Herde und sezernieren Kollagen und weitere Proteine extrazellulärer Matrix. Sie spiegeln den überschießenden Reparaturmechanismus wider, der je nach Krankheitsbild mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Inflammation einhergeht. Die Rolle von Alveolarmakrophagen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Mastzellen an den inflammatorischen Umbauprozessen ist nicht abschließend geklärt (Behr, 2013; Dempsey, 2006; King et al., 2011; Selman et al., 2004).

Aktuelle Daten einer populationsbasierten koreanischen Studie deuten auf einen Zusammenhang verschiedener Risikofaktoren mit dem Auftreten von ILD hin: höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, positive Raucheranamnese, Hepatitis-C Infektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und rezidivierende Lungenentzündungen sowie eine durchgemachte Tuberkulose-Infektion (W. I. Choi et al., 2018).

Eine genetische Komponente scheint in der Pathogenese der ILD, insbesondere der IPF, eine Rolle zu spielen. Mutationen in verschiedenen Genen, wie den Surfactant-Proteinen A und C und dem Telomerasekomplex, führen zu einer übermäßigen und verfrühten apoptotischen Aktivität der Alveolarepithelzellen. In weniger als 5% der IPF-Fälle handelt es sich um eine familiäre Ausprägung der Erkrankung. Die sporadische Form der IPF tritt gehäuft in Verbindung mit verschiedenen Genpolymorphismen auf, die unter anderem Zytokine, das Lymphotoxin a und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) betreffen (Behr, 2013). Neben einer genetischen Prädisposition korrelieren Faktoren wie eine positive Raucheranamnese, ein Lebensalter über 70 Jahren, bestimmte Umweltbelastungen und mikrobielle Erreger aus der Gruppe der Herpesviren mit dem Auftreten der IPF. Die Exposition mit Holz- und Metallstaub (Messing, Blei, Stahl) als auch Berufsgruppen wie Landwirte, Steinmetze, Friseure und Vogelhalter werden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (Behr et al., 2013; Ye et al., 2014). Stark saurer gastroösophagealer Reflux (GERD) gilt infolge wiederholter Mikroaspirationen als weiterer möglicher Risikofaktor in der Entstehung der IPF (Behr et al., 2013).



## 2.5 ILD - Pathophysiologische Zusammenhänge

### 2.5.1 Grundlagen des Gasaustausches

Die Lunge als zentrales Organ des respiratorischen Systems gewährleistet in Zusammenarbeit mit anderen Organsystemen eine adäquate Sauerstoffaufnahme und Kohlenstoffdioxidabgabe. Das Blut erfüllt die Funktion eines Transporters, während das Herz die pumpende Kraft darstellt. Die quergestreifte Muskulatur erzeugt die physiologisch entscheidenden Gasdruckdifferenzen zwischen der Außenluft und dem Alveolarraum (Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2014). Der Transportweg des Sauerstoffs kann in folgende Schritte aufgeteilt werden:

1. Ventilation: konvektiver Transport sauerstoffreicher Luft zu den Lungenalveolen.
2. Diffusion: Sauerstoff diffundiert von den Alveolen in das Kapillarblut.
3. Gastransport: Sauerstoff gelangt zu den Gewebekapillaren.
4. Diffusion: Sauerstoff diffundiert in die Zellen des umliegenden Gewebes.

Die äußere Atmung oder Lungenatmung umfasst die ersten beiden Teilschritte. An den Transport des Atemgases schließt die innere Atmung bzw. Gewebeatmung an (Vaupel, Schaible, & Mutschler, 2007).

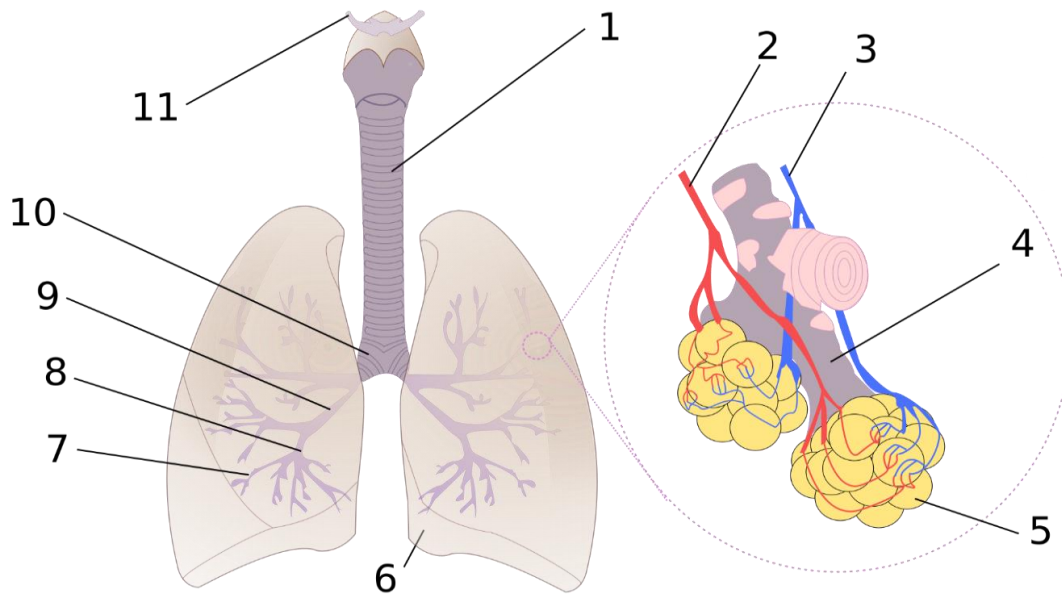


Abbildung 1 1: Luftröhre, 2: Lungenvene, 3: Lungenarterie, 4: Alveolargang, 5: Lungenbläschen, 6: Herzeinschnitt, 7: kleine Bronchien, 8: Tertiärbronchus, 9: Sekundärbronchus, 10: Hauptbronchus, 11: Zungenbein [source: Wikipedia; ohne Urheberrecht]

Alveolarepithel, Interstitium und Kapillarendothel stellen eine Diffusionsbarriere dar, die durch das Fick'sche Diffusionsgesetz beschrieben wird (Pape et al., 2014).

$$V = (P1 - P2) \times (A / d) \times D \times \alpha$$

[P1] = Partialdruck des Gases im Alveolarraum; [P2] = Partialdruck des Gases in den Kapillaren; [A] = Austauschfläche; [d]= Dicke der Alveolarmembran; [D] = gasabhängiger Diffusionskoeffizient; [ $\alpha$ ] = gasabhängige Löslichkeit

#### Formel 1 Fick'sches Diffusionsgesetz

Der Diffusionsstrom V bezeichnet eine über die Alveolarmembran A mit der Dicke d diffundierende Gasmenge. In Abhängigkeit vom Diffusionskoeffizienten D, der temperatur- und druckspezifischen Änderungen unterliegt, kann die Größe V für alle am Luftaustausch beteiligten Gase berechnet werden (Behrends, Bischofberger, & Deutzmann, 2012; Pape et al., 2014). Treibende Kraft des Gasaustausches ist die Partialdruckdifferenz der jeweiligen Gase (siehe Abbildung 3) (Speckmann, Hescheler, & Köhling, 2013). Unter physiologischen Bedingungen gilt eine vereinfachte Anwendung des Fick'schen Diffusionsgesetzes: die Diffusionskapazität DL. Ihre Berechnung entspricht der pro Zeiteinheit über die Alveolarmembran diffundierenden Gasmenge (Schwarz, Förster, Peterlik, Schauenstein, & Wick, 2007).

$$DL = A / d \times D$$

[A] = Fläche; [d] = Dicke der Alveolarmembran; [D] = gasabhängiger Diffusionskoeffizient

Formel 2 Diffusionskapazität DL

Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) besitzt eine zwanzigmal höhere Löslichkeit als Sauerstoff (O<sub>2</sub>). Die Barriere der Alveolarmembran stellt damit für O<sub>2</sub> unter bestimmten Bedingungen ein Diffusionshindernis dar. Zu Beginn der Diffusionsstrecke gewährleistet die Partialdruckdifferenz zwischen Luft und Blut eine ausreichend hohe Diffusionskraft (siehe Abbildung 3) (Siegenthaler & Blum, 2006). Im Verlauf des Gefäßes sinkt die treibende Druckdifferenz und die Sauerstoffdrücke zwischen Alveolargas und Kapillare nähern sich an (Pape et al., 2014).

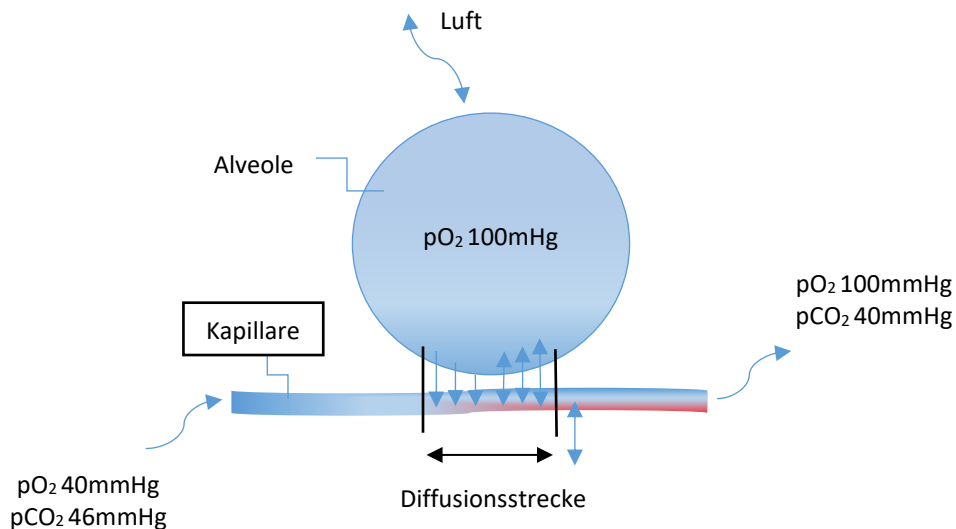


Abbildung 2 Diffusion der Atemgase zwischen Alveole und Kapillarblut [modifiziert nach Behrends et. al (Behrends et al., 2012)]

Eine eingeschränkte Diffusion macht sich erst bei stark erhöhter Atemarbeit oder Hypoxie bemerkbar (Pape et al., 2014). Die Sauerstoffversorgung eines Lungengesunden wird vor allem durch die Lungenperfusion limitiert (Speckmann et al., 2013). Bei einem Lungenödem oder einer Pneumonie dagegen nimmt die Diffusionsstrecke über die gedehnte und verdickte Alveolarmembran zu und begrenzt den Gasaustausch (Behrends et al., 2012). Auch im Rahmen der fibrosierenden ILD bedingt die veränderte Alveolarwand eine Diffusionsstörung mit erniedrigter Diffusionskapazität (Speckmann et al., 2013).

## 2.5.2 Spezielle Pathophysiologie

Im Rahmen der ILD verdrängt proliferierendes Bindegewebe gesundes, funktionelles Lungengewebe. Bei abnehmender Gasaustauschfläche, nimmt die Dicke der Alveolarwand zu (Schwarz et al., 2007). Eine ausreichend lange Kontaktzeit von Kapillarblut und Alveolarluft kann die limitierte Diffusion in Ruhe kompensieren. Bei körperlicher Belastung steigt nicht nur das Herzzeitvolumen, sondern auch die Flussgeschwindigkeit in den Kapillaren. Gleichzeitig sinkt die für den Gasaustausch notwendige Kontaktzeit. Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Kreislauf fällt in Folge ab (Schwarz et al., 2007; Siegenthaler & Blum, 2006). Auch die Diffusionskapazität sinkt, da eine abnehmende Gasmenge bei geringerer Austauschfläche über eine dickere Membran diffundiert. Postkapillär besteht eine zunehmende Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und Blut (Speckmann et al., 2013). Die vorliegende Diffusionsstörung kann in eine respiratorische Partialinsuffizienz mit Hypoxie übergehen. Im Hinblick auf die Lungenfunktion sind die Compliance und Vitalkapazität, als auch die totale Lungenskapazität reduziert (Siegenthaler & Blum, 2006).

Das proliferierende Lungengewebe ist meist inhomogen verteilt. In einigen Lungenarealen besteht ein funktionierendes Ventilations-Perfusionsverhältnis, während in anderen eine ausreichende Perfusion der Lungenkapillaren, aber eine unzureichende Ventilation des Gewebes vorliegt. Kompensatorisch wird die Atemarbeit durch Erhöhung der Atemfrequenz gesteigert (Siegenthaler & Blum, 2006). Infolge überwiegender Totraumbelüftung entwickelt sich im zeitlichen Verlauf eine Hypoxie und eine Hyperkapnie. Gefürchtete Komplikation ist die respiratorische Globalinsuffizienz mit Versagen der Atempumpe (Siegenthaler & Blum, 2006).

## 2.6 ILD - Symptome

### 2.6.1 Allgemeine Symptome

Trotz wesentlicher Unterschiede in Ätiologie, Prognose und Therapie ähnelt sich das Beschwerdebild der ILD. Die Patienten leiden an progredienter Dyspnoe, trockenem, unproduktivem Husten und abnehmender körperlicher Belastungsfähigkeit (Behr, 2013; Raghu et al., 2011). Erste Symptome treten durchschnittlich ein bis zwei Jahre vor Diagnosestellung auf. Radiologische Auffälligkeiten bestehen häufig vor subjektiv wahrgenommenen

Beschwerden (Buzan & Pop, 2015; Ley, Collard, & King, 2011). In vielen Fällen lässt sich ein sogenanntes „Doorstop“-Phänomen während der Inspiration beobachten, bei dem die Atmung abrupt unterbrochen wird. Auskultatorisch imponiert beidseits ein endinspiratorisches feines Knisterrasseln über der Lunge, das meist basal und lateral lokalisiert ist (Behr, 2013; Troy & Corte, 2015).

Schreitet die Erkrankung fort, nimmt der Perfusionswiderstand der Lunge zu und bedingt die Ausbildung eines Cor pulmonale, welches unbehandelt in einer Rechtsherzinsuffizienz münden kann (Troy & Corte, 2015). Respiratorische Insuffizienz und Sauerstoffmangel können in letzter Konsequenz den Tod zur Folge haben (Buzan & Pop, 2015). Die akute Exazerbation einer IPF bezeichnet eine plötzliche, massive Verschlechterung des respiratorischen Zustandes bei fortschreitender Fibrogenese des Lungengewebes (Luppi, Cerri, Taddei, Ferrara, & Cottin, 2015). Fünf bis 20 Prozent der Patienten mit IPF sind von einer akuten Exazerbation betroffen, die mit einer mittleren Mortalität von 60 Prozent während der Hospitalisierung einhergeht (King et al., 2011).

Rasches, belastungsabhängiges Absinken der Sauerstoffsättigung deutet auf eine ungünstige Prognose hin (Casanova et al., 2008). Die Retention von Kohlenstoffdioxid dagegen wird typischerweise nicht im Zusammenhang mit der ILD beobachtet, sondern ist ein charakteristisches Merkmal der chronischen obstruktiven Bronchitis (Troy & Corte, 2015). Mehr als die Hälfte der Patienten mit IPF entwickeln Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel infolge einer chronischen Hypoxie. Nur jeder zehnte Patient mit NSIP ist davon betroffen (Buzan & Pop, 2015). Zu den typischen Symptomen einer NSIP zählen langsam progrediente Kurzatmigkeit, chronisches Unwohlsein, Müdigkeit, Gewichtsverlust und in manchen Fällen niedrig temperiertes Fieber (Buzan & Pop, 2015).

Äußere Anzeichen einer Bindegewebserkrankung geben wertvolle Hinweise auf die mögliche Ätiologie der ILD (Troy & Corte, 2015).

Die gastrooesophageale Reflux-Krankheit ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei IPF. Es wird ein Zusammenhang zwischen wiederholt auftretenden Mikroaspirationen und dem infolge von erhöhter Gefäßpermeabilität und Lungenentzündungen entstehenden Parenchymschaden vermutet (Kreuter & Raghu, 2018; Ley et al., 2011).

## 2.6.2 Muskelfunktion

Patienten mit einer fibrosierenden Lungenerkrankung zeigen im Durchschnitt ein deutlich herabgesetztes Maß an körperlicher Aktivität. Dyspnoe, niedrige Compliance der Lunge und hypoxämische Zustände bedingen eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit (Jackson et al., 2014). In Untersuchungen stellte man eine ausgeprägte Reduktion der Muskelkraft des M. quadriceps femoris fest. Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung gaben in Befragungen zudem eine Reduktion gesundheitsbezogener Lebensqualität an (Spruit, Janssen, Franssen, & Wouters, 2009). Die kausalen Zusammenhänge, als auch die Frage, ob die Muskelfunktionseinschränkungen im Rahmen der primären oder sekundären Pathogenese auftreten, sind bislang unzureichend geklärt (Baldi & Salge, 2016; Mendes et al., 2015; Panagiotou, Polychronopoulos, & Strange, 2016). Synergistisch wirkende Faktoren scheinen die Vulnerabilität der Muskulatur gegenüber Sauerstoffmangelzuständen zu erhöhen (siehe Abbildung 3).

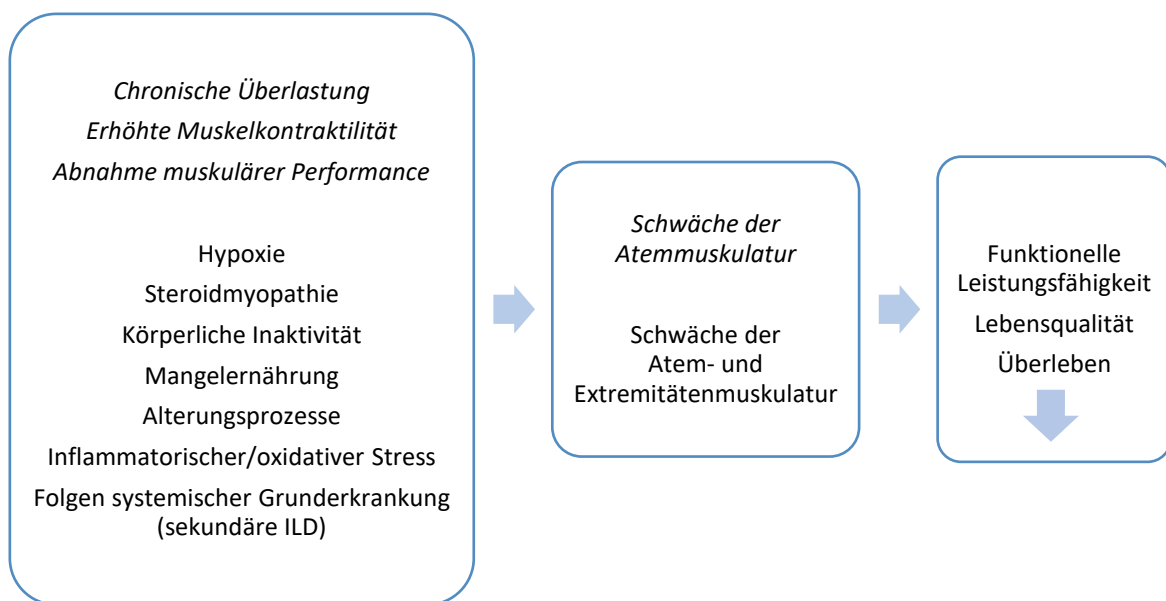


Abbildung 3 Mögliche Auswirkungen systemischer und lokaler Faktoren auf die Muskelfunktion bei ILD [modifiziert nach Panagiotou et al. (Panagiotou et al., 2016)]

Dyspnoe hat vermehrte Atemarbeit zur Folge. Dies kann hypoxämische Situationen provozieren und sich in einer Funktionsminderung von Atemmuskulatur und unteren Extremitätenmuskulatur widerspiegeln. Das Zwerchfell, die Bauchmuskulatur und der Musculus quadriceps femoris zählen in diesem Zusammenhang zu den Kennmuskeln (Mendes et al., 2015; Panagiotou et al., 2016). Die elastischen Rückstellkräfte der Lunge nehmen erkrankungsbedingt zu und verstärken die muskuläre Atemarbeit. In den Anfangsstadien der

ILD ist die inspiratorische Zwerchfellfunktion weitestgehend erhalten. Ein zunehmender pulmonaler Volumenverlust wirkt sich auf die anatomische Lage des Zwerchfells, als auch auf die neuromuskuläre Kopplung aus. Exazerbationen nach körperlicher Anstrengung sind infolge reduzierter nervaler Erregung des Zwerchfellmuskels in fortgeschrittenen Stadien gehäuft zu beobachten (Baldi & Salge, 2016; Panagiotou et al., 2016).

## 2.7 ILD - Diagnostik

### 2.7.1 Allgemeine Vorgehensweise

Die diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf ILD hat in den letzten Jahren ein Umdenken erfahren. Die verbesserte Studienlage, als auch die Adaptation des Klassifikationssystems der ILD erlauben eine präzisere Diagnosestellung. Der histopathologische Nachweis eines entsprechenden ILD-Korrelats war lange Zeit richtungsweisend in der Diagnosestellung. Im Gegensatz dazu gilt heute ein multidisziplinärer Ansatz aus Klinikern, Radiologen und Pathologen als Goldstandard (Behr, 2013; Bradley et al., 2008). Ein fünfstufiger Diagnosealgorithmus orientiert sich an den Leitlinien der British Thoracic Society und den aktuellen Empfehlungen der American Thoracic Society (Bradley et al., 2008; Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018).

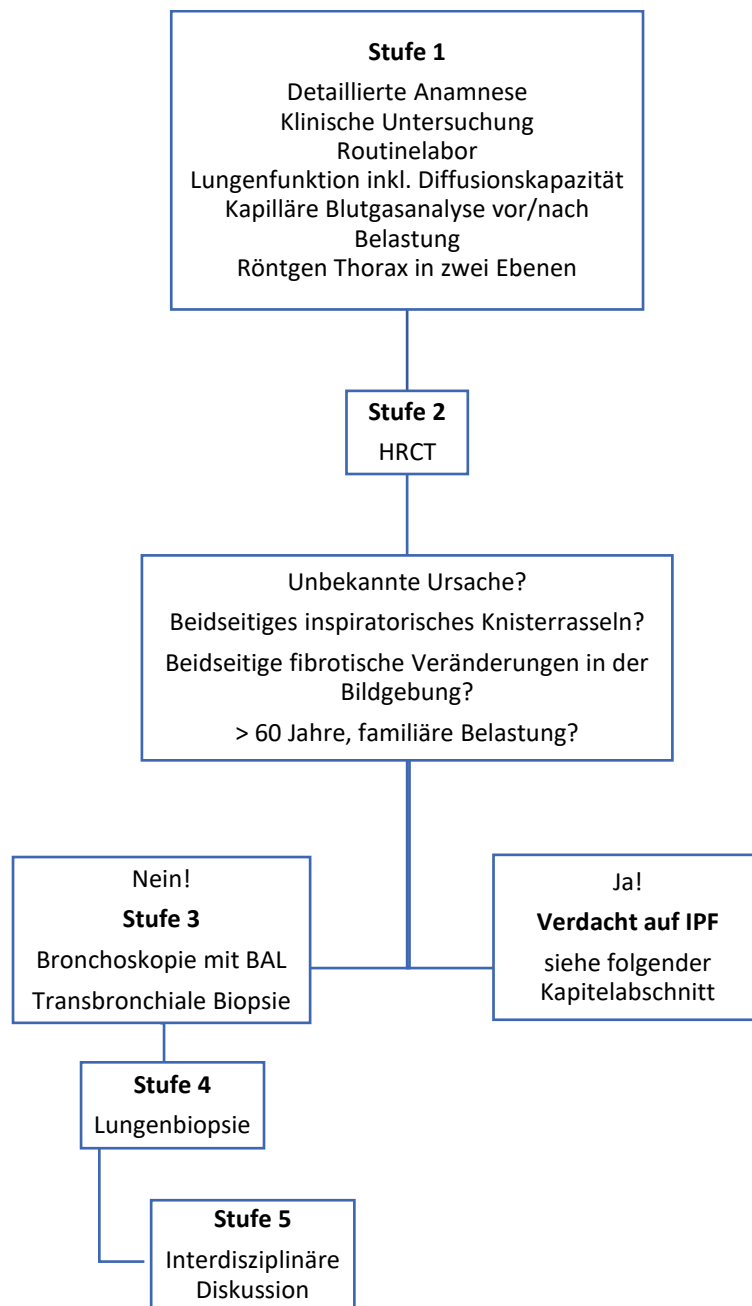


Abbildung 4 Stufenalgorithmus zur Diagnosestellung der ILD [modifiziert nach J. Behr, G Raghu (Behr, 2013; Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018)]

Die in Abbildung 4 dargestellten Stufen werden bei diagnostischer Unsicherheit der Reihe nach durchlaufen. Auf Stufe eins können Sarkoidose, Asbestose, Silikose und Lungenbeteiligung bei Sklerodermie erkannt werden (Behr, 2013). Anamnestisch sollten die berufliche und private Exposition gegenüber ILD-auslösenden Substanzen, als auch die Medikamentenanamnese



berücksichtigt werden. Die Unterscheidung einer EAA von einer IPF beziehungsweise einer IIP ist therapeutisch von entscheidender Konsequenz, da eine EAA durch Allergenkarrenz potentiell kurabel ist (Behr, 2013).

Diagnostische Unsicherheit auf der ersten Stufe führt im zweiten Schritt zur Durchführung einer HRCT. Ihre Interpretation ermöglicht mitunter die Diagnose seltener Erkrankungen wie der Langerhanszellhistiozytose und Lymphangioliomyomatose sowie einer Abestose, IPF oder NSIP (Behr, 2013). In der Diagnostik des HRCT ist die eindeutige Unterscheidung einer IPF von einer NSIP nicht immer möglich. Liegen diffuse, milchglasartige Parenchymveränderungen und nicht die charakteristischen Honigwabenareale einer IPF vor, sollte eine NSIP in Betracht gezogen werden (Behr, 2013; Sverzellati et al., 2015).

Bei fehlendem Verdacht auf eine IPF, kann auf der dritten Stufe eine Bronchoskopie mit BAL und gegebenenfalls eine transbronchiale Lungenbiopsie in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten durchgeführt werden. Sie liefern Hinweise auf eine eosinophile Pneumonie, eine EAA, eine kryptogen organisierende Pneumonie und eine Sarkoidose (Behr, 2013; Buzan & Pop, 2015).

Die Indikation der videoassistierten thorakoskopischen Lungenbiopsie auf der vierten Stufe wird nach sorgfältiger Abwägung aller Risiken gestellt. Ihre Durchführung ist mit einem hohen Risiko für postoperative Komplikationen und einer allgemeinen Mortalität von 4,5 bis sechs Prozent assoziiert (Behr, 2013; Buzan & Pop, 2015).

Ungeklärte Differentialdiagnosen sowie komplizierte Fälle einer ILD werden auf der fünften und letzten Stufe des Algorithmus interdisziplinär besprochen. Ist eine invasive Diagnostik aufgrund des hohen Risikoprofils ausgeschlossen, wird die denkbarste Diagnose anhand vorliegender Befunde gestellt (Behr, 2013).

Die Divergenz histopathologischer und bildmorphologischer Befunde in ein und demselben Patienten erschweren die Diagnosestellung der IIP. Während den meisten IIP ein spezifisches histopathologisches Korrelat zugeordnet werden kann, gilt dies nicht für die Raucher-assoziierten ILD, wie im Fall der kombinierten pulmonalen Fibrose mit Emphysem (CPFE) (Travis et al., 2013).

### 2.7.2 Diagnose der IPF

Die Diagnosestellung der IPF nimmt eine Sonderstellung ein und erfordert die Erfüllung folgender Kriterien (Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018):

1. Ausschluss bekannter Ursachen einer ILD
2. Typisches Muster einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP) im HRCT
3. Spezifische Kombination aus möglichem UIP-Muster und histopathologischem Befund

Patienten mit einem typischen UIP-Muster im HRCT sollten der aktualisierten Leitlinie entsprechend keine weiteren invasiven Maßnahmen erhalten. Im Fall eines unsicheren UIP-Musters gilt eine bedingte Empfehlung für die Durchführung einer BAL und einer chirurgischen Lungenbiopsie. Eine übergeordnete Rolle im Diagnoseprozess spielt in allen Fällen die multidisziplinäre Diskussion (Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018).

Typische Merkmale der UIP sind (Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018):

- Honigwabemuster mit/ohne Traktionsbronchiektasen mit vorherrschender Ausprägung in den subpleuralen und basalen Lungenabschnitten im HRCT
- Subpleurale/paraseptale Ausbreitung fibrotischer Areale
- Fleckige, fibrotische Parenchymveränderungen
- Fibroblastenherde
- Fehlender Hinweis auf andere Diagnosen

Handelt es sich um eine Kombination aus unspezifischem HRCT-Befund und unspezifischem histopathologischem Präparat, wird im individuellen Fall und nach multidisziplinärer Diskussion über weitere Diagnostik entschieden (Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018). Bei Verdacht auf eine sporadische IPF ist die genetische Abklärung aufgrund der inkonsistenten Datenlage nicht empfohlen (Behr et al., 2013).

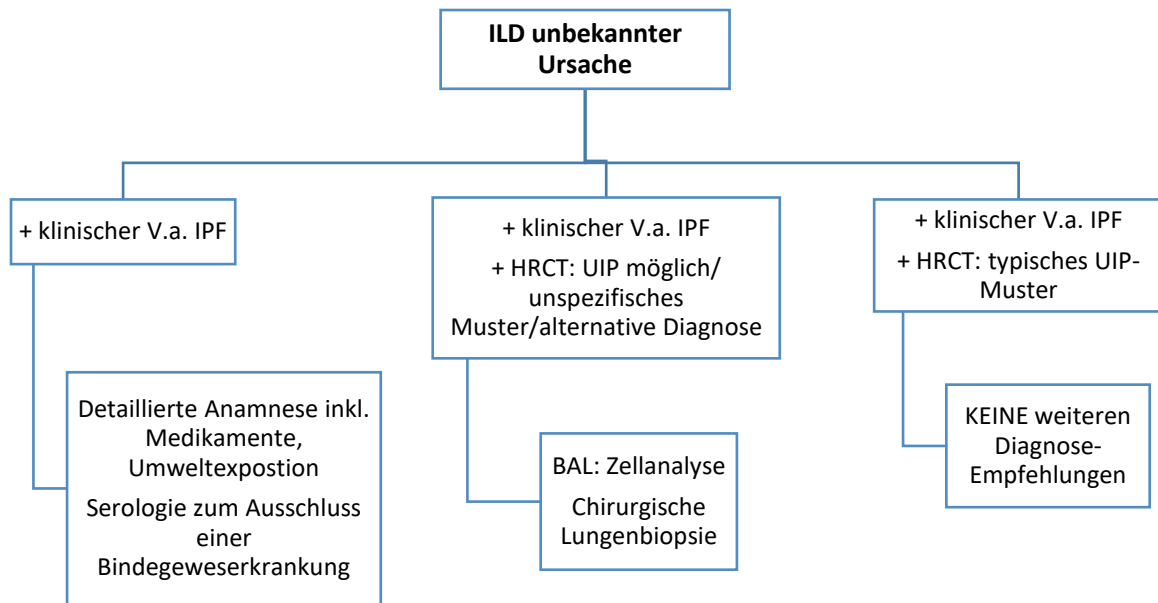


Abbildung 5 Verdachtsdiagnose IPF: Empfehlungen [modifiziert nach G Raghu, (Raghu, Remy-Jardin, et al., 2018)]

## 2.8 ILD - Aktuelle Therapieempfehlungen

Neben der Einteilung anhand diagnostischer Kriterien im Klassifikationssystem der ILD, ist die regelmäßige Neubewertung krankheitsspezifischer Symptome ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzepts. Bei nachgewiesenem exogenem Auslöser stellt dessen Entfernung und Vermeidung die primäre Behandlungsmaßnahme dar (Behr, 2013). Im Fall der RB-ILD und der DIP kann die Raucherentwöhnung den Progress der RB-ILD und DIP verlangsamen oder sogar stoppen (Troy & Corte, 2015).

### 2.8.1 Medikamentöse Therapie

Die Datenlage für eine evidenzbasierte medikamentöse Therapie in der Behandlung der ILD ist äußerst gering. Bei ILD mit inflammatorischer Komponente, wie der NSIP, der cryptogen organisierenden Pneumonie und den Kollagenose-induzierten Fibrosen, kann eine immunsuppressive Therapie in Kombination mit Steroiden positive Effekte erzielen. Dabei kommen Prednison, Azathioprin und Cyclophosphamid zum Einsatz (Costabel & Bonella, 2011; Costabel & Guzman, 2003). Die Suppression inflammatorischer Prozesse bewirkt eine indirekte Hemmung der Fibrogenese und greift damit verlangsamernd in den fortschreitenden respiratorischen Funktionsverlust ein (Behr & Costabel, 2010).

Die Therapie der unklassifizierbaren ILD stellt aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von Merkmalen verschiedener ILD-Entitäten eine besondere Herausforderung dar. Bislang wurden gute Ergebnisse mit einer Kombination aus Immunsuppressiva und Kortikosteroiden erreicht. Eine noch laufende Phase zwei Studie testet das Ansprechen des antifibrotischen Medikaments Pirfenidon bei Patienten mit fibrosierenden unklassifizierbaren ILD als mögliche Therapieoption (Maher et al., 2018).

Die Lungentransplantation war lange Zeit die ultima ratio in der Behandlung der IPF (Troy & Corte, 2015). Besseres pathophysiologisches Krankheitsverständnis und eine überarbeitete Form der Diagnosekriterien haben in den letzten Jahren maßgeblich für eine effektivere Behandlungsstrategie gesorgt (Cottin, 2013).

In der aktuellen Leitlinie der American Thoracic Society werden zwei antifibrotische Medikamente, Nintedanib und Pirfenidon, empfohlen. Entsprechend der derzeitigen Studienlage reduzieren sie die Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) innerhalb eines Jahres und wirken damit verlangsamerend auf den Krankheitsprogress. Die Einnahme von Pirfenidon wurde zudem mit einer leicht erniedrigten Mortalität assoziiert (Raghu et al., 2015; Richeldi, Kreuter, et al., 2018; Troy & Corte, 2015).

Der Wirkungsmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollkommen verstanden. Es handelt sich um ein Pyridin-Derivat, das die Fibroblastenaktivität sowie die Produktion Fibrose-assoziiertes Proteine und Cytokine hemmt (Trawinska, Rupesinghe, & Hart, 2016).

Beobachtungen legen nahe, dass die Sekretion von TNF- $\alpha$  unter der Einnahme von Pirfenidon sinkt (Richeldi, Varone, et al., 2018).

Nintedanib ist ein intrazellulärer Tyrosinkinase-Inhibitor. Er greift hemmend in die Signalwege vaskulärer und fibroblastischer Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth-factor, fibroblast growth factor) sowie des PDGF (platelet derived growth factor) ein, die an der Pathogenese des fibrotischen Umbaus beteiligt sind (Cottin, 2013).

Die medikamentöse Therapie der IPF besitzt einen nachweislich positiven Einfluss auf die Linderung respiratorischer Symptome, als auch die Lebenszeitverlängerung (Buzan & Pop, 2015). Angesichts hoher Therapiekosten und medikamentöser Nebenwirkungen wird derzeit eine moderate Therapieempfehlung ausgesprochen (Antoniou, Wuyts, Wijsenbeek, & Wells, 2016; Spagnolo, Bonella, & Maher, 2015).

Eine aktuelle Phase zwei Studie untersuchte den Behandlungseffekt des rekombinanten Proteins Pentraxin bei Patienten mit IPF und erzielte eine signifikant langsamere Abnahme der Lungenfunktion gegenüber einem Placebo-Medikament. Es handelt sich um aufbereitetes Serumamyloid P, das die Differenzierung proinflammatorischer, Fibrose-induzierender Zellen

und die Produktion von TGF- $\beta$  1 hemmt. Seine Konzentration ist bei Patienten mit IPF üblicherweise vermindert (Raghu, van den Blink, et al., 2018).

## 2.8.2 Supportive Therapiemaßnahmen

### 2.8.2.1 Sauerstofflangzeittherapie

Die Sauerstofflangzeittherapie als unterstützende Therapiemaßnahme wird entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin eingesetzt.

Das Vorgehen orientiert sich an der Behandlung bei COPD und ist mit reduzierter Langzeitmortalität assoziiert. Die Langzeittherapie ist definiert als kontinuierliche Sauerstoffgabe für mindestens 15 Stunden täglich und die Anwendung bei körperlicher Aktivität (Koczulla, Schneeberger, Jarosch, Kenn, & Gloeckl, 2018; Magnussen et al., 2008).

Wenn trotz Ausschöpfen adäquater Therapiemaßnahmen eine chronische Hypoxämie mit einem Sauerstoffpartialdruck unter 55 mmHG besteht, ist die Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie gegeben (Koczulla et al., 2018; Magnussen et al., 2008).

Patienten mit ILD profitieren von einer Zunahme körperlicher Leistungsfähigkeit, während das subjektive Dyspnoe-Empfinden dagegen nicht wesentlich beeinflusst wird (Bell et al., 2017).

Ein Überlebensvorteil wurde bislang nicht nachgewiesen (Faverio et al., 2019).

Eine zunehmende Bedeutung spielt die nasale High-Flow-Beatmung im Endstadium einer ILD. Durch Anfeuchtung und Erwärmung der applizierten Luft sowie Flussraten von bis zu 60 Liter/Minute, sinken der Atemwegswiderstand und das nasopharyngeale Totraumvolumen (Faverio et al., 2019).

### 2.8.2.2 Allgemeine Empfehlungen

Die Therapie von Begleiterkrankungen wie gastrooesophagealem Reflux und pulmonaler Hypertonie tragen zur Symptomverbesserung bei (Kreuter & Raghu, 2018; Raghu et al., 2011).

Protonenpumpenhemmer können bei Patienten mit IPF eine kausale Therapieoption darstellen, da in der Pathogenese ein Zusammenhang zwischen Mikroaspirationen und fibrosierendem Lungengewebe vermutet wird (Kreuter & Raghu, 2018).

Die aktuellen Empfehlungen der SK2-Leitlinie zur Therapie der idiopathisch pulmonalen Fibrose empfehlen zudem pulmonale Rehabilitationsmaßnahmen bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der ILD. Neben Beratungsangeboten zählen ein Kraft- und Bewegungstraining dazu. Mehrere Studien berichten von positiven Effekten auf die 6-Minuten Gehstrecke und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Behr et al., 2013; Raghu et al., 2011).

## 3 PULMONALE REHABILITATION

### 3.1 Allgemeine Empfehlungen

Patienten mit einer Lungenerkrankung profitieren vom positiven Einfluss einer Trainingstherapie auf die Lebensqualität, die Lungenfunktion und die körperliche Leistungsfähigkeit (Foglio et al., 2007). Nach pulmonaler Rehabilitation wird eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit für pulmonale Exazerbationen beobachtet (Greulich et al., 2014). Die „American Thoracic Society“ und die „European Respiratory Society“ befürworten auf Grundlage evidenzbasierter Daten körperliches Training bei chronischen Lungenerkrankungen (Spruit et al., 2009; Spruit et al., 2013). Erste Erkenntnisse aus Trainingsstudien haben in den letzten Jahren Einzug in Therapieempfehlungen und Leitlinien gehalten.

Interventionsmaßnahmen in frühen Krankheitsstadien tragen nachweislich zum Erhalt und zur Verbesserung körperlicher Leistungsfähigkeit bei. Für eine optimale Verbesserung der Kraft- und Ausdauerleistung eignet sich ein Trainingsprogramm, das Einheiten kontinuierlicher Belastung mittlerer Intensität und Intervalltraining kombiniert (Spruit et al., 2013; Vogelmeier et al., 2007).

### 3.2 ILD - Trainingseffekte

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind die Auswirkungen von Rehabilitationsprogrammen bei Patienten mit ILD wenig untersucht. Es bestehen jedoch zunehmende Hinweise auf positive Trainingseffekte (Jastrzebski et al., 2006; Spruit et al., 2009). Die ursächlichen Zusammenhänge für den Trainingserfolg sind bisher unzureichend verstanden.

Verschiedene Studien weisen bereits kurzfristige Verbesserungen körperlicher und funktioneller Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität bei Patienten mit IPF nach (Kenn, Gloeckl, & Behr, 2013). Die aerobe Kapazität steigt, Muskelkraft und Flexibilität nehmen zu. Patienten mit COPD profitieren von reduzierter Dyspnoe nach pulmonaler Rehabilitation, Patienten mit ILD dagegen weniger (Huppmann et al., 2013). Neben einer Stärkung der Extremitätenmuskulatur und verbesserter Kreislauf- sowie Lungenfunktion, existieren Anhaltspunkte für eine Suppression von Inflammationsmarkern (Canavan et al., 2007; Petersen, Mittendorfer, Magkos, Iversen, & Pedersen, 2008; Spruit et al., 2005; Vogiatzis et al., 2007).

Die verwendeten Trainingstherapien, genauso wie die Frequenz und Dauer der Trainingszyklen variieren studienabhängig (Bendstrup et al., 2015; Spruit et al., 2013; Vogelmeier et al., 2007). In den mehrwöchigen Rehabilitationstrainings kamen Trainingseinheiten auf dem Laufband, dem Ergometer, Ganzkörper- und Atemmuskelübungen zum Einsatz (Jastrzebski et al., 2006; Spruit et al., 2009). Auf Grundlage der bisher vorliegenden Daten erscheint eine Kombination von Kraft- und Ausdauertraining besonders empfehlenswert. Konkrete Untersuchungen zu Trainingseffekten, geeigneten Trainingsmodalitäten sowie deren Optimierung in der pulmonalen Rehabilitation bei Patienten mit ILD fehlen zum jetzigen Zeitpunkt und sind dringend notwendig (Huppmann et al., 2013; Spruit et al., 2013).

## 4 GANZKÖRPERVIBRATION

### 4.1 WBV - Anwendung

Die Ursprünge der Ganzkörpervibration (WBV) gehen auf die Anwendung in der russischen Raumfahrt in den 1960er Jahren zurück. Erst Ende der 1990er Jahre etablierte sich die Trainingsmethode mehr und mehr im Bereich des Muskelfunktionstrainings (Yin et al., 2015).

Heute findet der ganzheitliche Therapieansatz nicht nur in Sportzentren und bei professionellen Sportteams praktische Anwendung, sondern auch im klinischen Alltag.

Patienten mit chronischem Fatigue-Syndrom, zystischer Fibrose, geriatrische Patienten, Patienten nach einem Schlaganfall und immobilisierte Gesunde sowie exazerbierte COPD-Patienten profitieren von der Anwendung der Ganzkörpervibration (Greulich et al., 2014; Kawanabe et al., 2007; Roth et al., 2008; Saggini et al., 2006; Yin et al., 2015). Positive Effekte wurden auch bei Osteoporose (Kotel'nikov et al., 2010), dem Anti-Synthetase-Syndrom (Greulich et al., 2011), Multipler Sklerose (Ebrahimi et al., 2015), diabetischer Neuropathie, chronischer Arthritis (Y. G. Park et al., 2013) und Diabetes mellitus Typ 2 (del Pozo-Cruz et al., 2014; Robinson et al., 2015) beschrieben.

Eine Möglichkeit zur zeitsparenden und einfachen Umsetzung eines ganzheitlichen Therapieansatzes ist ein Gerät, welches über eine Bodenplatte Frequenzen veränderbarer Hertzintensität abgibt. Das in der hier durchgeführten Studie verwendete Galileo® Fit ist in Abbildung 6 dargestellt. Auf der sinusoidal oszillierenden Vibrationsplatte können statische, als auch dynamische Trainingsübungen durchgeführt werden (Greulich et al., 2014).



Abbildung 6 Galileo® Fit der Firma Novotec



## 4.2 WBV - Funktionsweise

Das Prinzip der Ganzkörpervibration beruht auf dem Newton'schen Bewegungsgesetz. Es beschreibt die Abhängigkeit der wirkenden Kraft von Körpermasse und Beschleunigung.

$$\vec{F} = m\vec{a}$$

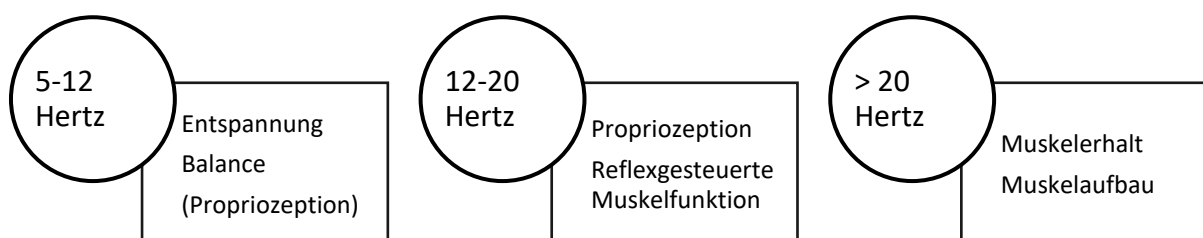
[F]=Kraft; [m]=Masse; [a]=Beschleunigung

*Formel 3 Newton'sches Bewegungsgesetz [modifiziert nach (S. Y. Park, Son, & Kwon, 2015)]*

Während die Körpermasse  $m$  bei Ausüben der Ganzkörpervibration konstant ist, variiert die Beschleunigung  $a$  abhängig von Frequenz und Amplitude. Sie bestimmt die Größe der wirkenden Kraft (S. Y. Park et al., 2015).

Rasche Kontraktions- und Relaxationszyklen erzeugen eine von außen zugeführte Schwerkraftbelastung, die eine Stimulation auf neuromuskulärer Ebene zur Folge hat (Bagheri, van den Berg-Emons, Pel, Horemans, & Stam, 2012; Greulich et al., 2014; Yu et al., 2014).

Die Frequenz der oszillierenden Bodenplatte bestimmt das Trainingsziel. Sie entspricht den Schwingungen pro Sekunde und wird in der Einheit Hertz (Hz) angegeben. Niedrige Frequenzbereiche fördern die Mobilisation, mittlere die Muskelfunktion und hohe Frequenzen verbessern die Muskelleistung (siehe Abbildung 7) (Roth et al., 2008). Im mittleren Bereich zwischen 12 und 20 Hz werden gezielt Kontraktions- und Relaxationszyklen angesprochen. Bei Steigerung der Frequenz in den hochfrequenten Bereich über 20 Hz, wird die Relaxationszeit vorzeitig abgebrochen und auf diese Weise eine Dauerkontraktion erreicht, die einer Sequenz aufeinanderfolgender Dehnreflexe entspricht. Es handelt sich um den tonischen Vibrationsreflex, der einen optimalen Effekt auf die Kraftentwicklung besitzt (Roth et al., 2008).



*Abbildung 7 WBV - Frequenzspezifische Effekte [frei erstellt]*

Abhängig von der eingenommenen Körperhaltung auf der Vibrationsplatte, wird ein Großteil der gesamten Skelettmuskulatur stimuliert. Bereits kleinste Veränderungen der Gelenkstellung oder Gewichtsverlagerung bewirken eine Umverteilung der erzeugten Schwingung im Körper. In diesem Zusammenhang spielt auch die gewählte Fußposition eine entscheidende Rolle. Je breiter die Position der Füße, desto größer ist die Amplitude und die aufzuwendende Muskelanstrengung (siehe Abbildung 8) (Roth et al., 2008).

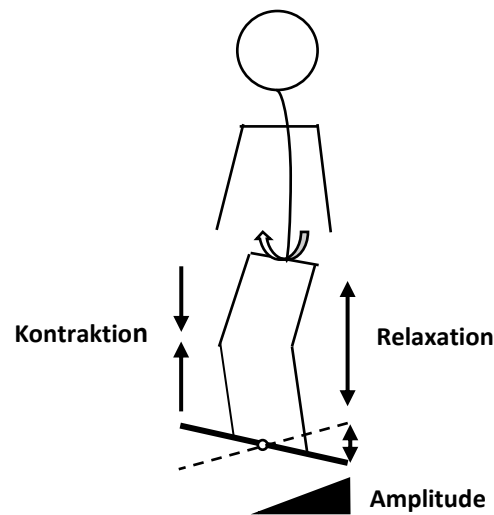


Abbildung 8 WBV - Bewegungsschema [frei erstellt]

### 4.3 WBV - Effekte

Neben einer Zunahme von Muskelleistung, Veränderung der Körperzusammensetzung und einer Stimulation neuromuskulärer Leitungsbahnen, besitzt die Ganzkörpervibration Einfluss auf das kardiovaskuläre System (siehe Abbildung 9) (Bagheri et al., 2012; S. Y. Park et al., 2015). Es werden endokrine und antiinflammatorische Prozesse angeregt. Die Ganzkörpervibration besitzt darüber hinaus einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Greulich et al., 2014; S. Y. Park et al., 2015).

Randomisiert-kontrollierte Studien zur Untersuchung der Ganzkörpervibrationstherapie sind zum heutigen Zeitpunkt selten. Dabei spielt die Wahl eines geeigneten Sham-Trainings eine entscheidende Rolle, ebenso wie Kosten und Aufwand der durchzuführenden Studie. Oftmals werden verschiedene Trainingsmodalitäten in der Trainings- und Kontrollgruppe kombiniert, sodass eine abschließende Bewertung des singulären Effekts der Ganzkörpervibration erschwert ist (Gloeckl et al., 2012; Greulich et al., 2014; Wang, Yang, Liu, et al., 2015).



Abbildung 9 Effekte der Whole Body Vibration (WBV) [frei nach (S. Y. Park et al., 2015)]

#### 4.3.1 Muskelleistung

Kurze Trainingszyklen eines Ganzkörpervibrationstrainings sind mit Muskelaufbau beziehungsweise einer Konservierung der Muskelfunktion verbunden (Greulich et al., 2014). Die muskuläre Kraftzunahme scheint auf eine Kombination verschiedener Mechanismen wie die Effektivitätssteigerung propriozeptiver Bahnen, den tonischen Vibrationsreflex, Muskelhypertrophie und veränderte Hormonkonzentrationen zurückzugehen (Bagheri et al., 2012; S. Y. Park et al., 2015). Bislang sind die Veränderungen auf die Muskelleistung uneinheitlich analysiert worden, sodass dies anhand standardisierter Trainingsprotokolle weiter verfolgt werden muss (Anwer, Alghadir, Zafar, & Al-Eisa, 2015).

Die oszillierende Bewegung der schwingenden Bodenplatte stimuliert sensorische Rezeptoren, sogenannte Propriozeptoren, die in verschiedenen Hautschichten, Gelenkkapseln und Muskeln lokalisiert sind. Sie sind Bestandteil des komplexen Systems der Tiefensensibilität, die unser Gehirn mit Informationen zu Lage und Aktivität der einzelnen Muskeln und Gelenke versorgen. Eine frequenzgesteuerte Muskelkontraktion und -relaxation ist Folge der Schwingung. In niedrigen Frequenzbereichen werden die muskulären Ausgleichsbewegungen aus Kontraktion und Relaxation bewusst gesteuert. Ab Frequenzen von 12 Hz übernimmt der Dehnreflex diese

Funktion (Pape et al., 2014; S. Y. Park et al., 2015; Roth et al., 2008).

Muskeldehnungsrezeptoren registrieren die Längenänderung des Muskel-Sehnen-Komplexes und bewirken über den neuronalen Reflexbogen und die Aktivierung der Muskelspindeln eine reflexgesteuerte Muskelkontraktion (siehe Abbildung 10) (Bagheri et al., 2012; S. Y. Park et al., 2015).

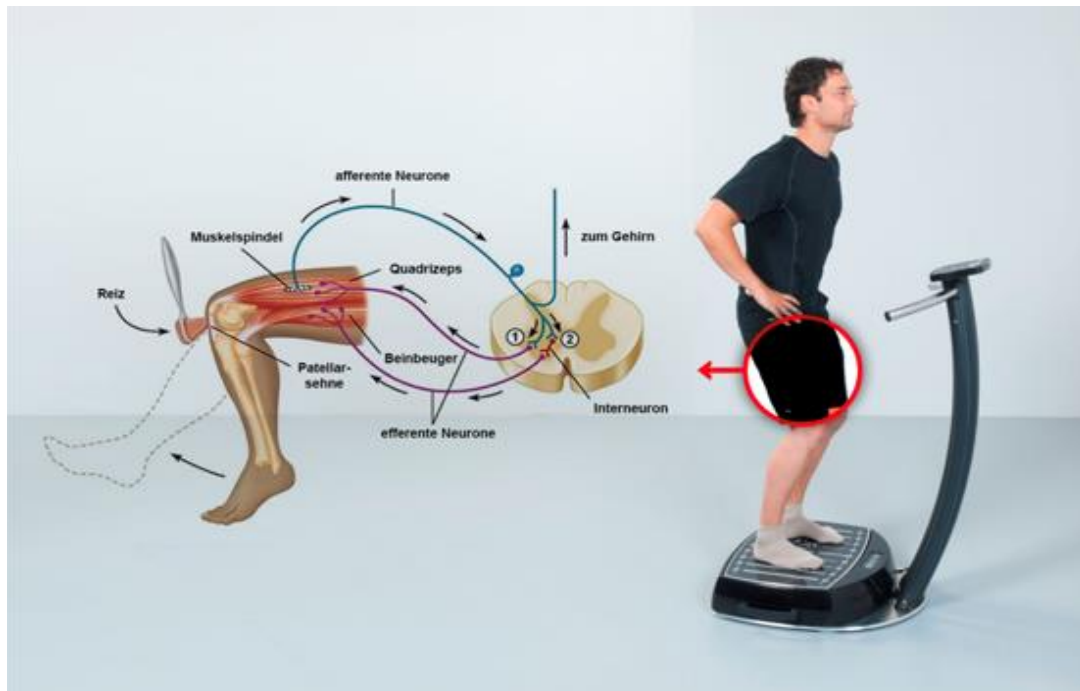


Abbildung 10 WBV - Reflexgesteuerte Muskelkontraktion [modifiziert nach Novotec und Boeselt et al]

Tonische Kontraktion und Training im anaeroben Bereich tragen zur Erhaltung von Muskelmasse und zu deren Aufbau bei (Roth et al., 2008). Als Beispiel sei angeführt, dass ein Training von 25 Hz 25 Schrittzyklen/s entspricht. Dies entspricht einer Schrittzahl von 4500 Schritten nach nur drei Minuten und hat neben dem Trainingseffekt eine schnelle neuromuskuläre Ermüdung zur Folge.

#### 4.3.2 Vaskuläre Effekte

Patienten profitieren unmittelbar im Anschluss an ein Ganzkörpervibrationstraining von einer vermehrten Hautperfusion der oberen und unteren Extremität (S. Y. Park et al., 2015). Die Vibration induziert eine lokale Vasodilatation, an der verschiedene Endothelfaktoren maßgeblich beteiligt sind. Es bestehen Hinweise auf eine lokale Konzentrationszunahme des

Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) und eine Reduktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 (Maloney-Hinds, Petrofsky, Zimmerman, & Hessinger, 2009; Nakamura et al., 1996).

Dopplersonographische Messungen direkt nach dem WBV-Training deuten auf eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit in den Gefäßen und eine Abnahme des Gefäßwiderstands hin. Dies betrifft insbesondere die Gefäßperfusion der unteren Extremität (Kersch-Schindl et al., 2001; Wong et al., 2012; Yamada et al., 2005). Ferner wird eine vibrationsinduzierte Abnahme der Blutviskosität vermutet (Kersch-Schindl et al., 2001).

Gefäßdilatation und vermehrter Blutfluss in den Kapillaren tragen nicht nur zur Verbesserung der zellulären Sauerstoffversorgung bei, sondern erleichtern auch den muskulären Nährstoff- und Flüssigkeitsaustausch sowie den Abtransport metabolischer Abfallprodukte (Kersch-Schindl et al., 2001).

#### 4.3.3 Endokrine Effekte

Unmittelbar nach dem WBV-Training liegen veränderte Serumkonzentrationen verschiedener Hormone vor. Testosteron- und Somatotropin-Spiegel (HGH=human growth hormone) nehmen zu, während der Kortisolspiegel sinkt (Bosco et al., 2000).

Untersuchungen zur längerfristigen Ausübung der WBV legen einen lipolytischen Effekt, als auch eine positive Wirkung auf den Blutzuckerstoffwechsel nahe (Maddalozzo, Iwaniec, Turner, Rosen, & Widrick, 2008; Robinson et al., 2015). Eine randomisiert-kontrollierte Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II kam zu dem Ergebnis signifikant erniedrigter Werte des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) und des 12-Stunden-Nüchternnglukosewert nach zwölfwöchigem WBV-Training (Robinson et al., 2015). In einer kürzlich publizierten randomisiert-kontrollierten Studie zur Ganzkörpervibration in der Rehabilitation exazerbierter COPD-Patienten konnte eine erhöhte Serumkonzentration des muskulären Botenstoffes Irisin nachgewiesen werden (Greulich et al., 2014).

Ganzkörpervibrationstraining scheint darüber hinaus eine stimulierende Wirkung auf die Osteogenese zu besitzen. Die Knochendichte nimmt infolge gesteigerter ossärer Mineralisation zu (Oliveira, Oliveira, & Pires-Oliveira, 2016).

## 5 UNTERSUCHUNGSZIEL UND HYPOTHESEN

### 5.1 Fragestellung der durchgeführten Trainingstherapie

Die Gruppe der ILD unterscheidet mehr als 200 Krankheitsentitäten. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, dessen Komplexität zum heutigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend verstanden ist. Die Patienten leiden an lebenseinschränkenden Symptomen, dennoch existieren nur eine eingeschränkte Auswahl an Therapieoptionen.

Eine zentrale Rolle spielen, ähnlich wie auch bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die systemischen Auswirkungen chronisch inflammatorischer und hypoxischämischer Prozesse.

Das metabolische Ungleichgewicht schädigt Muskelfasern und trägt gemeinsam mit Glukokortikoiden zu einer zunehmenden Muskelatrophie bei. Eine teuflerkreisähnliche Verkettung aus reduzierter körperlicher Aktivität mit nachfolgender Symptomverstärkung und abnehmender Muskelmasse zeichnet die ILD vieler Patienten aus (Panagiotou et al., 2016). Das Kapitel „2 Interstitielle Lungenerkrankungen – Aktueller Stand der Forschung“ verdeutlicht die Thematik.

Studiendaten der letzten Jahre weisen auf die positiven Effekte einer Trainingstherapie bei Patienten mit einer ILD hin, jedoch fehlen konkrete Empfehlungen. Die Ganzkörpervibration als Trainingsmethode gewinnt im klinischen Alltag mehr und mehr an Zuspruch. Ihr positiver Einfluss wird im Zusammenhang mit einer Vielzahl an Krankheitsbildern beschrieben. Kapitel „3 Pulmonale Rehabilitation“ und Kapitel „4 Ganzkörpervibration“ liefern dazu konkrete Informationen.

Untersuchungen für das Training von Fibrose-Patienten mit Hilfe eines Vibrationstrainings liegen in der Literatur bisher nicht vor. Für die Hypothesenprüfungsstudie wurde eine bereits durchgeführte Studie bei exazerbierten COPD-Patienten auf dem Galileo orientierend als Grundlage angeführt. Sie liefert ausreichend valide Daten, die von einer positiven Wirkung der neuen Trainingsmodalität mit dem Galileo ausgehen und eine Hypothesenprüfungsstudie initiieren (Greulich et al., 2014). Die durchgeführte Trainingstherapie auf der Ganzkörpervibrationsplatte soll in diesem Zusammenhang zu neuen Erkenntnissen verhelfen.

Der aktuelle Forschungsstand, als auch die Relevanz trainingstherapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit ILD führen zum Thema der vorliegenden Arbeit:

*3-Center Studie zur Untersuchung von Auswirkungen der Ganzkörpervibrationstherapie  
bei Patienten mit Lungenfibrose:  
eine randomisiert kontrollierte Studie*

*Effekte auf serumspezifische Biomarker, Inflammationsparameter  
und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob eine Trainingsgruppe ambulanter Patienten mit einer fibrosierenden ILD nach dreimonatigem Training auf dem Galileo-Trainingsgerät eine größere Differenz der 6-Minutengehstrecke als Hauptendpunkt aufweist, als eine Kontrollgruppe ambulanter Patienten mit einer ILD.

Die Effekte des dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings auf Muskelleistung und Lungenfunktion sind Bestandteil der Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg. In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, serumspezifische Biomarker und Entzündungsparameter sowie den 6-Minutengehtest als Nebenergebnis analysiert.

## 5.2 Hypothesen

Die Hypothesenprüfung wird anhand folgender Null- und Alternativhypothesen durchgeführt:

**H<sub>0</sub> (Nullhypothese):** Die aus ILD-Patienten bestehende Trainingsgruppe unterscheidet sich nach dreimonatigem Ganzkörpervibrationstraining im Vergleich zur Baseline und zu der ebenfalls aus ILD-Patienten bestehenden Kontrollgruppe im Hinblick auf Muskelleistung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und serumspezifische Biomarker und Entzündungsparameter nicht.

**H<sub>1</sub> (Alternativhypothese):** Die Trainingsgruppe hat nach dreimonatigem Ganzkörpervibrationstraining eine längere Gehstrecke im 6-MWT im Vergleich zur Baseline und zur Kontrollgruppe.

**H<sub>2</sub>:** Die Trainingsgruppe weist nach dreimonatigem Ganzkörpervibrationstraining eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Baseline und zur Kontrollgruppe auf.

**H<sub>3</sub>:** Die serumspezifischen Biomarker Myostatin, Irisin, MMP-9 und KL-6 sind in der Trainingsgruppe nach dreimonatiger Ganzkörpervibrationstherapie signifikant verändert im Vergleich zur Baseline und zur Kontrollgruppe.

**H<sub>3</sub>:** Die systemischen inflammatorischen Marker CRP, Leukozyten, IL-6 und TNF- $\alpha$  sind in der Trainingsgruppe nach dreimonatiger Ganzkörpervibrationstherapie signifikant reduziert im Vergleich zur Baseline und zur Kontrollgruppe.

## 5.3 Methodisches Vorgehen

Es handelt sich um eine randomisiert-(Sham) kontrollierte Trainingsstudie.

Die Studie wurde vom medizinischen Ethikkomitee der Phillips-Universität Marburg genehmigt (ID 143/14) und ist beim deutschen Studienregister für klinische Studien angemeldet ([www.drks.de](http://www.drks.de), ID 00012930).

### 5.3.1 Untersuchungsplan

#### 5.3.1.1 Patientengut und Untersuchungsablauf

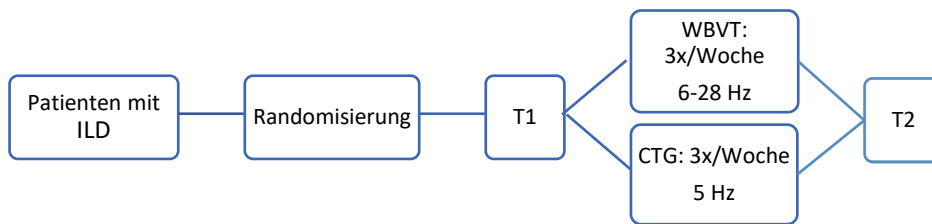
Alle Probanden gaben vor Beginn der Trainingstherapie und nach Aufklärung über den Studienablauf, ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Sie wurden darüber informiert, die Untersuchung jederzeit und ohne Nennung von Gründen beenden zu können.

- Die Patientenauswahl in Marburg erfolgte über die Pneumologische Hochschulambulanz des Universitätsklinikums und über zwei Zeitungsanzeigen in der lokal ansässigen Presse (Oberhessische Presse). Zeitgleich wurden an der Thoraxklinik Heidelberg und den Fachkliniken Wangen ebenfalls Patienten rekrutiert.



- Nach gegebener Zustimmung und computergenerierter Randomisierung wurden die in Tabelle 2 definierten, standardisierten Basisuntersuchungen vor Trainingsbeginn und nach Trainingsabschluss durchgeführt.
- Im Anschluss stand den Patienten dreimal pro Woche für insgesamt 12 Wochen der Zugang zum Galileo-Trainingsgerät im Trainingsraum der Abteilung Physiotherapie des Universitätsklinikums Marburg offen, wo sie unter Aufsicht des Untersuchers trainiert wurden (siehe Tabelle 3). Die regelmäßige Teilnahme der Patienten an den Trainingsterminen wurde durch Anwesenheitslisten seitens des Untersuchers kontrolliert.
- Nach Abschluss des dreimonatigen Trainings durchliefen die Probanden die in Tabelle 3 definierten Basisuntersuchungen an einem vom Training getrennten Termin erneut.

Tabelle 1 Flow-Chart Studiendesign



(WBVT; CTG; T1=Messzeitpunkt 1; T2=Messzeitpunkt 2)

Tabelle 2 Basisuntersuchungen

Test	Messinstrumente / Parameter
6-Minutengehtest	Strecke in [m]
Sonographie M. quadriceps femoris	Querschnitt in [cm <sup>2</sup> ]
Chair-Rising-Test	Zeit in [s]
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> [l]</li> <li>• Tiffeneau-Index in [%]</li> <li>• TLC in [l]</li> <li>• DLCO-SB in [l]</li> <li>• VC<sub>max</sub> in [l]</li> </ul>
Dyspnoeempfinden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UCSD-SOB</li> </ul>
HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGRQ</li> <li>• HADS</li> </ul>
<b>Blutentnahme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Entzündungsparameter</b></li> <li>• <b>Biomarker</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRP [mg/l]</li> <li>• Leukozyten [G/l]</li> <li>• IL-6 [pg/ml]</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math> [ng/l]</li> <li>• Myostatin [pg/ml]</li> <li>• KL-6 [pg/ml]</li> <li>• Irisin [pg/ml]</li> <li>• MMP-9 [pg/ml]</li> </ul>

*FEV<sub>1</sub>=Einsekundenkapazität; TLC=totale Lungenkapazität; DLCO-SB=Diffusionskapazität; UCSD-SOB= University San Diego Shortness of Breath; SF-36=Short Form 36; SGRQ= St. George's Respiratory Questionnaire; HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale*

*Tabelle 3 Training WBVT und CTG*

	WBVT	CTG
<b>Ziel</b>	Training zwischen 6-28 Hz Wöchentliche Steigerung um 2 Hz	Training bei 5 Hz Sham-Training

### 5.3.1.2 Randomisierung und Fallzahlplanung

Auf Grundlage der Daten zum Vibrationstraining exazerbierter COPD Patienten, ebenfalls mit dem Zielkriterium des 6-MWT, wurde eine Fallzahl von 22 Patienten pro Gruppe berechnet. Der Fallzahlberechnung lag ein Streckenunterschied von 34 m im 6-Minutengehtest zwischen Trainings- und Kontrollgruppe zugrunde mit einer Standardabweichung von 30m sowie einer Trennschärfe von 0,95 und einem Alpha-Fehler von 0,05 (Troosters et al., 2010).

Ein Statistiker des Schlafmedizinischen Zentrums der Universität Marburg erstellte eine computergenerierte Randomisierungsliste, die in einem abgeschlossenen Raum verwahrt wurde. Es wurden vier Blöcke mit je 10 Patienten (bzw. einmal 14) angenommen. Die Randomisierung erfolgte mit einer 1:1-Zuteilung. In jedem Block befanden sich genauso viele Trainings- wie Sham-Patienten. Jeder Block wurde mittels Zufallsgenerator permutiert.

Dem Untersucher oblag die Trainingssteuerung. Er wurde vom Statistiker über die Trainingszugehörigkeit informiert.

### 5.3.2 Studiendesign

#### 5.3.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Folgendes Patientenkollektiv wurde in die Trainingstherapiestudie eingeschlossen:

- Patienten mit multidisziplinär bestätigter Diagnose einer ILD und stabiler Dauermedikation über einen Zeitraum von drei Monaten, d.h. Patienten mit:
  - idiopathisch pulmonaler Fibrose
  - idiopathischer NSIP
  - Kollagenose-assoziiertes Lungenfibrose
  - chronisch exogen allergischer Alveolitis
  - Sarkoidose
  - Lungenfibrose unklarer Genese
- Lag neben der Diagnose einer der oben genannten Krankheitsformen gleichzeitig eine COPD vor, wurde das klinische Überwiegen einer interstitiell fibrosierenden Form als Einschlusskriterium gewertet.
- Sauerstofflangzeittherapie wurde nicht als Ausschlusskriterium gelistet.

Folgende Punkte wurden als Ausschlusskriterien definiert:

- Keine Lungenfibrose.
- Entzogene Zustimmung.
- Trainingseinschränkende Komorbiditäten wie:
  - Instabile COPD
  - Schwere kardiale Vorerkrankungen, zum Beispiel dekompensierte Herzinsuffizienz
  - Schwere psychiatrische und neurologische Erkrankungen sowie kognitive Einschränkungen
- Einschränkungen des Bewegungsapparates, die ein Training mit dem Galileo unmöglich machen:
  - Gehbehinderungen
  - Akute Thrombose, Arthrose, Tendinopathie, Diskopathie
  - Implantate in trainierten Körperregionen
- Akute Inflammation/Infekte bis vier Wochen vor Einschluss.

- Teilnahme an einem pulmonalen Rehabilitationsprogramm während der Studie.

### 5.3.2.2 Studienendpunkte

Vor Studienbeginn definierten wir folgende Endpunkte:

#### **Hauptendpunkt**

1. Die absolute Veränderung der 6-Minutengehstrecke nach drei Monaten im Intra- und Intergruppenvergleich.

#### **Nebenendpunkte**

2. Ein Muskelleistungsvorteil der mit dem Galileo trainierten Patienten verglichen mit der nicht Trainingsgruppe (Test: Chair-Rising Test, Zunahme des Muskelquerschnitts des M. quadriceps femoris).
3. Unterschiede hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Ausprägung einer Depression in den untersuchten Gruppen (UCSD-SOB, SF-36, SGRQ, HADS).
4. Signifikant veränderte Werte der serumspezifischen Biomarker Myostatin, Irisin, MMP-9, und KL-6 der Patienten nach Trainingstherapie verglichen mit der Kontrollgruppe.
5. Stärkere Reduktion systemischer Werte der Inflammationsparameter CRP, Leukozyten, IL-6 und TNF- $\alpha$  im Serum nach Trainingstherapie verglichen mit der Kontrollgruppe.

### 5.3.3 Trainingsablauf

Eine WBVT-Einheit setzte sich aus zehnminütigem Aufwärmen, 15 Minuten Ganzkörpervibrationstraining und fünfminütigem Abkühlen zusammen und wurde unter Aufsicht eines Trainingstherapeuten durchgeführt. Die Patienten wärmten sich wahlweise auf dem Fahrradergometer bei 20 Watt oder dem Laufband auf und führten moderate Dehnübungen der Extremitäten durch. Anschließend trainierten die Probanden ohne Schuhe auf dem Galileo-Gerät. Die Kniegelenke waren etwa in einem Winkel von 150 Grad flektiert, während die Arme beidseits herabhingen oder auf der Armstütze positioniert wurden (Marín, Bunker, Rhea, & Ayllón, 2009). In den zweiminütigen Pausen zwischen den Wiederholungen durften die Patienten nach eigenem Befinden frei herumlaufen oder sitzen.

In den ersten acht Wochen trainierte die WBVT-Gruppe dreimal wöchentlich zweimal drei Minuten mit einer kontinuierlich ansteigenden Frequenz von sechs bis 20 Hertz und einer zunehmenden Amplitude von vier bis sechs Millimeter. Die Frequenz wurde wöchentlich um zwei Hertz gesteigert. Ab Woche neun wurde die Anzahl der Wiederholungen auf drei erhöht. Ab Woche elf wählten die Probanden selbst eine Fußstellung zwischen zwei und drei. In der zwölften und letzten Woche trainierten die Probanden zwischen 24 und 26 Hz dreimal drei Minuten lang.

Woche	Wiederholungen	Dauer/Einheit [min]	Frequenz [Hz]	Steigerung [Hz]/Woche	Fußstellung
1 bis 4	2	3	6 bis 12	+ 2	1,5, 2, 3
5 bis 8	2	3	14 bis 20	+ 2	1,5, 2, 3
9 bis 10	3	3	22 bis 24	+ 2	1,5, 2, 3
11 bis 12	3	3	24 bis 26	-	2, 3

Abbildung 11 Trainingsplan der WBVT-Gruppe

Die in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten führten drei Monate lang ein betreutes Sham-Training bei fünf Hertz durch.

Woche	Wiederholungen	Dauer/Einheit [min]	Frequenz [Hz]	Steigerung [Hz]/Woche	Fußstellung
1 bis 12	2	3	5	-	2

Abbildung 12 Sham-Training der CTG-Gruppe

## 5.4 Messmethodik und Datenerfassung

Die Messmethodik von Chair-Rise-Test, sonographischer Muskelquerschnittserfassung des M. quadriceps femoris und Lungenfunktion werden in der Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold beschrieben. Da der 6-Minutengehtest primärer Studienendpunkt und wichtiges Nebenergebnis dieser Arbeit ist, wird dessen Methodik ebenfalls beschrieben.

### 5.4.1 Galileo-Trainingsgerät

Zur Untersuchung der Trainingstherapieauswirkungen bei exazerbierten COPD-Patienten wurde das Galileo™ Fit-Trainingsgerät (Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland; siehe Abbildung 13) eingesetzt. Es entspricht dem in dieser Studie verwendeten Trainingsgerät mit einer einstellbaren Frequenz zwischen eins und 30 Hz und einer Fußstellung auf der Bodenplatte zwischen eins und drei (Greulich et al., 2014).



*Abbildung 13 Anwendung des Galileo™ Trainingsgerätes in der physiotherapeutischen Abteilung der Phillips-Universität Marburg [Veröffentlichung nach Patienteneinwilligung]*

### 5.4.2 6-Minutengehtest

Der 6-Minutengehtest ist der am weitesten verbreitete Fitness-Test zur Einstufung submaximaler körperlicher Leistungsfähigkeit. Seine einfache und verlässliche Durchführbarkeit hat sich bei Patienten mit fibrosierenden ILD bewährt und findet Anwendung in der Verlaufskontrolle therapeutischer Interventionen. Er gilt als Maßstab für die Anstrengung während der Ausübung alltäglicher Aktivitäten (du Bois et al., 2011; Eaton, Young, Milne, & Wells, 2005). Bei Patienten mit fibrosierenden ILD wurde er vielfach zur Einstufung körperlicher Fitness, als Therapiekontrolle und Endpunkt klinischer Studien verwendet (du Bois et al., 2011; Eaton et al., 2005; A. E. Holland, Dowman, et al., 2014). Seine prognostische Aussagekraft beruht auf der Korrelation erhöhter Mortalität mit einer

geringeren Distanz im 6-MWT und einem höheren Maß an belastungsinduzierter Hypoxämie (A. E. Holland et al., 2013).

Der 6-MWT wurde durch Mitarbeiter der medizinischen Poliklinik Marburg nach den Kriterien der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen angeleitet und durchgeführt (A. E. Holland, Spruit, et al., 2014).

Der Proband legte auf einem 50 Meter langen und ebenen Flur mit fester Oberfläche unter kontinuierlicher pulsoxymetrischer Kontrolle innerhalb von sechs Minuten gehend eine so große Distanz wie möglich zurück. Erholungspausen und Stopps waren erlaubt. Bei auftretenden Beschwerden wie Muskelkrämpfen, stärkster Dyspnoe, Diaphoresis und einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 83% wurde der Test unverzüglich abgebrochen. Die zurückgelegte Distanz, die Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz wurden minütlich notiert (du Bois et al., 2011; A. E. Holland, Dowman, et al., 2014).

### 5.4.3 Dyspnoe

#### 5.4.3.1 UCSD-SOB

Das Dyspnoeempfinden wurde mit Hilfe des University San Diego Shortness of Breath-Fragebogens (UCSD-SOB) erfasst, der Bestandteil des Insights-IPF Fragebogen zur Lebensqualität ist.

Mit Hilfe des UCSD-SOB Fragebogens wird der Einfluss von Husten und Dyspnoe auf die Ausübung alltäglicher Aktivitäten ermittelt (Sgalla et al., 2015). Die Einstufung der Dyspnoe mittels UCSD-SOB stellt einen validen Prädiktor für körperliche Aktivität, den Erschöpfungsgrad und das psychische Wohlbefinden dar (Swigris et al., 2010). Verwendung fand der Fragebogen bereits in einigen Longitudinalstudien zur Untersuchung therapeutischer Maßnahmen bei IPF (Swigris et al., 2012).

Der UCSD-SOB-Fragebogen ist aus 24 Elementen aufgebaut. Antwortende stufen die in der letzten Woche empfundene Dyspnoe für 21 Aktivitäten des täglichen Lebens ein.

Drei weitere Elemente beziehen sich auf die wahrgenommene Atemnot im Zusammenhang mit der psychischen Gesundheit. Der Schweregrad der Dyspnoe kann zwischen Werten von Null für „überhaupt nicht“ und fünf für „maximale Dyspnoe beziehungsweise nicht ausführbar infolge Dyspnoe“ angegeben werden (Swigris et al., 2014).

Die ersten 21 Elemente beschreiben die Ausprägung der Dyspnoe während alltäglicher Aktivitäten. Die letzten drei Elemente geben eine Einschätzung darüber, inwieweit Dyspnoe

und Angst vor Überanstrengung durch Atemnot sowie die Sorge vor auftretender Dyspnoe das tägliche Leben einschränken. Insgesamt kann ein Punktwert zwischen Null und 120 erreicht werden, wobei dieser für die ersten 21 Elemente zwischen Null und 105 Punkten liegt. Höhere Punktwerte implizieren stärkere Dyspnoe (Swigris et al., 2012; Swigris et al., 2014).

#### 5.4.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf Mehrdimensionalität, die folgende Bereiche des alltäglichen Lebens einschließt: körperliche, emotionale, soziale und verhaltensbezogene Seiten des subjektiven Wohlbefindens sowie der subjektiv wahrgenommenen Funktionsfähigkeit (de Vries et al., 2016; Kong et al., 2016).

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Atembeschwerden im täglichen Leben wurden den Probanden insgesamt vier Fragebögen ausgehändigt. Der Gesundheitsfragebogen Kurzform 36 (SF-36) und der Angst- und Depressionsfragebogen (HADS) liegen als einzelne Bögen vor. Der Lebensqualitätsfragebogen St- George's- Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist im Insights-IPF Fragebogen zur Lebensqualität enthalten.

##### 5.4.4.1 Lebensqualität

###### **SF-36**

Der SF-36 stellt ein acht-dimensionales Messinstrument zur krankheitsübergreifenden Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität dar. Er wird vor allem im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen angewendet und gilt als sensibles Instrument zur Beurteilung der individuellen Gesundheit, als auch zur Verlaufs- sowie Therapiekontrolle (Jastrzebski et al., 2005; Lubin et al., 2014). Seine Anwendung bei Patienten mit ILD konnte als sensibles Messinstrument in der Beurteilung physischer und psychischer Aspekte bestätigt werden (Coelho, Knorst, Gazzana, & Barreto, 2010).

Der SF-36 setzt sich auf folgenden Dimensionen zusammen:

- Physische Funktionsfähigkeit (zehn Elemente mit drei Antwortkategorien)
- Emotionale Funktionsfähigkeit (drei Elemente mit zwei Antwortkategorien)
- Körperliche Rollenfunktion (vier Elemente mit zwei Antwortkategorien)
- Körperliche Schmerzen (zwei Elemente mit fünf bis sechs Antwortkategorien)



- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (fünf Elemente mit fünf Antwortkategorien)
- Soziale Funktionsfähigkeit (zwei Elemente mit fünf Antwortkategorien)
- Vitalität (vier Elemente mit sechs Antwortkategorien)
- Psychisches Wohlbefinden (fünf Elemente mit sechs Antwortkategorien) (Lubin et al., 2014; Verdam, Oort, & Sprangers, 2016)

Die Auswertung der acht Domänen des SF-36 ergeben jeweils einen Punktwert auf einer Skala von Null (nicht eingeschränkt) bis 100 (maximal eingeschränkt). Je höher der Skalenwert, desto geringer sind die Einschränkungen in den jeweiligen Lebensbereichen und desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Neben den acht Einzelskalen, kann ein Gesamtwert für die physische und psychische Gesundheit errechnet werden. Aus den gewichteten Durchschnittswerten der Domänen ergeben sich ein Gesamtwert physischer und psychischer Gesundheit (Apor, Tihanyi, & Borka, 2005; Jastrzebski et al., 2005; Lubin et al., 2014).

### **SGRQ**

Der aus 76 Elementen bestehende SGRQ-Fragebogen ist ein standardisierter Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung der Beeinträchtigung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei chronischen Atemwegserkrankungen. Seine ursprüngliche Entwicklung geht auf die Anwendung bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und Asthma zurück. Seine Reliabilität und Validität hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität konnte nicht nur bei Patienten mit COPD und Asthma, sondern auch bei Patienten mit ILD in zahlreichen klinischen Studien bestätigt werden (Ahmed, Neyaz, & Aslami, 2016; Coelho et al., 2010; Nagata et al., 2012).

Die 76 Elemente des SGRQ-Fragebogens werden in die folgenden drei Bereiche eingeteilt: Symptome, Aktivität und psychosoziale Belastung. Der Punktwert in der jeweiligen Domäne wird auf eine Punkteskala mit Werten zwischen Null für „keine Beeinträchtigung“ und 100 für „maximale Beeinträchtigung“. Es gilt: Je höher der Skalenwert, desto niedriger die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für jeden der drei Skalenwerte wird zudem ein Gesamtwert ermittelt (Ahmed et al., 2016; Nishiyama et al., 2005).

Ein Unterschied von größer gleich vier zwischen zwei Messzeitpunkten wird als klinisch signifikant eingestuft (Nishiyama et al., 2008).

#### 5.4.4.2 Angst und Depression

Angstempfinden und das Vorliegen depressiver Symptome kann mit Hilfe des HADS Selbstbeurteilungsbogens eingeschätzt werden. Der Fragebogen ist ein validiertes Screening-Instrument und dient seit 1938 zur Identifizierung und Quantifizierung von Störungen des Angstverhaltens und depressiver Symptomatik. Er kommt sowohl bei Patienten in der Primärversorgung als auch bei hospitalisierten Patienten zum Einsatz (Löwe et al., 2004; Nagata et al., 2012). Gesteigertes Angstempfinden und eine Neigung zu depressiven Episoden werden gehäuft bei Patienten mit ILD beobachtet (Kaymaz et al., 2013).

Der HADS besteht aus insgesamt 14 Fragen, von denen jeweils sieben auf angstassoziierte und depressive Symptome abzielen. Für jede Subskala kann ein Punktwert zwischen Null und 21 erreicht werden. Ein Wert zwischen Null und sieben wird als unauffällig interpretiert, ein Wert zwischen acht und zehn gilt als verdächtig und ein Wert ab elf als hochgradig wahrscheinlich für die Ausprägung von Angst- und depressiven Symptomen (Löwe et al., 2004; Nagata et al., 2012). Das bestmögliche Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität konnte ab Werten größer gleich acht nachgewiesen werden (Löwe et al., 2004).

#### 5.4.5 Labordiagnostik

##### 5.4.5.1 Serumdiagnostik

Die Blutentnahme erfolgte durch Mitarbeiter der medizinischen Poliklinik Marburg. Insgesamt wurden fünf Röhrchen mit einem Gesamtvolumen von 22,5ml Blut (S-Monovette®, Sarstedt, D-51588 Nümbrecht), davon vier Serumröhrchen und ein Heparinröhrchen, abgenommen. Die Analyse der Entzündungswerte wurde unmittelbar im Anschluss an die Blutentnahme in der klinischen Chemie des Routinelabors der Universitätsklinik Marburg durchgeführt. Folgende Laborparameter wurden zur Bewertung des inflammatorischen Geschehens dokumentiert:

- CrP [mg/l]
- Leukozyten [G/l]
- IL-6 [pg/ml]
- TNF- $\alpha$  [ng/l]

Zwei der insgesamt vier Serumröhrchen wurden nach einer kurzen Wartezeit von zehn Minuten nach Blutabnahme für weitere zehn Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute

zentrifugiert (Rotina 46R, Hettich Zentrifugen<sup>®</sup>, Andreas Hettich GmbH&Co KG, Tuttlingen, 2002) und der Serumüberstand anschließend in vier Mikroröhrchen (2,0 ml, Sarstedt Inc 2ML SC MTUBE CBS GWB ST/CS1000, Sarstedt<sup>®</sup>, D-51588 Nümbrecht) mit einem Inhalt von jeweils ein Mikroliter abpipettiert (Mikropipetten: Pipetman P1000, MB 50702, Gilson<sup>®</sup>, France). Bis zur Bestimmung der Serumparameter mittels ELISA wurden die Proben bei -80°C in einem Ultratiefkühlschrank (Forma™ 900Series, Thermo Fisher Scientific, Czech Republic, 2008) eingefroren.

#### 5.4.5.2 ELISA

Der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (ELISA) ist eine seit den 1970iger Jahren vielfach genutzte Analysemethode zur spektrometrischen Quantifizierung von Antikörpern (Lehtonen & Viljanen, 1980). Untersuchungsmaterial kann aus Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin und Speichel gewonnen worden. Das Prinzip des Immunoassays beruht auf der indirekten Erfassung von Antigen-Antikörper-Komplexen anhand einer signalgebenden Markierung. Beim ELISA handelt es sich meist um einen Enzym-gekoppelten Antikörper, welcher ein Substrat in ein messbares Reaktionsprodukt umwandelt. Reaktionspartner, die keine Bindung eingehen, werden im Anschluss abgetrennt.

Grundsätzlich unterscheidet man den kompetitiven Immunoassay vom nicht-kompetitiven Immunoassay oder Sandwich-Assay. Bei der kompetitiven Form konkurrieren Antigene des Patienten mit einem markierten Antigen um eine Antikörper-Bindung. Bei der nicht-kompetitiven Form binden alle Antigene an im Überschuss vorliegende Antikörper, während ein zweiter, markierter Antikörper wiederum mit vorhandenen Antigen-Antikörper-Komplexe eine Bindung eingeht. Linearität zwischen dem gemessenen Signal und der Antigen-Konzentration liegt nur dann vor, wenn Antikörper im Überschuss vorhanden sind (Renz, 2009).

Die quantitative Bestimmung der serumspezifischen Biomarker wurde im pneumologischen Labor des Universitätsklinikums Marburg mit handelsüblichen ELISA-Kits durchgeführt. Doppelte Serumproben wurden nach Herstellerangaben in einem ELISA-Reader (Tecan infinite<sup>®</sup> F200pro) mit einer Standardkonzentration von 0,082-1280 ng/ml und einer Sensitivität von 0,1-0,2 ng/ml gemessen.

Folgende ELISA-Kits wurden verwendet:

- Myostatin: Quantikine® GDF-8/Myostatin Immunoassay
- Irisin: Irisin, Recombinant (H, M, R, C) ELISA Kit; Phoenix Pharmaceuticals, INC
- MMP-9: Human MMP-9 DuoSet® ELISA
- KL-6: Micro-Cup Type Immuno-Enzyme Test Kit, Eidia Co. Ltd.

#### 5.4.6 Statistische Auswertungsverfahren

Zur statistischen Auswertung und Ergebnisdarstellung wurden das Software-Programm G\*Power 3.1 und GraphPad 5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) verwendet. Die statistische Berechnung der Stichprobengröße wurde auf die Messdaten aller Probanden sowie separat auf die Trainings- und Kontrollgruppe angewendet. Es galten folgende zwei Freiheitsgrade: Trennschärfe ( $1-\beta$ ) von 95% und ein  $\alpha$ -Wert von 5% (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

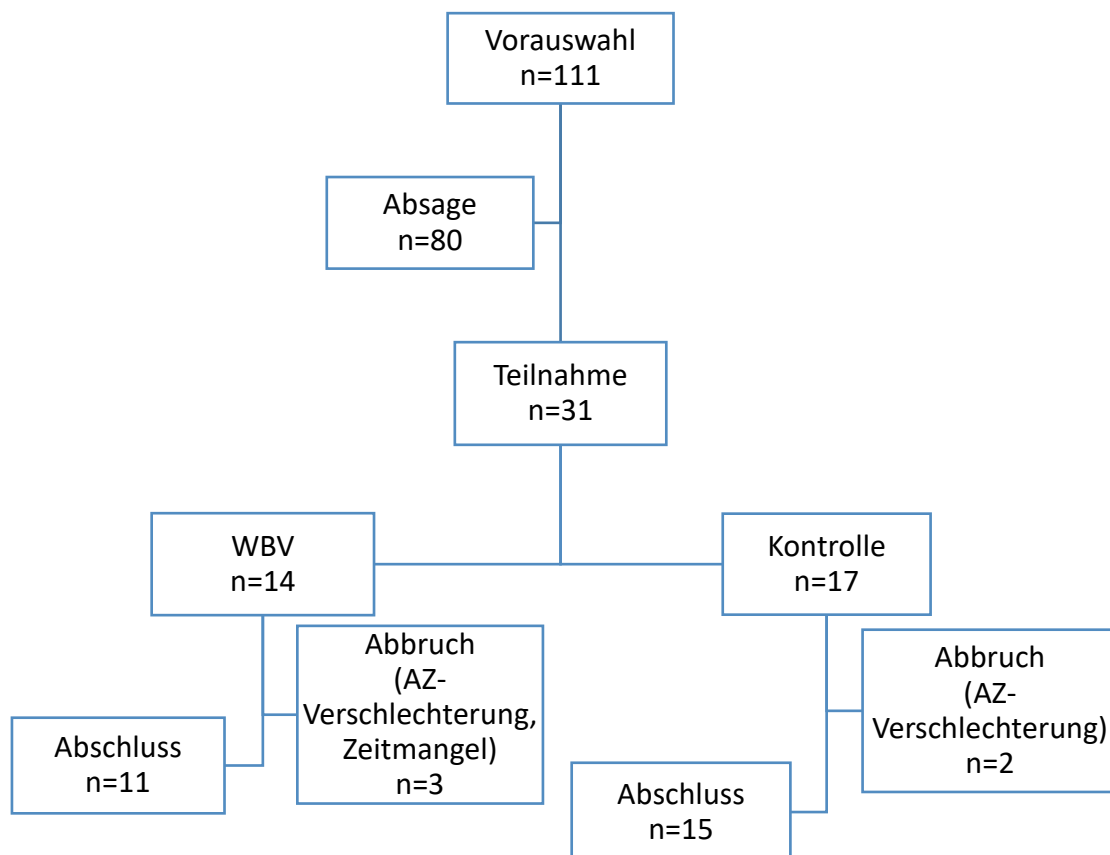
Es wurde deskriptive Statistik zur Beschreibung des Patientenkollektives verwendet: Median mit einem Interquartilsabstand von [25. Perzentile; 75. Perzentile] und die Standardabweichung. Für jeden einzelnen Parameter wurde der Delta-Wert der zwei Messzeitpunkte (Baseline, nach drei Monaten) erhoben. Der Mann-Whitney-U-Test diente dem Aufzeigen von signifikanten Veränderungen zwischen Trainings- und Kontrollgruppe. Der Vergleich von Baseline-Parametern wurde mittels Chi-Square-Test zur Häufigkeitsermittlung und des U-Tests durchgeführt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test deckte Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen auf. Alle statistischen Tests wurden beidseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  betrug 5%.

## 6 ERGEBNISSE

### 6.1 Studienpopulation

#### 6.1.1 Studienprofil

Das Screening der Studienpatienten fand im Zeitraum von April 2015 bis Mai 2016 an den drei Studienzentren Marburg, Heidelberg und Wangen statt. Von 111 ausgewählten Patienten stimmten 31 Patienten der Studienteilnahme zu und wurden in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert (siehe Abbildung 14). 26 Probanden, 11 Trainingspatienten und 15 Kontrollpatienten, beendeten das dreimonatige Training den Vorgaben entsprechend. Fünf Probanden mussten das Training abbrechen. Drei Probanden fielen aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands aus, zwei weitere gaben Zeitmangel als Grund für den Studienabbruch an.



WBVT: Whole Body Vibration Training

Abbildung 14 Studienprofil

### 6.1.2 Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika Alter, Geschlecht, BMI und Lungenfunktionsparameter und der 6-Minutengehtest sowie der Biomarker Myostatin unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Der Männeranteil war gegenüber dem Frauenanteil in beiden Gruppen leicht erhöht.

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation WHO wird ein BMI über 30kg/m<sup>2</sup> als Adipositas Grad I gewertet, ein BMI über 25kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig ("Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation," 2000). Der durchschnittliche BMI beider Gruppen fiel in die Kategorie „Übergewicht“. Dies entspricht einer Studie des Bundgesundheitsblattes zufolge der mehrheitlichen Verteilung in Deutschland, bei der der Anteil übergewichtiger Männer auf 67,1% und übergewichtiger Frauen auf 53% geschätzt wird (Mensink et al., 2013).

Die mittleren Myostatinwerte befanden sich gemäß den Angaben des Quantikine® ELISA-Sets im Normbereich.

*Tabelle 4 Patientencharakteristika (Baseline)*

Variable	WBVT (n=11)	CTG (n=15)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>			
Median; [IQR]	62 [49; 74]	63 [55; 69]	0,775
Mittelwert; SD	60,45 ± 14,06	62,67 ± 9,14	
<b>Geschlecht (M/W)</b>			
[absolut; %]	6/5; 54,5/45,5	9/6; 60/40	0,781
Median; [IQR]			
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>			
Median; [IQR]	31 [23,4; 32,9]	25,9 [22,8; 30,8]	0,421
Mittelwert; SD	28,71 ± 5,67	27,22 ± 5,48	
<b>VCmax [%]</b>			
Median; [IQR]	94,3 [52,1; 103,2]	64,9 [58,4; 91,9]	0,392
Mittelwert; SD	83,15 ± 29,30	74,56 ± 20,54	
<b>FEV1 [%]</b>			
Median; [IQR]	86,5 [58,2; 107,5]	69,5 [63,3; 92,2]	0,452
Mittelwert; SD	85,39 ± 27,67	76,87 ± 18,40	
<b>FEV1%/FVC (Tiffeneau-Index) [%]</b>			

Median; [IQR]	90,50 [85,7; 101,4]	85,70 [81,7; 90,3]	0,087
Mittelwert; SD	92,08 ± 10,68	85,91 ± 7,48	
<b>DLCO-SB [%]</b>			
Median; [IQR]	48,6 [28,7; 59,9]	27,7 [22,4; 43,5]	0,113
Mittelwert; SD	45,20 ± 17,69	34,77 ± 15,20	
<b>6-Minutengehtest [m]</b>			
Median; [IQR]	480 [424; 520]	457 [399; 500]	0,377
Mittelwert; SD	478,00 ± 78,64	454,47 ± 85,04	
<b>Myostatin [pg/ml]</b>			
Median; [IQR]	3623,4 [2681,9;	2596,80 [2023,4;	0,139
Mittelwert; SD	4124,8]	3708]	
	3415,30 ± 935,38	2952,13 ± 1276,24	

*IQR=Interquartilsabstand; SD=Standardabweichung; M=Männlich; W=Weiblich; BMI=Body Mass Index; VCmax[%]=Maximale Vitalkapazität; FEV1[%]=Forcierte Einsekundenkapazität; FEV1%/FVC=Forcierte Einsekundenkapazität/Forcierte Vitalkapazität; DLCO-SB[%]=Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid*

Die Hälfte aller Patienten nahm regelmäßig ein Steroid-ähnliches Medikament ein, in der Trainingsgruppe war der Anteil gegenüber der Kontrollgruppe erhöht.

Jeweils zwei Patienten in der Trainings- und Kontrollgruppe profitierten von der neuartigen antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon und Nintedanib.

Die Baseline-Therapie von nahezu 50 Prozent der Probanden enthielt einen Protonenpumpeninhibitor. Der Anteil war in der Trainingsgruppe nahezu doppelt so hoch.

*Tabelle 5 ILD - Baseline-Therapie*

Medikamente	WBVT (n=11)	CTG (n=15)
Steroid [absolut;%]	7; 64%	6; 40%
Immunsuppressivum (Azathioprin) [absolut;%]	2; 18%	2; 13%
Pirfenidon [absolut;%]	-	2; 13%
Nintedanib [absolut;%]	2; 18%	-
Biological (Infliximab) [absolut;%]	1; 9%	-
Protonenpumpeninhibitor [absolut;%]	7; 64%	5; 33%

### 6.1.3 ILD-Entitäten

Die Krankheitsentitäten der Studienteilnehmer verteilten sich auf vier ILD-Kategorien: IIP, granulomatöse ILD, ILD bekannter Ursache und unklassifizierbare ILD. In der Kontrollgruppe waren mehr als doppelt so viele Patienten mit IPF und viermal so viele Patienten mit einer exogen allergischen Alveolitis. Die Anzahl unklassifizierbarer ILD war dagegen in der Trainingsgruppe um das 1,7-fache erhöht.

*Tabelle 6 ILD - Krankheitsentitäten der Studienteilnehmer*

Kategorien	Untergruppe	WBVT (n=11)	CTG (n=15)
<b>IIP (Idiopathische Interstielle Pneumonie)</b>	IPF (Idiopathic Pulmonale Fibrose) [absolut; %]	2; 18%	5; 33%
	Idiopathic NSIP (Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie) [absolut; %]	1; 9%	1; 7%
	Raucher-assoziierte ILD [absolut; %]	0	2; 13%
<b>Granulomatöse ILD</b>	EAA (Exogen Allergische Alveolitis) [absolut; %]	0	4; 27%
	Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener) [absolut; %]	1; 9%	0
	Sarkoidose [absolut; %]	1; 9%	0
<b>ILD bekannter Ursache</b>	Kollagenose-assoziierte ILD [absolut; %]	1; 9%	0
<b>Unklassifizierbare ILD</b>		5; 45%	3; 20%

### 6.1.4 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten aller Studienteilnehmer zusammen sind in Tabelle sechs dargestellt. Tabelle sieben zeigt einen Vergleich relevanter Diagnosen in der Trainings- und Kontrollgruppe.

*Tabelle 7 ILD – Komorbiditäten aller Studienteilnehmer*



	Diagnose	n
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung</b>	Arterielle Hypertonie	7
	Arterielle Gefäßerkrankung	3
	Aortenklappeninsuffizienz	2
	Kardiale Arrhythmien	2
	Pulmonale Hypertonie	2
	Aortenektasie	2
	Diastolische Funktionseinschränkung	1
<b>Pulmologische Erkrankung</b>	OSAS (Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom)	2
	Sonstiges* <sup>1</sup>	2
	Bronchiektasien	1
	Asthma bronchiale	1
	Obstruktive teilreversible Ventilationsstörung	1
	COPD	1
<b>Gastroenterologische Erkrankung</b>	Anderer* <sup>2</sup>	10
	GERD (Gastrooesophageale Refluxkrankheit)	6
<b>Z.n. unfallchirurgischer / orthopädischer Intervention</b>		12
<b>Stoffwechselerkrankung / Endokrinologische Erkrankung</b>	Anderer* <sup>3</sup>	5
	Hyperlipidämie	3
	Diabetes mellitus Typ 2	2
	Osteoporose	1
<b>Immunologische Erkrankung</b>	Allergische Erkrankung	3
	Autoimmunerkrankung* <sup>4</sup>	2
	Polymyalgia rheumatica	1
<b>Z.n. viszeralchirurgischem Eingriff</b>		5

Psychiatrische Erkrankung*5		4
Bösartige Tumorerkrankung		4
Ophthalmologische Erkrankung		4
Dermatologische Erkrankung		4
HNO-Erkrankung		4
Neurologische Erkrankung *6		3
Hämatologische Erkrankung		3
Gynäkologische Erkrankung		3
Nephrologische Erkrankung		2
Infektiologie	Z.n. Herpes Zoster Infektion	2
Urologische Erkrankung		1

Z.n.=Zustand nach; \*1Z.n. Lungenarterienembolie; Z.n. iatrogenem Pneumothorax; \*2 Steatohepatitis; Transaminasenerhöhung unklarer Genese; Gastritis; Morbus Crohn; chronisch rezidivierende Pankreatitis; \*3 Hyperthyreose; Struma nodosa; Thymushyperplasie; Laktoseintoleranz; Adipositas ; \*4 Morbus Werlhof; Rheumatoide Arthritis; \*5 Angststörung; Depression; Anpassungsstörung; V.a. Panikstörung; \*6 Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung; Episodische Schwindelattacken; Restless-Legs-Syndrom

Tabelle 8 ILD – Relevante Komorbiditäten nach Gruppen

	Diagnose	ПWBVT	ПСТГ
Kardiovaskuläre Erkrankung	Arterielle Hypertonie	3	4
	Arterielle Gefäßerkrankung	2	1
	Pulmonale Hypertonie		

	- leichtgradig	2	-
	Kardiale Rhythmusstörung	-	2
	Aortenklappeninsuffizienz - mittelgradig ausgeprägt	-	2
	Diastolische Funktionseinschränkung	1	-
<b>Pulmologische Erkrankung</b>	OSAS (Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom)	1	1
	Bronchiektasien	-	1
	Asthma bronchiale	-	1
	Obstruktive teilreversible Ventilationsstörung	-	1
	COPD	-	1
<b>Gastroenterologische Erkrankung</b>	GERD - Bei IPF	3 2	3 2
<b>Psychiatrische Erkrankung</b>	Angststörung	-	1
	Depression	-	1
	Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion	1	-
	V.a. Panikstörung	1	-

## 6.2 Ergebnistabellen

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde deskriptive Statistik verwendet: Median und Interquartilsabstand zwischen 25. und 75. Perzentile sowie Mittelwert und Standardabweichung. Für jeden Messparameter wurden die Differenzen zwischen den zwei Messzeitpunkten und der p-Wert innerhalb der Trainings- und der Kontrollgruppe sowie zwischen den Gruppen berechnet. Signifikante p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von fünf Prozent sind markiert.

Tabelle 9 Effekte des dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings auf serumspezifische Biomarker im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe

Variablen	WBVT				CTG				Gruppenvergleich
	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	
<b>Serummarker</b>									
<b>Myostatin [pg/ml]</b>									
<b>Median; IQR</b>	3623,4 [2681,9; 4124,8]	2991,2 [2147,1; 3726,2]	-464,8 [-713; -166,3]	<b>0,008</b>	2596,8 [2023,4; 3708]	2552,5 [2176,9; 3887,6]	150,4 [-305,6; 473,5]	0,281	<b>0,009</b>
<b>MW; SD</b>	3415,30 ± 935,38	3005,51 ± 1130,08	-409,79 ± 304,65		2952,13 ± 1276,24	3083,71 ± 1432,52	131,57 ± 574,85		
<b>Irisin [pg/ml]</b>									
<b>Median; IQR</b>	18,8 [18,1;19,0]	17,7 [16,8; 19,451]	-0,4 [-2,2; -0,2]	0,213	18,4 [17,7; 20,1]	18,2 [17,2; 19,0]	0,1 [-1,4; 1,0]	0,609	0,484
<b>MW; SD</b>	21,51 ± 10,31	21,17 ± 10,25	-0,34 ± 14,78		20,45 ± 7,26	18,33 ± 1,76	-2,12 ± 7,50		
<b>KI-6 [pg/ml]</b>									
<b>Median; IQR</b>	1451,7 [975,1; 3233,3]	1597,5 [1146,5; 2626,7]	79,8 [-225,8; 297,2]	0,790	1636,2 [883,0; 2567,8]	1606,0 [1134,4; 2662,4]	179,3 [-261,7; 327,04]	0,307	0,586
<b>MW; SD</b>	1906,91 ± 1123,20	2102,27 ± 1484,40	195,37 ± 821,68		3250,88 ± 5351,94	3814,74 ± 6982,73	563,86 ± 1672,93		
<b>MMP-9 [pg/ml]</b>									
<b>Median; IQR</b>	844990,0 [349420; 1060900]	551820,0 [401370; 10884009]	-560,0 [-364860; 302100]	1,0	743500,0 [489890; 930300]	577990,0 [472870; 857420]	-88560,00 [-277080; 32520]	0,191	0,736
<b>MW; SD</b>	763307,27 ± 445657,76	767653,64 ± 513121,11	4346,36 ± 382345,02		736419,80 ± 370974,25	658330,67 ± 365086,05	-78089,13 ± 242798,43		

IQR=Interquartilsabstand; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

*Tabelle 10 Effekte des dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings auf Lebensqualität und Angst sowie Depression im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe*

Variablen	WBVT				CTG				Gruppenvergleich
	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	p-Wert
<b>Dyspnoe</b>									
<b>UCSD-SOB</b>									
Median; IQR	34 [21;57]	37 [20;49]	4 [-15;16]	0,824	30 [15;51]	37 [30;49]	-3 [-8;10]	0,887	0,959
MW; SD	35,18 ± 18,48	36,55 ± 20,22	1,36 ± 16,80		37,73 ± 27,54	36,60 ± 21,11	-1,13 ± 15,90		
<b>Lebensqualität</b>									
<b>SF-36</b>									
Median; IQR	70.7 [59.3;82.0]	73.3 [58.7;83.3]	2.0 [-0.7;3.3]	0,328	69.3 [60.0;76.0]	66.7 [56.0;75.3]	0 [-4.3;2.7]	0,950	0,585
MW; SD	70,48 ± 10,94	71,16 ± 11,00	0,68 ± 5,43		67,64 ± 12,74	67,62 ± 13,75	-0,02 ± 6,77		
<b>SGRQ</b>									
Median; IQR	36.4 [28.6;52.0]	36.4 [28.0;55.0]	1.7 [-7.5;4.1]	0,657	30.8 [22.5;56.2]	39.1 [24.4;56.8]	3.8 [-6.4;13.8]	0,650	0,421
MW; SD	39,90 ± 15,71	39,57 ± 17,30	-0,33 ± 9,55		38,77 ± 19,20	40,82 ± 20,83	2,05 ± 9,61		
<b>Angst &amp; Depression</b>									
<b>HADS A</b>									
Median; IQR	6 [3;11]	5 [3;7]	-1 [-2;1]	0,101	5 [1;12]	5 [2;9]	0 [-1;2]	0,751	0,412
MW; SD	6,45 ± 4,08	5,36 ± 3,83	-1,09 ± 2,07		6,07 ± 5,32	5,53 ± 4,45	-0,53 ± 3,31		
<b>HADS D</b>									
Median; IQR	3 [2;7]	4 [2;6]	0 [-1;1]	0,952	5 [2;9]	5 [1;7]	-1 [-4;0]	0,089	0,259
MW; SD	5,00 ± 3,95	4,55 ± 3,11	-0,45 ± 2,62		6,27 ± 4,82	4,87 ± 3,54	-1,40 ± 2,80		

*IQR=Interquartilsabstand; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung*

Tabelle 11 Effekte des dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings auf Inflammationsmarker sowie den 6-Minutengehtest als Nebenergebnis im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe

Variablen	WBVT				CTG				Gruppenvergleich p-Wert
	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	Baseline	3 Monate	Delta	p-Wert	
<b>Entzündungsparameter</b>									
<b>Il-6 [pg/ml]</b>									
Median; IQR	3,0 [1,9;4,8]	2,7 [1,9; 4,7]	-1 [-1,9; 0]	0,173	3,9 [2,5;5,6]	3,5 [1,9;9,2]	0 [-0,7; 2,8]	0,091	<b>0,034</b>
MW; SD	4,11 ± 3,12	3,63 ± 2,38	-0,48 ± 2,95		5,16 ± 4,53	7,81 ± 9,90	2,65 ± 6,04		
<b>TNF-α [ng/l]</b>									
Median; IQR	6,3 [5,4;9,6]	6,7 [5,8; 10,2]	-0,2 [-0,8;0,7]	0,929	6,6 [5,4;8,3]	6,8 [6,0; 9,2]	0,1 [-0,3;1,2]	0,162	0,336
MW; SD	20,35 ± 43,71	21,03 ± 46,80	0,68 ± 3,22		6,97 ± 2,82	7,67 ± 3,59	0,70 ± 1,71		
<b>Leukozyten [G/l]</b>									
Median; IQR	8,0 [6,9;10,9]	8,0 [6,0; 13]	0,2 [-1;4,0]	0,534	8,5 [7,6;9,6]	8,3 [7,4;9,0]	0,4 [-1,2;0,5]	0,307	0,204
MW; SD	9,10 ± 3,06	10,17 ± 4,65	1,08 ± 2,41		8,64 ± 2,37	8,34 ± 2,37	-0,30 ± 2,00		
<b>CRP [mg/l]</b>									
Median; IQR	4,4 [3,5;7,0]	4,9 [2,3;10,2]	-0,3 [-1,5;4,2]	0,878	5,1 [2,1;7,2]	2,5 [2,0;7,2]	-0,7 [-2,7;0,4]	0,116	0,299
MW; SD	6,04 ± 4,56	6,25 ± 4,28	0,21 ± 4,59		9,96 ± 13,47	14,13 ± 32,02	4,17 ± 27,66		
<b>Nebenergebnis</b>									
<b>6-MWT [m]</b>									
Median, IQR	480 [424;520]	540 [450;600]	30,0 [12;67]	<b>0,047</b>	457 [399;500]	452 [409;525]	4 [-9;20]	0,730	<b>0,026</b>
MW; SD	478,00 ± 78,64	512,82 ± 108,47	34,82 ± 51,66		454,47 ± 85,04	453,87 ± 89,87	-0,60 ± 32,96		

IQR=Interquartilsabstand; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

Die serumspezifischen Biomarker Irisin, KL-6 und MMP-9 wiesen innerhalb der Gruppen (WBVT: Irisin  $p=0,213$ , KL-6  $p=0,790$ , MMP-9  $p=1,0$ ; CTG: Irisin  $p=0,609$ , KL-6  $p=0,307$ , MMP-9  $p=0,736$ ) und zwischen den Gruppen keine Signifikanz auf (Irisin  $p=0,484$ , KL-6  $p=0,586$ , MMP-9  $p=736$ ).

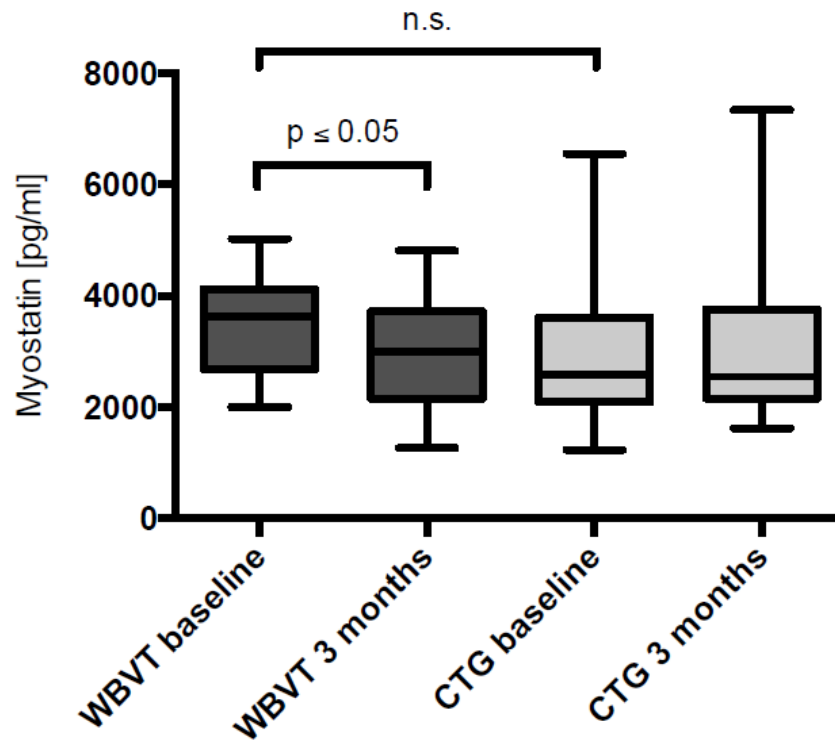
Der mit Hilfe des UCSD-SOB Fragebogen erfasste Einfluss von Husten und Dyspnoe auf die alltäglichen Aktivitäten war im Intra- (WBVT:  $p=0,824$ ; CTG:  $p=0,887$ ), als auch im Intergruppenvergleich ( $p=0,959$ ) nach drei Monaten nicht signifikant verändert. Der Gesamtwert des SF-36 Fragebogens als Maß physischer und psychischer Gesundheit wies nach Abschluss des Trainings in keiner der beiden Gruppen eine statistische Signifikanz auf (WBVT:  $p=0,328$ ; CTG:  $p=0,950$ ), ebenso wenig wie die Deltas der beiden Gruppen ( $p=0,585$ ). Die Ergebnisse des SGRQ Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Atemwegserkrankungen und des HADS-Fragebogens zu Angst und Depression war innerhalb der Trainings- und der Kontrollgruppe nicht signifikant (WBVT: SGRQ  $p=0,657$ , HADS-A  $p=0,101$ , HADS-D  $p=0,952$ ; CTG: SGRQ  $p=0,650$ , HADS-A  $p=0,751$ , HADS-D  $p=0,089$ ). Die Deltas der zwei Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (SGRQ  $p=0,421$ ; HADS-A  $p=0,412$ ; HADS-D  $p=0,259$ ).

Die Entzündungsparameter CRP, Leukozyten und TNF- $\alpha$  waren in der Trainings- und in der Kontrollgruppe (WBVT: CRP  $p=0,878$ , Lc  $p=0,534$ , TNF- $\alpha$   $p=0,162$ ; CTG: CRP  $p=0,116$ , Lc  $p=0,307$ , TNF- $\alpha$   $p=0,162$ ) sowie im Gruppenvergleich (CRP  $p=0,299$ , Lc  $p=0,204$ , TNF- $\alpha$   $p=0,336$ ) nicht statistisch signifikant.

Myostatin, IL-6 und der 6-Minutengehtest als Nebenergebnis werden in den folgenden Kapiteln besprochen.

### 6.3 Myostatin

Zum Messzeitpunkt eins bestand kein statistisch relevanter Gruppenunterschied der gemessenen Myostatinwerte (siehe auch Tabelle 4). In der Trainingsgruppe beobachteten wir nach drei Monaten eine signifikante Reduktion des muskelspezifischen Serumparameters Myostatin von 3623,4 pg/ml [2681,9; 4124,8] auf 2991,2 pg/ml [2147,1; 3726,2], was einer Differenz von -464,8 pg/ml [-713; -166,3] und einem p-Wert von 0,008 entspricht. Der Mittelwert von Myostatin sank in der Trainingsgruppe von  $3415,30 \pm 935,38$  pg/ml auf  $3005,51 \pm 1130,08$  mit einer Differenz von  $-409,79 \pm 304,65$  pg/ml. Im Gruppenvergleich war der Deltawert signifikant mit einem p-Wert von 0,009.



Darstellung: Boxplot mit Median; obere/untere Antenne: Interquartilsabstand zwischen 25. und 75. Perzentile

Abbildung 15 Differenzen der Myostatinwerte von WBVT und CTG bei Baseline und nach drei Monaten.

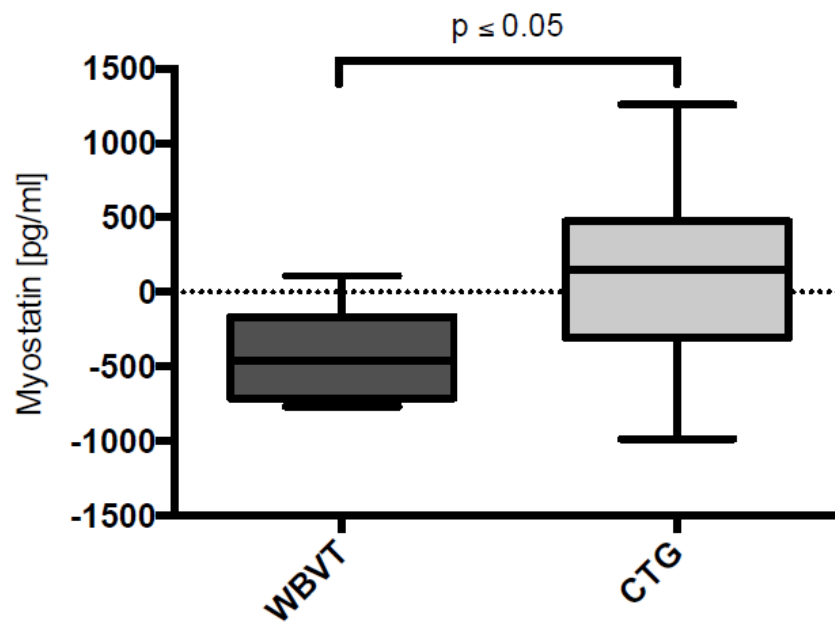
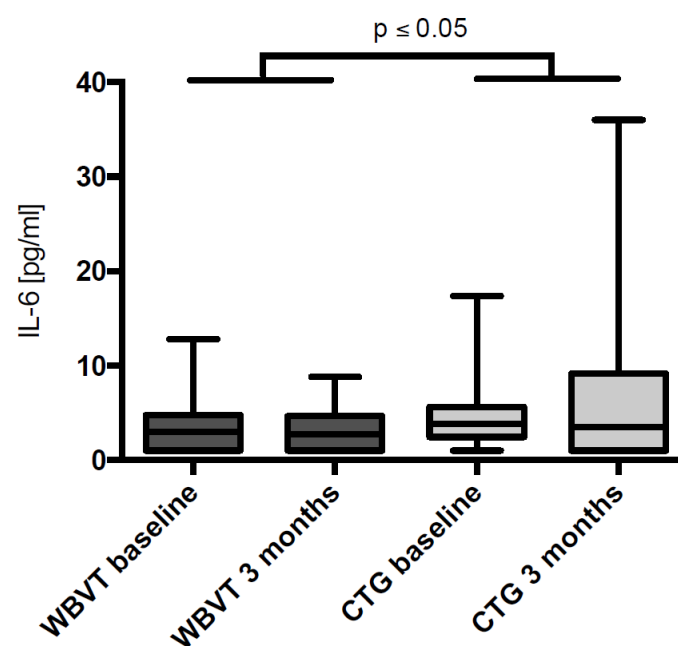


Abbildung 16 Gruppenvergleich der Myostatinwerte.



## 6.4 IL-6

Zum Messzeitpunkt eins bestand kein signifikanter Unterschied des proinflammatorischen Zytokin Interleukin-6 zwischen den Gruppen. Die Differenz von IL-6 war innerhalb der beiden Gruppen vor und nach der Trainingstherapie nicht signifikant verändert. Der Deltawert war im Gruppenvergleich unterhalb des Signifikanzniveaus mit einem p-Wert von 0,034 und einer Differenz in der Trainingsgruppe von  $-1$   $[-1,9; 0]$  pg/ml beziehungsweise  $-0,48 \pm 2,95$  pg/ml gegenüber einer Differenz von  $0$   $[-0,7; 2,8]$  pg/ml beziehungsweise  $2,65 \pm 6,04$  pg/ml in der Kontrollgruppe.



Darstellung: Boxplot mit Median, obere/untere Antenne entspricht dem Interquartilsabstand zwischen 25. und 75. Perzentile

Abbildung 17 Differenzen von IL-6 von WBVT und CTG bei Baseline und nach drei Monaten.

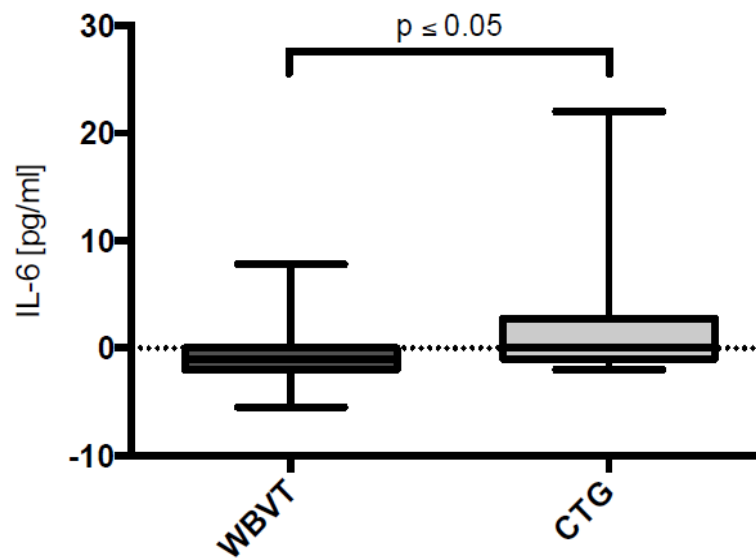
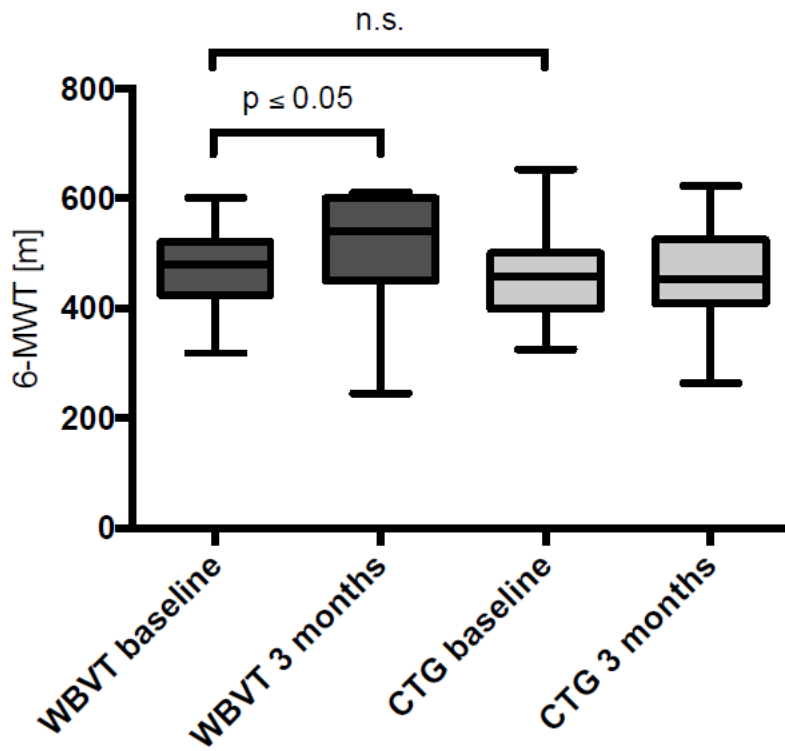


Abbildung 18 Gruppenvergleich von IL-6.

## 6.5 Nebenergebnis: 6-Minutengehtest

Der Effekt auf den 6-Minutengehtest als Hauptendpunkt dieser Studie und wichtiges Nebenergebnis wird mit Verweis auf die Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg erwähnt.

Probanden der Trainingsgruppe steigerten ihre Gehstrecke von 480m [424;520] auf 540 m [450;600], was einer Differenz von 30,0 m [12;67] und einem p-Wert von 0,047 entspricht. Die mittlere Gehstrecke innerhalb der Trainingsgruppe stieg von ursprünglich  $478,00 \pm 78,64$ m auf  $512,82 \pm 108,47$ m mit einer Differenz von  $34,82 \pm 51,66$ m. Im Gruppenvergleich war der p-Wert signifikant mit einem Wert von 0,026.



Darstellung: Boxplot mit Median, obere/untere Antenne entspricht dem Interquartilsabstand zwischen 25. und 75. Perzentile

Abbildung 19 Differenzen von 6-MWT von WBVT und CTG bei Baseline und nach drei Monaten. [Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg]

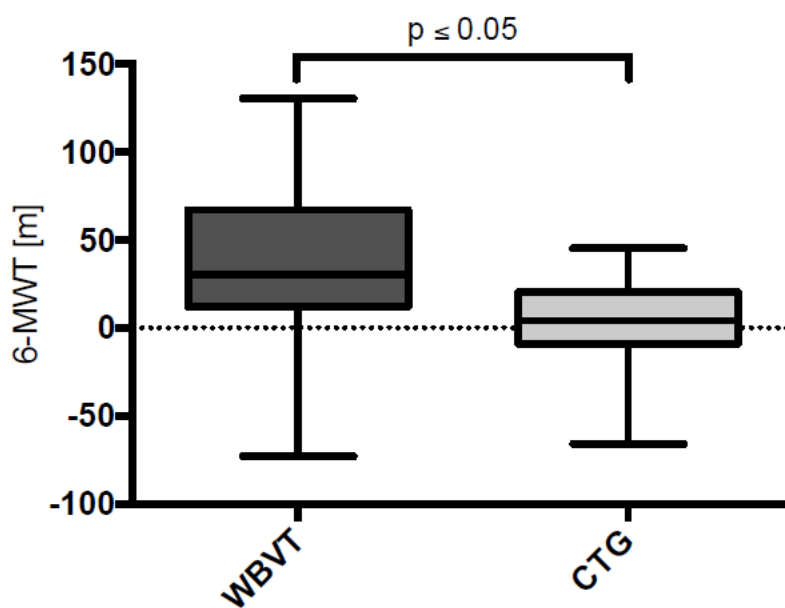


Abbildung 20 Gruppenvergleich des 6-MWT. [Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg]

---

## 7 DISKUSSION

Die pulmonale Rehabilitation nimmt einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung chronischer Lungenerkrankungen ein. Sie ist mit kürzeren Krankenhausaufenthalten, milderem Symptomverläufen, vermehrter körperlicher Leistungsfähigkeit und einem positivem Einfluss auf psychosoziale Faktoren assoziiert (Kaymaz et al., 2013).

Langfristige Ergebnisse existieren bei den teils schnell voranschreitenden ILDs bisher nicht, obwohl eine Belastungsintoleranz zu den kennzeichnenden Merkmalen der Erkrankung zählt (Spruit et al., 2013). Eine teufelskreisähnliche Verkettung aus reduzierter körperlicher Aktivität mit nachfolgender Symptomverstärkung und abnehmender Muskelmasse zeichnet dieILD vieler Patienten aus (Panagiotou et al., 2016).

Die Datenlage hinsichtlich pulmonaler Rehabilitation bei Patienten mitILD ist zum heutigen Zeitpunkt dünn. Bislang liegen weder konkrete Empfehlungen für ein Therapieprogramm, noch eine Klärung des Therapieerfolges vor (Behr et al., 2013).

In der Trainingstherapiestudie wurden erstmals die Effekte eines dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings bei Patienten mit einer fibrosierendenILD auf den 6-Minutengehtest, Chair-Rising Test, Muskelquerschnitt des M. quadriceps femoris, Lungenfunktionsparameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität, serumspezifische Biomarker und Entzündungsparameter untersucht. Die Ergebnisse nach Abschluss des dreimonatigen Ganzkörpervibrationstrainings deuteten auf einen Muskelleistungsvorteil und eine Suppression des muskelspezifischen Biomarkers Myostatin der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe hin. Von positiven trainingstherapeutischen Effekten nach mehrwöchiger Rehabilitation bei Patienten mitILD berichten auch andere wissenschaftliche Studien (Foglio et al., 2007; Jastrzebski et al., 2006; Spruit et al., 2009; Spruit et al., 2013).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Promotionsarbeit liegt auf der Untersuchung von Lebensqualität, Biomarkern und Entzündungsparametern sowie des 6-Minutengehtests als Hauptendpunkt dieser Studie und wichtigem Nebenergebnis. In der Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg, werden die Auswirkungen auf Muskelleistung und Lungenfunktion vorgestellt.

## 7.1 Serumspezifische Biomarker

Zahlreiche Trainingsstudien untersuchten den positiven Einfluss der Ganzkörpervibration, die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch bis heute nicht vollständig verstanden. Die Messung der serumspezifischer Biomarker Myostatin, Irisin, MMP-9 (Matrix-Metalloprotease) und KL-6 (Krebs von den Lungen-6) sollte in diesem Zusammenhang näheren Aufschluss geben.

Irisin, MMP-9 und KL-6 waren gruppenintern und im Gruppenvergleich nicht signifikant verändert. Die Patienten der Interventionsgruppe dagegen profitierten von einer signifikanten Reduktion des Myokins Myostatin innerhalb der Trainingsgruppe und im Gruppenvergleich.

### 7.1.1 Myostatin

Das vom Muskelgewebe exprimierte Myokin Myostatin (auch GDF-8=Growth Differentiation-Factor 8) gehört der Superfamilie der Wachstumsfaktoren TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta) an. Es kontrolliert die Proliferation der Myoblasten und hemmt das Muskelwachstum (Lee, 2010). Myostatin korreliert mit vermehrtem Muskelabbau und einer gestörten Proteinsynthese (Nishikawa et al., 2017). Erhöhte Serumspiegel sind mit vermehrter Krankheitsaktivität und schlechterer Überlebensrate assoziiert (Biesemann et al., 2015; Jin et al., 2014; Nishikawa et al., 2017).

Das Team einer aktuellen klinischen Studie gab in ihrer vorläufigen Publikation bekannt, dass bereits eine fünfundvierzigminütige Trainingseinheit signifikanten Einfluss auf den Anstieg zweier wichtiger Inhibitoren des Myostatin-Signalweges, Aktivin und Follistatin, besaß (Perakakis et al., 2018).

Weitere klinische Studien berichten von variierenden Ergebnissen. Myostatin-Spiegel waren bei akut exazerbierten COPD-Patienten nach der Teilnahme an einem Krafttraining über die Dauer des stationären Aufenthaltes erniedrigt (Troosters et al., 2010). Keine wesentliche Wirkung auf Myostatin konnte ebenfalls bei Patienten mit COPD nach einem dreimonatigen Hochintensitätstraining festgestellt werden (Boeselt et al., 2017).

In Tierexperimenten an Mäusen wurde eine signifikante Suppression zweier für Myostatin und Atrogin-1 kodierenden Muskelatrophie-Gene nach mechanischer Vibrationstherapie mit 30 Hz nachgewiesen. In vivo und in vitro war der gemessene Effekt insbesondere für Myostatin stark ausgeprägt (Ceccarelli et al., 2014)

Aktuelle Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das Enzym JNK (c-Jun N-terminal kinase oder stress-activated phospho kinases) eine Schlüsselrolle im Zusammenhang mit

Muskelwachstum spielt. Krafttraining aktiviert eine Signalkaskade, die die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors SMAD2 durch JNK bewirkt. Der Transkriptionsfaktor SMAD2 wiederum hemmt Myostatin und hat eine Stimulation des Muskelwachstums zur Folge. Ausdauertraining dagegen inhibiert JNK und initiiert einen alternativen Signalweg mit dem Ergebnis kleinerer Muskelfasern und verbesserter aerober Fitness (Lessard et al., 2018). Die Ganzkörpervibrationstherapie scheint demnach das Enzym JNK zu aktivieren und fördert damit das Muskelwachstum indirekt über eine Hemmung von Myostatin.

### 7.1.2 Irisin

Der positive Einfluss des muskulären Botenstoffes Irisin auf Körperfettanteil, Glukosetoleranzschwelle, das Muskelwachstum und reduzierte Entzündungszeichen stand in den letzten Jahren im Fokus zahlreicher Studien (Esgalhado, Stockler-Pinto, Cardozo, Barboza, & Mafra, 2018).

Die Regulation von Irisin geht auf den Transkriptionsfaktor PGC1- $\alpha$  (=Peroxisome-proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ) zurück, der die Expression des Transmembranproteins FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) stimuliert und hierdurch eine Freisetzung von Irisin bewirkt (Belviranlı & Okudan, 2018; Greulich et al., 2014). Tierexperimente an Ratten zeigten eine alterunsabhängige Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und gesteigerter Expression von PGC1- $\alpha$  (Belviranlı & Okudan, 2018). Der Transkriptionsfaktor ist mit einer Suppression inflammatorischer Prozesse und vermehrter Angiogenese assoziiert (Greulich et al., 2014; Martínez-Cisuelo et al., 2016).

Die genaue Bedeutung von Irisin nach körperlicher Aktivität wird kontrovers diskutiert. Höhere Irisinkonzentrationen wurden nach einer 30-minütigen Sprinteinheit bei jungen Männern, nicht aber nach achtwöchiger Trainingstherapie gemessen (Huh et al., 2012). Einzelne intensive Trainingseinheiten eines Ausdauer- oder Krafttrainings hatten bei gesunden Probanden ebenfalls erhöhte Irisinkonzentrationen zur Folge (Nygaard et al., 2015). Eine Studie zur Untersuchung von akuten und Langzeitauswirkungen eines Ganzkörpervibrationstrainings auf den Irisinspiegel, ergab einen signifikanten Unterschied unmittelbar nach einer Trainingseinheit, nicht aber nach sechswöchiger Intervention (Huh, Mougios, Skraparlis, Kabasakalis, & Mantzoros, 2014).

Trainingseffekte auf Irisin bei chronischen Erkrankungen sind dagegen weniger gut erforscht. In einer randomisiert-kontrollierten Studie zur Ganzkörpervibration in der Rehabilitation exazerbierter COPD-Patienten wurden erhöhte Serumkonzentrationen des muskulären Botenstoffes Irisin der Trainings- gegenüber der Kontrollgruppe am Tag der Entlassung

nachgewiesen (Greulich et al., 2014). Irisinkonzentrationen waren nach zwölfwöchigem Training bei prädiabetischen Patienten reduziert, unmittelbar nach einer Trainingseinheit jedoch erhöht (Norheim et al., 2014).

Unabhängig von untersuchten Trainingseffekten besteht neuesten Erkenntnissen zufolge eine positive Korrelation zwischen erhöhten Irisinkonzentrationen, BMI, Triglyzerid- und Blutzuckerprofil sowie eine negative Korrelation mit HDL-Cholesterin bei Kindern (De Meneck, Victorino de Souza, Oliveira, & do Franco, 2018).

Nach 12-wöchiger Intervention waren die Irisinspiegel in dieser Studie nicht signifikant verändert. Inwieweit Irisin direkt nach dem Training verändert war, ist nicht untersucht worden.

### 7.1.3 MMP-9

Das von Makrophagen produzierte Zytokin MMP-9 wurde mehrfach mit chronisch inflammatorischen Prozessen assoziiert. MMP-9 ist als proteinspaltendes Enzym am Umbau von Basalmembranen und extrazellulärer Matrix beteiligt. Im pathologischen Kontext dagegen führen komplexe Fehlregulationsmechanismen zu seiner Überaktivität (Kai, Tomoda, Yoneyama, Yoshikawa, & Kimura, 2015; Trentini et al., 2016). Eine gesteigerte Expression verschiedener Untergruppen der MMP, wie MMP-1, -2, -7, -8 und -9, wurde im Zusammenhang mit dem Auftreten der ILD festgestellt (Gutierrez et al., 2016; Jin et al., 2014; Trentini et al., 2016). Ein Tierexperiment an Mäusen zur Untersuchung der Auswirkungen aeroben Trainings bei COPD ergab eine relevante Hemmung des weiteren Anstiegs von MMP-2 und -9 (Vieira Ramos et al., 2018) Die Ganzkörpervibration hatte keinen nachweisbaren Effekt auf das Zytokin bei Patienten mit ILD.

### 7.1.4 KL-6

Erhöhte Serumwerte des Biomarkers KL-6 korrelierten mit dem Auftreten einiger ILD Formen wie IPF und Kollagenose-assoziierte interstitielle Pneumonien (Hayashi, Yanaba, Umezawa, Asahina, & Nakagawa, 2017; Oguz et al., 2016). Hohe KL-6 Werte waren darüber hinaus mit einem gesteigerten Risiko akuter Exazerbationen assoziiert (Qiu, Chen, & Ye, 2017).

Das Glykoprotein wird als Reaktion auf eine Schädigung parenchymatöser Zellen durch Pneumozysten Typ II und bronchoepitheliale Zellen sezerniert und stimuliert die Proliferation pulmonaler Fibroblasten sowie anti-apoptotische Mechanismen (Oguz et al., 2016; Qiu et al., 2017). Neuesten Erkenntnissen zufolge sank die KL-6 Serumkonzentration bei unbehandelten

Patienten mit IPF trotz Krankheitsprogredienz ab (Ishii, Kushima, Kinoshita, Fujita, & Watanabe, 2018). KL-6 könnte in Zukunft eine Funktion als hoch sensitiver und spezifischer Parameter in der Diagnosestellung komplizierter Fälle einer ILD, als auch in der Schweregradbeurteilung erfüllen. Seine Rolle in der Verlaufsbeurteilung scheint jedoch vernachlässigbar (Qin et al., 2018).

## 7.2 Dyspnoe

Der UCSD-SOB Fragebogen erfasst die empfundene Atemnot bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten (Salaffi et al., 2016; Swigris et al., 2014). Nach dem zwölfwöchigen Ganzkörpervibrationstraining bestand weder ein gruppeninterner noch ein Unterschied im Gruppenvergleich. Die Mittelwerte in beiden Gruppen entsprachen weniger einem Viertel der maximal möglichen Punktezahl von 120 Punkten.

Es liegen zahlreiche Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lebensqualität und Dyspnoe nach pulmonaler Rehabilitation vor, hinsichtlich der Ganzkörpervibration ist die Studienlage jedoch nach bestem Wissen unzureichend. Die Ausprägung der Atemnot ist für Patienten mit ILD der maßgeblichste Faktor in der Einschränkung der Lebensqualität (Nishiyama et al., 2005). Es bestehen Hinweise auf eine positive Korrelation von Dyspnoe und niedriger gesundheitsbezogener Lebensqualität (Nagata et al., 2012; Sgalla et al., 2015).

Studien, die den Zusammenhang von Lebensqualität und Atemnot bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen nach Rehabilitationsprogrammen untersuchten, berichteten über eine gleichgerichtete Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität und empfundener Dyspnoe (Kaymaz et al., 2013; Nishiyama et al., 2005; Vainshelboim et al., 2014). Jackson et. al und Nishiyama et. al dagegen kamen nach zwölfwöchigem pulmonalem Rehabilitationstraining bei Patienten mit IPF zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der vorliegenden Studie (Jackson et al., 2014; Nishiyama et al., 2008).

Patienten mit COPD berichteten im Gegensatz zu Patienten mit ILD bereits nach kurzzeitiger pulmonaler Rehabilitation über reduzierte Atemnot. Rehabilitative Maßnahmen zeigten bei interstitiellen Lungenerkrankungen trotz signifikanter Zunahme der 6-Minutengehstrecke weniger stark ausgeprägte Effekte (Kaymaz et al., 2013; Lacasse et al., 2002; Nishiyama et al., 2008; Ranjita, Hankey, Nagendra, & Mohanty, 2016; Tomioka et al., 2016; Votto, Bowen, Scalise, Wollschlager, & ZuWallack, 1996).



Die relativ gering ausgeprägte Ruhedyspnoe bei Baseline, die begrenzte Therapiedauer von zwölf Wochen, die kleine Stichprobengröße und die gemäß der Studienlage schwächere Ausprägung interventionsbedingter Effekte bei Patienten mit ILD trugen möglicherweise zum ausbleibenden Effekt der Ganzkörpervibrationstherapie auf das Dyspnoe-Empfinden bei.

## 7.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patienten mit einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung erleben ein reduziertes Maß an gesundheitsbezogener Lebensqualität (Lubin et al., 2014). Belastungsdyspnoe, andauernder Husten und deutlich verminderte körperliche Leistungsfähigkeit schränken die Aktivitäten des alltäglichen Lebens ein (Kaymaz et al., 2013). Patienten mit ILD zeigen häufig ein gesteigertes Angstempfinden und eine Neigung zu depressiven Episoden (Al Sayah, Agborsangaya, Lahtinen, Cooke, & Johnson, 2014; Lubin et al., 2014; Sgalla et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurde nach dem dreimonatigen Ganzkörpervibrationstraining innerhalb der Trainingsgruppe und im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe keine statistisch signifikante Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes sowie den Ergebnissen des SF-36- und HADS-Fragebogens festgestellt.

Weitere Studien, die den Einfluss der Ganzkörpervibration auf die Lebensqualität untersuchten, kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Patienten mit COPD profitierten von einer verbesserten Lebensqualität nach zwölfwöchigem Ganzkörpervibrationstraining, ebenso wie Patienten mit metabolischem Syndrom nach zehn Wochen (Carvalho-Lima et al., 2017; Neves et al., 2018). Fuzari et. al stellte nach zwölfwöchiger Intervention keine Verbesserung der Lebensqualität bei Dialysepatienten fest (Fuzari et al., 2018). In der Behandlung von Patienten mit Knie-Osteoarthritis wurden nach achtwöchigem Training ebenfalls kein nachweisbarer Effekt auf die Lebensqualität erreicht, ebenso wenig wie bei Patienten mit Multipler Sklerose nach zehn Wochen (Bokaeian, Bakhtiary, Mirmohammadkhani, & Moghimi, 2016; Ebrahimi et al., 2015).

### 7.3.1 SF-36

In der Trainingsgruppe lag der Mittelwert des SF-36 Gesamtwertes vor Intervention bei  $70,5 \pm 10,9$  (WBVT, Median: 70.7 [59.3;82.0]), verglichen mit  $67,6 \pm 12,7$  (CTG, Median: 69.3 [60.0;76.0]) Punkten in der Kontrollgruppe bei einem maximalen Score-Wert von 100 Punkten

für maximal hohe Lebensqualität. Der SF-36 Fragebogen gilt als sensitives Messinstrument bei Patienten mit ILD (Apor et al., 2005; Jastrzebski et al., 2005; Lubin et al., 2014).

Wang et. al berichtete nach sechsmonatigem Ganzkörpervibrationstraining bei Patienten mit Knie-Osteoarthritis von einer Verbesserung des Gesamtwertes bereits nach vier Interventionswochen. Die Mittelwerte der Trainings- und Kontrollgruppe waren bei Baseline im Vergleich mit der vorliegenden Studie bedeutend niedriger (WBVT:  $37,1 \pm 1,9$ ; CTG:  $37,8 \pm 1,7$ ) (Wang, Yang, Liu, et al., 2015). Eine Metaanalyse zur Untersuchung der Ganzkörpervibration bei Fibromyalgie ergab ebenfalls einen höheren Gesamtwert nach sechswöchigem Training (Collado-Mateo et al., 2015). Patienten mit einer niedrigeren Lebensqualität vor Intervention profitierten möglicherweise deutlicher von einer Trainingstherapie als die ILD-Patienten dieser Studie.

### 7.3.2 SGRQ

Es bestand keine signifikante Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes innerhalb und zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe. Bei Einschluss lag der Mittelwert der Trainingsgruppe bei  $39,9 \pm 15,7$  (WBVT, Median: 36,4 [28.6;52.0] in der Kontrollgruppe bei  $38,7 \pm 19,2$  (CTG, Median: 30,8 [22.5;56.2]) Punkten. Ein Punktwert von 100 steht für maximal schlechte Lebensqualität (Ahmed et al., 2016; Nishiyama et al., 2005).

Das Gesamtergebnis des SGRQ nach Ganzkörpervibrationstraining exazerbierter COPD-Patienten war im Gruppenvergleich signifikant (Greulich et al., 2014). Eine weitere Interventionsstudie bei Patienten mit schwerer COPD kam zu dem Ergebnis eines Intra- und Intergruppenunterschiedes nach zwölfwöchigem Ganzkörpervibrationstraining (Braz Júnior et al., 2015). Die Auswirkungen der Ganzkörpervibration auf den SGRQ-Gesamtwert bei Patienten mit ILD wurden bisher unzureichend untersucht. Einige Studien berichteten von einer klinischen Signifikanz des SGRQ-Gesamtergebnisses nach acht- bis zwölfwöchigem pulmonalem Rehabilitationstraining (A. Holland & Hill, 2008; Nishiyama et al., 2008; Vainshelboim et al., 2014). Die Trainingsgruppe von Nishiyama et. al zeichnete sich, verglichen mit der hier untersuchten Gruppe, durch niedrigere Lebensqualität aus (Rehabilitationsgruppe, MW und SD:  $50,2 \pm 16,3$ ).

### 7.3.3 HADS-A und B

Der Median des HADS-Angst- und Depressionsfragebogens, ebenso wie die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen lagen in der Trainingsgruppe bei Baseline im klinisch

unauffälligen Bereich unter 7 Punkten (Angst: 6 [3;11] bzw. MW, SD 6,5 ± 4,1; Depression: 3 [2;7] bzw. 5 ± 3,9). Gleiches galt für die Kontrollgruppe (Angst: 5 [1;12] bzw. 6,1 ± 5,3; Depression: 5 [2;9] bzw. 6,3 ± 4,8).

Die Auswirkungen der Ganzkörpervibration auf das Angstempfinden und die Ausprägung depressiver Episoden sind nach bestem Wissen zum heutigen Zeitpunkt nicht untersucht, nach pulmonaler Rehabilitation dagegen schon. Kein signifikantes Ergebnis bestand nach sechswöchigem Rehabilitationstraining bei Patienten mit IPF (Swigris et al., 2011).

Kaymaz et. al dagegen erfasste eine Verbesserung nach achtwöchiger pulmonaler Rehabilitation bei Patienten mit ILD. Die Punktwerte für Angst und depressive Symptome (Angst, MW und SD: 7,4 ± 2,5; depressive Symptome: 8,5 ± 3,4) lagen vor Intervention im Gegensatz zur vorliegenden Studie im klinisch verdächtigen Bereich (Kaymaz et al., 2013).

Der HADS-Fragebogen besitzt seine höchste Spezifität und Sensitivität größer gleich einem Punktwert von acht und erfasst darunter liegende Veränderungen ungenügend (Löwe et al., 2004; Nagata et al., 2012).

Trotz des hemmenden Einflusses antifibrotischer Medikamente auf die weitere Abnahme der Lungenfunktion bei Patienten mit IPF konnte kein relevanter Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt werden (Richeldi, 2014).

Unauffällige Angst- und Depressionswerte zum Messzeitpunkt eins in beiden Gruppen, die Testgenauigkeit bei Punktwerten kleiner gleich acht und ein begrenzter Untersuchungszeitraum trugen möglicherweise zum Ergebnis der vorliegenden Studie bei.

## 7.4 Entzündungsparameter

Der Deltawert des Zytokins Interleukin-6 war im Gruppenvergleich signifikant verändert, gruppenintern dagegen nicht. Die unspezifischen Entzündungsparameter CRP, Leukozyten und TNF-alpha waren innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen unverändert.

In der Trainings- und Kontrollgruppe lagen die Durchschnittswerte von Interleukin-6 vor und nach Intervention unterhalb des definierten Grenzwertes von 10 pg/ml (WBVT: t<sub>1</sub> 3,0 [1,9; 4,8] bzw. t<sub>2</sub> 2,7 [1,9; 4,7]; CTG: t<sub>1</sub> 3,9 [2,5; 5,6] bzw. t<sub>2</sub> 3,5 [1,9; 9,2]), was als unauffällig interpretiert werden kann.

Der Median des CRP-Wertes war zu beiden Messzeitpunkten in der Trainings- und der Kontrollgruppe leicht erhöht bei einem Referenzwert von 5mg/l. Der Median der Leukozytenzahl dagegen war unauffällig (Referenzwert: 4,0-10G/l), ebenso der Median für TNF-alpha (Referenzwert: <8,1ng/l).

#### 7.4.1 Inflammation und Muskulatur

Systemisch erhöhte pulmonale Entzündungsparameter induzieren eine leichte Inflammation, die mit dem Abbau peripherer Muskulatur assoziiert ist (Lage et al., 2018). Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrose alpha (TNF- $\alpha$ ) spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle (Vogiatzis et al., 2007). TNF- $\alpha$  stimuliert unter anderem die Bildung von Interleukin-6 und interagiert mit dem muskulären Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1). Erhöhte IGF-1 und Interleukin-6 Spiegel wiederum begünstigen eine Muskelatrophie (Broussard et al., 2003; Haddad, Zaldivar, Cooper, & Adams, 2005).

#### 7.4.2 Inflammation und WBV

Studien zur Untersuchung antiinflammatorischen Effekte des Ganzkörpervibrationstrainings lieferten uneinheitliche Ergebnisse. Interleukin-6 war neben anderen Inflammationsmarkern in einer Gruppe von COPD-Patienten nach zwölfwöchiger Intervention nicht signifikant verändert. Parameter physischer Funktionsfähigkeit wie der 6-Minutengehtest, als auch die Lebensqualität dagegen zeigten eine signifikante Verbesserung (Neves et al., 2018). Yin et. al berichteten nach sechswöchiger Intervention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von einer Suppression inflammatorischer Werte (Interleukin-17) und einer gesteigerten Expression antientzündlich wirkender Marker (FOXP3 Protein=Forkhead Box Protein) (Yin et al., 2015). In ihrer randomisiert-kontrollierten Studie zur Untersuchung der Ganzkörpervibration bei exazerbierten COPD-Patienten wiesen Greulich et. al reduzierte Inflammationsmarker (CRP, Interleukin-8) in der Interventionsgruppe nach, sowie einen gruppeninternen Unterschied für IL-8 (Greulich et al., 2014).

Progrediente Symptome mit anhaltender oder zunehmender inflammatorischer Reaktion sind kennzeichnend für den Verlauf vieler ILD Formen (Behr, 2013). Die Signifikanz der Deltawerte im Gruppenvergleich könnte als interventionsbedingte Stabilisierung von Interleukin-6 gedeutet werden, das Ergebnis ist aufgrund des gering ausgeprägten Effektes und unauffälligen Serumspiegeln nur eingeschränkt interpretierbar.

## 7.5 Nebenergebnis.: 6-Minutengehtest

Der 6-Minutengehtest als Hauptendpunkt der Trainingsstudie wird als wichtiges Nebenergebnis erwähnt und in der Promotionsarbeit von Fabian Kaufhold, Thoraxklinik Heidelberg, eingehender betrachtet. Die Trainingsgruppe steigerte ihre mittlere 6-Minutengehstrecke um 30m, was auf einen Muskelleistungsvorteil gegenüber der Kontrollgruppe hindeutet. Eine Differenz der 6-Minutengehstrecke von 30m ist als minimaler klinisch relevanter Unterschied (MCID) definiert (A. E. Holland, Spruit, et al., 2014).

Ähnliche Effekte auf die 6-Minutengehstrecke nach Ganzkörpervibrationstraining wurden bei anderen Erkrankungen, wie stabilen und exazerbierten COPD-Patienten, beschrieben (Gloeckl et al., 2012; Greulich et al., 2014; Neves et al., 2018; Pleguezuelos et al., 2013). Auch Patienten nach einem Schlaganfall (W. Choi, Han, Kim, & Lee, 2017), Patienten mit Knie-Osteoarthritis (Y. G. Park et al., 2013; Wang, Yang, Yang, et al., 2015) und Multipler Sklerose (Ebrahimi et al., 2015; Hilgers, Mündermann, Riehle, & Dettmers, 2013) profitierten hinsichtlich der 6-Minutengehstrecke von der Trainingsmethode.

Du Bois et. al untersuchte die Validität des 6-MWT bei Patienten mit IPF. Das klinische Messinstrument zeichnete sich durch gute Reproduzierbarkeit und Reliabilität aus (du Bois et al., 2011). Die Korrelation zwischen Ergebnissen im 6-MWT, Dyspnoe und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach pulmonaler Rehabilitation erschien dagegen beschränkt valide (du Bois et al., 2011; A. E. Holland, Dowman, et al., 2014).

### 7.5.1 Muskuläre Effekte

Es ist davon auszugehen, dass eine größere Schrittlänge, höhere Geschwindigkeit beim Gehen und verbesserte Sicherheit im Einbeinstand zur Verbesserung der 6-Minutengehstrecke beitragen (Kawanabe et al., 2007; Yin et al., 2015).

Vibrationstraining im anaeroben Bereich besitzt eine optimale Wirkung auf den Erhalt von Muskelmasse und deren Aufbau (Roth et al., 2008). Der Effekt scheint auf eine Effektivitätssteigerung propriozeptiver Bahnen und zunehmende Rekrutierung motorischer Einheiten des Muskels zurückzugehen. Dies entspricht einer Adaptation auf neuronaler Ebene,

die zunächst eine Zunahme isometrischer Muskelkraft, also einer Steigerung der Muskelspannung ohne muskuläre Längenänderung, zur Folge hat (Anwer et al., 2015; Ebrahimi et al., 2015; S. Y. Park et al., 2015; Trans et al., 2009). Der tonische Vibrationsreflex spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle (Roth et al., 2008). Bereits kurze Trainingsepisoden der Ganzkörpervibration im hochfrequenten Bereich hatten eine Muskelhypertrophie langsam kontrahierender Muskelfasern vom Typ 1 und schnell kontrahierender vom Typ 2 zur Folge (S. Y. Park et al., 2015). In welchem Ausmaß eine Veränderung der isometrischen Kraftentwicklung vorlag, ist in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden.

### 7.5.2 Prognostische Aussagekraft

Die prognostische Aussagekraft des 6-Minutengehtests beruht auf der Annahme, dass eine Abnahme der zurückgelegten Distanz mit einer Zunahme der Erkrankungsschwere und erhöhter Mortalität korreliert (Casanova et al., 2008; du Bois et al., 2011; A. E. Holland et al., 2013). Ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko war bei Patienten mit IPF nach du Bois et al. im ein Jahresverlauf mit einer Streckenreduktion von mehr als 50m assoziiert, während die Sterblichkeit bei einer Abnahme zwischen 26m und 50m auf ein Dreifaches anstieg (du Bois et al., 2011). Eine aktuelle Phase zwei Studie untersuchte den Einfluss von rekombinantem Pentraxin, aufbereitetem Serumamyloid P, bei Patienten mit IPF. Die Gehstrecke der mit einem Placebo-Medikament behandelten Patienten war nach 28 Wochen um 32m kürzer gegenüber den mit Pentraxin behandelten Patienten (Raghu, van den Blink, et al., 2018). Daraus lässt sich ein möglicher hemmender Einfluss des Medikamentes auf den Krankheitsprogress ableiten. Übertragen auf die vorliegende Studie ist ein ähnlicher, interventionsbedingter Effekt der Ganzkörpervibrationstherapie denkbar.

## 7.6 Mögliche Einflussfaktoren: Baseline-Daten

### 7.6.1 ILD-Entitäten

Die einzelnen ILD-Entitäten waren zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe inhomogen verteilt. Den größten Gruppenunterschied machten die EAA mit einem nahezu 30-prozentigem Anteil in der Kontrollgruppe und die unklassifizierbaren ILD mit einem 45-prozentigem Anteil in der Trainingsgruppe aus. Die IPF mit einer verhältnismäßig ungünstigen Prognose war in der

Kontrollgruppe häufiger vertreten (Behr, 2013). In der Trainingsgruppe machten die Patienten mit der Diagnose IPF einen 18-prozentigen aus, in der Kontrollgruppe dagegen einen Anteil von 33 Prozent. Die ungleiche Verteilung der IPF-Patienten zwischen den beiden Gruppen übte sich möglicherweise verstärkend auf die Diskrepanz im 6-Minutengehtest aus.

In der Trainingsgruppe lagen insgesamt sechs verschiedene, in der Kontrollgruppe fünf verschiedene ILD-Entitäten vor. Aufgrund der geringen Gruppengröße war eine differenzierte Untersuchung der einzelnen Subgruppen nicht sinnvoll.

### 7.6.2 Komorbiditäten

Hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten lag in beiden Gruppen eine homogene Verteilung vor. Die Komorbiditäten kardiale Rhythmusstörung, Aortenklappeninsuffizienz und obstruktive Lungenerkrankungen dagegen waren in der Kontrollgruppe überdurchschnittlich hoch vertreten. Es kann diskutiert werden, dass sich diese Tatsache auf die körperliche Leistungsfähigkeit auswirkte und die zurückgelegte Strecke im 6-Minutengehtest negativ beeinflussten.

### 7.6.3 Lungenfunktion

Die Mittelwerte der Einsekundenkapazität und des Tiffeneau-Index bei Baseline waren in beiden Gruppen geringfügig höher verglichen mit anderen ILD-Studienpopulationen (Nishiyama et al., 2016; Raghu, van den Blink, et al., 2018). Die durchschnittliche Diffusionskapazität der Kontrollgruppe war verglichen mit der Trainingsgruppe und weiteren Studienpopulationen niedriger (Nishiyama et al., 2016; Raghu, van den Blink, et al., 2018). Eine eingeschränkte Diffusionskapazität gilt als eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale interstitieller Lungenerkrankungen, bei denen ein herabgesetztes Alveolarvolumen und pathologische Veränderungen der alveolokapillären Membran die Diffusionsfläche reduzieren (Salcedo Posadas, Villa Asensi, de Mir Messa, Sardón Prado, & Larramona, 2015). Ein niedriger Wert besitzt negative prognostische Aussagekraft (Fernández Fabrellas, Peris Sánchez, Sabater Abad, & Juan Samper, 2018).

### 7.6.4 6-Minutengehtest

Die mittlere Distanz im 6-Minutengehtest war zum Messzeitpunkt eins in der Trainingsgruppe bis zu 100m, in der Kontrollgruppe bis zu 70m länger im Vergleich zu anderen ILD-

Studienpopulationen (du Bois et al., 2011; A. E. Holland et al., 2013; Raghu, van den Blink, et al., 2018). Dabei spielte der höhere Anteil an IPF-Patienten in den betrachteten Studien möglicherweise eine Rolle (A. E. Holland et al., 2013).

### 7.6.5 Medikamente

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Einnahme antifibrotischer Medikamente. 18% der Probanden in der Trainingsgruppe nahmen regelmäßig Nintedanib ein, 13% der Kontrollgruppe Pirfenidon. Für Pirfenidon konnte eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden (Raghu et al., 2015; Richeldi, Kreuter, et al., 2018; Troy & Corte, 2015). In Betracht des limitierten Studienzeitraumes und der kleinen Fallzahl spielte dieser Faktor keine wesentliche Rolle.

Harvey Cushing berichtete bereits im Jahr 1932 von einem Zusammenhang zwischen Steroidhormonen und Muskelatrophie. Die tägliche Einnahme einer hohen Steroiddosis resultierte einerseits in gesteigerter Muskelproteolyse, andererseits in einer Hemmung der muskulären Proteinsynthese. Studienabhängig wurden von gesteigerter Muskelschwäche nach längerfristiger Einnahme von mehr als 30 bis 40 mg Prednisolon täglich berichtet. Die Langzeittherapie mit einer durchschnittlichen Prednisolondosis von 20,4mg pro Tag bei Patienten mit ILD wirkte sich auf eine signifikant niedrigere Muskelkraft, nicht aber auf die 6-Minutengehstrecke aus. Dabei korrelierte die Ausprägung des Effekts mit einer höheren Dosis des eingenommenen Steroids (Hanada et al., 2016). In der vorliegenden Studie nahmen 64% der WBVT-Patienten gegenüber 40% der CTG-Patienten regelmäßig ein steroidähnliches Medikament ein. Hinweis auf eine Beeinflussung des Studienergebnisses durch Unterschiede in der Medikamenteneinnahme bestand nicht.

## 7.7 Limitationen der Studie

### 7.7.1 Gruppenunterschiede

Im Hinblick auf die Verteilung der ILD-Entitäten und Komorbiditäten lag eine inhomogene Gruppenstruktur vor. Die Untersuchung einzelner Subgruppen war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll. Möglicherweise profitierten bestimmte ILD-Entitäten besonders von der



angewandten Trainingstherapie, während andere keinen oder nur einen geringen Vorteil hatten. Inwieweit sich die Unterschiede auf das Ergebnis auswirkten, ist abschließend unklar.

### 7.7.2 Stichprobengröße

Eine wichtige Limitation dieser Trainingsstudie stellte die geringe Stichprobengröße von 26 Probanden dar. Die ursprünglich angesetzte Fallzahl von 22 Patienten pro Gruppe wurde deutlich unterschritten.

Der mit dem Training verbundene zeitliche Aufwand - die hohe Trainingsfrequenz, Fahrtzeiten von mehr als 30 Minuten pro Strecke, mangelnde Verkehrsanbindung, Inflexibilität infolge beruflicher Einbindung - wurde mehrfach als Grund für die Absage genannt.

Die Vibrationsbelastung des Galileo-Gerätes stellte zudem einen limitierenden Faktor für Patienten mit Implantaten in trainierten Körperregionen dar, die von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (Bagheri et al., 2012).

Von ähnlich geringen Fallzahlen berichteten auch Vainshelboim, Jackson und Nishiyama et. al, die die Auswirkungen zehner- bis zwölfwöchiger Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit IPF untersuchten (Jackson et al., 2014; Nishiyama et al., 2008; Vainshelboim et al., 2014). In der Studie von Jackson et. al erfüllten nur 25 von insgesamt 72 ausgewählten Patienten die Einschlusskriterien zur Teilnahme am pulmonalen Rehabilitationstraining (Jackson et al., 2014). Diese Tatsache verdeutlicht die Dringlichkeit einer spezifischen Trainingsmethode für alle Patienten mit ILD.

### 7.7.3 Nachhaltigkeit der Trainingsmethode

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss des Ganzkörpervibrationstrainings über einen limitierten Zeitraum von drei Monaten. Die Nachhaltigkeit der signifikanten Ergebnisse über den genannten Zeitraum hinaus wurde nicht näher untersucht, ebenso wenig wie der Einfluss auf das weitere Überleben sowie die Auftretenshäufigkeit von pulmonalen Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten. Kaymaz et. al berichtete in diesem Zusammenhang von einem positiven Effekt auf die Dauer der Klinikaufenthalte bei Patienten mit ILD (Kaymaz et al., 2013). Patienten mit COPD profitierten von einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit akuter Exazerbationen nach Rehabilitation (Greulich et al., 2014). Perez-Bogerd et. al untersuchten die Langzeiteffekte eines sechsmonatigen Rehabilitationsprogrammes bei Patienten mit ILD in ihrer randomisiert-kontrollierten Studie. Die Follow-Up-Untersuchung ein Jahr später ergab einen nachhaltigen Effekt auf die Zunahme körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

(Perez-Bogerd et al., 2018). Eine andere Studie berichtete von einem ähnlichen Ergebnis bei Patienten mit COPD – die Effekte pulmonaler Rehabilitationsmaßnahmen waren für mindestens ein Jahr nachweisbar (Ryrsø et al., 2018).

Auch wenn die Langzeiteffekte der dreimonatigen Ganzkörpervibrationstherapie nicht weiter verfolgt wurden, deuten die Ergebnisse anderer Studien auf eine mögliche Verbesserung im Krankheitsverlauf hin.

#### 7.7.4 Validität der Messmethoden

Die Basismessungen basierten auf einer Reihe unterschiedlicher Messmethoden. Im Sinne der Beobachtungsgleichheit zwischen den drei Zentren Marburg, Heidelberg und Wangen wurden standardisierte Studienprotokolle eingesetzt und enge Absprachen getroffen. Auf diese Weise sollte eine Minimierung interzentrischer Messvariabilität erreicht werden. Dem gegenüber stand eine Reihe nicht beeinflussbarer Größen. Die Verwendung unterschiedlicher Messgeräte und Materialien, Varianz in der genauen Reihenfolge der Basisuntersuchungen sowie die Abhängigkeit der Messqualität vom jeweiligen Untersucher übten sich möglicherweise nachteilig auf die Messgenauigkeit aus.

## 7.8 Stärken der Studie

### 7.8.1 Trainingsdauer

Das Ganzkörpervibrationstraining umfasste eine Zeitspanne von zwölf Wochen. Die optimale Länge pulmonaler Rehabilitationsmaßnahmen wird in der Literatur mit mindestens sechs Wochen angegeben. Da zunehmende Effektstärke mit einem Training über diesen Zeitraum hinaus korrelierte, sollten die Trainingseinheiten im Idealfall lebenslang aufrecht erhalten werden (Tomioka et al., 2016). Der gewählte Trainingszeitraum entsprach der doppelten Länge des Empfohlenen. In der vorliegenden Studie ist demnach von einer deutlichen Ausprägung interventionsbedingter Veränderungen auszugehen.

## 7.8.2 Studiendesign

Rekrutierung der Patienten, Randomisierung, Ein- und Abschlussmessungen sowie das Ganzkörpervibrationstraining wurden standardisiert und einfach verblindet durchgeführt. Die Verblindung der Teilnehmer ermöglichte die Durchführung des Sham-Trainings.

Die zufällige Verteilung der Teilnehmer auf beide Gruppen gewährleistete eine homogene Gruppenstruktur (Berger, 2016; Spieth et al., 2016).

Infolge des trizentrischen Vorgehens in Marburg, Heidelberg und Wangen war die Ausweitung auf einen größeren geographischen Raum möglich. Dies spielte im Zusammenhang mit der geringen Prävalenz der ILD von rund 80 pro 100 000 Einwohner eine wichtige Rolle (Behr, 2013). Multi-Center-Studien besitzen gegenüber Singlecenter-Studien zudem größere wissenschaftliche Validität (Berger, 2016).

## 7.8.3 Verträglichkeit der Trainingsmethode

Die Ganzkörpervibration als neuartiges Therapiekonzept in der pulmonalen Rehabilitation von Patienten mit ILD wurde von den Probanden sehr gut toleriert. Das Training bei einer maximalen im Trainingsplan vorgesehenen Frequenz zwischen 25 und 28 Hz konnte altersunabhängig umgesetzt werden. Ausgezeichnete Toleranz der Trainingsmethode bei Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter wurde in der Literatur mehrfach beschrieben. Das Ganzkörpertraining eignete sich insbesondere für Patienten, die die üblichen Rehabilitations-Übungen aufgrund körperlicher Limitationen nicht ausführen konnten (Bagheri et al., 2012; Kawanabe et al., 2007; Rogan et al., 2015; Yang, King, Dillon, & Su, 2015). Gründe für die besondere Verträglichkeit der neuartigen Trainingsmethode bestanden insbesondere in der Minimierung bewusst wahrgenommener Anstrengung und der Abwesenheit von Atemnot. Die unmittelbaren, einschränkenden Auswirkungen auf das kardiovaskuläre und muskuläre und respiratorische System waren bei den Trainierenden weniger ausgeprägt als bei konventionellen Fitness-Übungen (Álvarez-Barbosa et al., 2014; Furness, Joseph, Welsh, Naughton, & Lorenzen, 2013). Erstmals konnte die Eignung der Ganzkörpervibration auch bei Patienten mit ILD gezeigt werden.

## 8 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ganzkörpervibration eignet sich als effektive und zeitsparende Trainingsmethode in der pulmonalen Rehabilitation bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen.

Das neuartige Therapiekonzept trägt zu einer altersunabhängigen Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit bei. Gleichzeitig wird die bewusst wahrgenommene Anstrengung minimiert. Patienten mit ILD leiden häufig unter anhaltender Atemnot und sind physisch weniger belastbar. Daraus resultiert ein reduziertes Maß an gesundheitsbezogener Lebensqualität. Sie profitieren in besonderem Maße von der Ganzkörpervibrationstherapie, da ein Training mit konventionellen Rehabilitationsübungen aufgrund krankheitsbedingter Limitationen eingeschränkt ist.

Die Verbesserung im 6-Minutengehtest nach dreimonatiger Intervention deutet auf einen Muskelleistungsvorteil hin. Effizienzsteigerung beteiligter Nervenbahnen und veränderte Konzentrationen serumspezifischer Biomarker stellen einen möglichen Erklärungsansatz des Trainingstherapieerfolges dar. Ganzkörpervibration im hochfrequenten Bereich hat eine dauerhafte Muskelkontraktion zur Folge. Dies entspricht einem Training im anaeroben Bereich, das den Erhalt und Aufbau von Muskelmasse optimal fördert.

Aktuellen Studien zufolge besitzt die Vibrationstherapie einen hemmenden Effekt auf die zwei wichtigen Muskelatrophie-Gene, Atrogenin-1 und Myostatin. Bestimmte Trainingsmodalitäten wie Krafttraining scheinen zudem eine Signalkaskade zu aktivieren, die Myostatin supprimiert und Muskelwachstum begünstigt. Ein kausaler Zusammenhang kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden, dürfte aber Gegenstand zukünftiger Erforschung molekularbiologischer Zusammenhänge sein.

Der Einfluss des Ganzkörpervibrationstraining auf eine Stabilisierung der IL-6-Werte ist denkbar, das Ergebnis aufgrund des sehr gering ausgeprägten Unterschieds jedoch kaum zu interpretieren. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Dyspnoe-Empfinden wurden nicht festgestellt.

Die Ganzkörpervibrationsstudie bietet Potenzial für Folgestudien.

Anhand der Untersuchung einer größeren Stichprobengröße können Subgruppenanalysen von einzelnen ILD-Entitäten, der Medikamenteneinnahme und Komorbiditäten durchgeführt werden.

Die Anwendung der Ganzkörpervibrationstherapie bei einem Patientenkollektiv mit höherem Lebensalter und schlechterer Lungenfunktion wäre möglicher Untersuchungsgegenstand weiterer Studien und könnte Hinweise darauf liefern, ob dieses Kollektiv in besonderem Maße von der Therapie profitiert.

Inwieweit die Verlängerung der Trainingsdauer auf mindestens ein Jahr die untersuchten Parameter beeinflusst, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht näher erforscht.

Die Nachhaltigkeit und der Einfluss auf die Krankheitsprognose der Trainingstherapie könnten anhand von Follow-up Untersuchungen nach Beenden der Therapiemaßnahmen und der Auftretenswahrscheinlichkeit pulmonaler Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte untersucht werden.

Aus der vorliegenden Studie ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Myostatin und dem Studienergebnis abzuleiten, sodass die Erforschung molekularbiologischer Mechanismen zwischen Biomarkern und Ganzkörpervibration zu wichtigen Erkenntnissen verhelfen könnte.

In Zusammenschau der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse, stellt die Ganzkörpervibration eine optimale Trainingstherapie für Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen dar.

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed, M. S., Neyaz, A., & Aslami, A. N. (2016). Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India*, *33*(2), 148-153. doi:10.4103/0970-2113.177438
- Al Sayah, F., Agborsangaya, C., Lahtinen, M., Cooke, T., & Johnson, J. A. (2014). Mental health and the relationship between health promotion counseling and health outcomes in chronic conditions: cross-sectional population-based study. *Can Fam Physician*, *60*(2), e113-120.
- Álvarez-Barbosa, F., del Pozo-Cruz, J., del Pozo-Cruz, B., Alfonso-Rosa, R. M., Rogers, M. E., & Zhang, Y. (2014). Effects of supervised whole body vibration exercise on fall risk factors, functional dependence and health-related quality of life in nursing home residents aged 80+. *Maturitas*, *79*(4), 456-463. doi:10.1016/j.maturitas.2014.09.010
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). (2000). *Am J Respir Crit Care Med*, *161*(2 Pt 1), 646-664. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
- Antoniou, K. M., Wuyts, W., Wijisenbeek, M., & Wells, A. U. (2016). Medical Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*, *37*(3), 368-377. doi:10.1055/s-0036-1582010
- Anwer, S., Alghadir, A., Zafar, H., & Al-Eisa, E. (2015). Effect of whole body vibration training on quadriceps muscle strength in individuals with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. doi:10.1016/j.physio.2015.10.004
- Apor, P., Tihanyi, J., & Borka, P. (2005). [Improving of muscle mass and force in rehabilitation of heart-lung patients. Aerobic interval training, resistance-exercises, excentric exercises, vibration]. *Orv Hetil*, *146*(38), 1971-1975.
- Bagheri, J., van den Berg-Emons, R. J., Pel, J. J., Horemans, H. L., & Stam, H. J. (2012). Acute effects of whole-body vibration on jump force and jump rate of force development: a comparative study of different devices. *J Strength Cond Res*, *26*(3), 691-696. doi:10.1519/JSC.0b013e31822a5d27
- Baldi, B. G., & Salge, J. M. (2016). Respiratory muscles in interstitial lung disease: poorly explored and poorly understood. *J Bras Pneumol*, *42*(2), 82-83. doi:10.1590/S1806-37562016000200002
- Behr, J. (2013). Interstitielle Lungenerkrankungen - Differentialdiagnose und Therapie *10*(1), 14. Retrieved from Springer Link website: doi:10.1007/s10405-012-0613-z
- Behr, J., & Costabel, U. (2010). [Interstitial lung diseases - historical development, current status, future prospects]. *Pneumologie*, *64*(9), 573-576. doi:10.1055/s-0030-1255627
- Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, I., Bonnet, R., Buhl, R., . . . Costabel, U. (2013). [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie*, *67*(2), 81-111. doi:10.1055/s-0032-1326009
- Behrends, J., Bischofberger, J., & Deutzmann, R. (2012). *Duale Reihe: Physiologie* (2 ed. Vol. 1). Stuttgart: Thieme.
- Bell, E. C., Cox, N. S., Goh, N., Glaspole, I., Westall, G. P., Watson, A., & Holland, A. E. (2017). Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*, *26*(143). doi:10.1183/16000617.0080-2016
- Belviranlı, M., & Okudan, N. (2018). Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Med*, *20*(3), 386-400. doi:10.1007/s12017-018-8500-3

- Bendstrup, E., Hyldgaard, C., Altraja, A., Sjøheim, T., Myllärniemi, M., Gudmundsson, G., . . . Hilberg, O. (2015). Organisation of diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases in the Nordic countries. *Eur Clin Respir J*, 2. doi:10.3402/ecrj.v2.28348
- Berger, V. W. (2016). Risk of selection bias in randomized trials: further insight. *Trials*, 17(1), 485. doi:10.1186/s13063-016-1597-5
- Biesemann, N., Mendler, L., Kostin, S., Wietelmann, A., Borchardt, T., & Braun, T. (2015). Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38. *Cell Tissue Res*, 361(3), 779-787. doi:10.1007/s00441-015-2139-2
- Boeselt, T., Nell, C., Lütteken, L., Kehr, K., Koepke, J., Apelt, S., . . . Koczulla, A. R. (2017). Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study. *Respiration*, 93(5), 301-310. doi:10.1159/000464139
- Bokaeian, H. R., Bakhtiary, A. H., Mirmohammadkhani, M., & Moghimi, J. (2016). The effect of adding whole body vibration training to strengthening training in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*, 20(2), 334-340. doi:10.1016/j.jbmt.2015.08.005
- Bosco, C., Iacovelli, M., Tsarpela, O., Cardinale, M., Bonifazi, M., Tihanyi, J., . . . Viru, A. (2000). Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol*, 81(6), 449-454. doi:10.1007/s004210050067
- Bradley, B., Branley, H. M., Egan, J. J., Greaves, M. S., Hansell, D. M., Harrison, N. K., . . . Society, I. T. (2008). Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 63 Suppl 5, v1-58. doi:10.1136/thx.2008.101691
- Braz Júnior, D. S., Dornelas de Andrade, A., Teixeira, A. S., Cavalcanti, C. A., Morais, A. B., & Marinho, P. E. (2015). Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, 125-132. doi:10.2147/COPD.S73751
- Broussard, S. R., McCusker, R. H., Novakofski, J. E., Strle, K., Shen, W. H., Johnson, R. W., . . . Kelley, K. W. (2003). Cytokine-hormone interactions: tumor necrosis factor alpha impairs biologic activity and downstream activation signals of the insulin-like growth factor I receptor in myoblasts. *Endocrinology*, 144(7), 2988-2996. doi:10.1210/en.2003-0087
- Buzan, M. T., & Pop, C. M. (2015). State of the art in the diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clujul Med*, 88(2), 116-123. doi:10.15386/cjmed-457
- Caminati, A., Madotto, F., Cesana, G., Conti, S., & Harari, S. (2015). Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev*, 24(137), 436-444. doi:10.1183/16000617.0040-2015
- Canavan, J., Garrod, R., Marshall, J., Jackson, D., Ansley, P., & Jewell, A. (2007). Measurement of the acute inflammatory response to walking exercise in COPD: effects of pulmonary rehabilitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2(3), 347-353.
- Carvalho-Lima, R. P., Sá-Caputo, D. C., Moreira-Marconi, E., Dionello, C., Paineiras-Domingos, L. L., Sousa-Gonçalves, C. R., . . . Bernardo-Filho, M. (2017). QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IS IMPROVED AFTER WHOLE BODY VIBRATION EXERCISES. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 14(4 Suppl), 59-65. doi:10.21010/ajtcam.v14i4S.8
- Casaburi, R. (2008). A brief history of pulmonary rehabilitation. *Respir Care*, 53(9), 1185-1189.
- Casanova, C., Cote, C., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., de Torres, J. P., Aguirre-Jaime, A., . . . Celli, B. R. (2008). Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*, 134(4), 746-752. doi:10.1378/chest.08-0520

- Castillo Villegas, D., & Barril Farré, S. (2014). Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*, *50*(6), 260-261. doi:10.1016/j.arbres.2013.08.004
- Ceccarelli, G., Benedetti, L., Galli, D., Prè, D., Silvani, G., Crosetto, N., . . . Cusella De Angelis, M. G. (2014). Low-amplitude high frequency vibration down-regulates myostatin and atrogen-1 expression, two components of the atrophy pathway in muscle cells. *J Tissue Eng Regen Med*, *8*(5), 396-406. doi:10.1002/term.1533
- Choi, W., Han, D., Kim, J., & Lee, S. (2017). Whole-Body Vibration Combined with Treadmill Training Improves Walking Performance in Post-Stroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*, *23*, 4918-4925.
- Choi, W. I., Dauti, S., Kim, H. J., Park, S. H., Park, J. S., & Lee, C. W. (2018). Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*, *18*(1), 96. doi:10.1186/s12890-018-0660-2
- Coelho, A. C., Knorst, M. M., Gazzana, M. B., & Barreto, S. S. (2010). Predictors of physical and mental health-related quality of life in patients with interstitial lung disease: a multifactorial analysis. *J Bras Pneumol*, *36*(5), 562-570.
- Collado-Mateo, D., Adsuar, J. C., Olivares, P. R., Del Pozo-Cruz, B., Parraca, J. A., Del Pozo-Cruz, J., & Gusi, N. (2015). Effects of Whole-Body Vibration Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2015*, 719082. doi:10.1155/2015/719082
- Costabel, U., & Bonella, F. (2011). [Treatment of pulmonary fibrosis. New substances and new interventions]. *Internist (Berl)*, *52*(12), 1422-1428. doi:10.1007/s00108-011-2926-0
- Costabel, U., & Guzman, J. (2003). [Pulmonary fibrosis. Classification, diagnosis, therapy]. *Internist (Berl)*, *44 Suppl 1*, S35-43.
- Cottin, V. (2013). Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*, *22*(127), 26-32. doi:10.1183/09059180.00006812
- De Meneck, F., Victorino de Souza, L., Oliveira, V., & do Franco, M. C. (2018). High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *28*(7), 756-764. doi:10.1016/j.numecd.2018.04.009
- de Vries, M., Emons, W. H., Plantinga, A., Pietersma, S., van den Hout, W. B., Stiggelbout, A. M., & Elske van den Akker-van Marle, M. (2016). Comprehensively Measuring Health-Related Subjective Well-Being: Dimensionality Analysis for Improved Outcome Assessment in Health Economics. *Value Health*, *19*(2), 167-175. doi:10.1016/j.jval.2015.11.010
- Deconinck, B., Verschakelen, J., Coolen, J., Verbeken, E., Verleden, G., & Wuyts, W. (2013). Diagnostic workup for diffuse parenchymal lung disease: schematic flowchart, literature review, and pitfalls. *Lung*, *191*(1), 19-25. doi:10.1007/s00408-012-9433-5
- del Pozo-Cruz, B., Alfonso-Rosa, R. M., del Pozo-Cruz, J., Sañudo, B., & Rogers, M. E. (2014). Effects of a 12-wk whole-body vibration based intervention to improve type 2 diabetes. *Maturitas*, *77*(1), 52-58. doi:10.1016/j.maturitas.2013.09.005
- Demedts, M., Wells, A. U., Antó, J. M., Costabel, U., Hubbard, R., Cullinan, P., . . . Taylor, A. N. (2001). Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl*, *32*, 2s-16s.
- Dempsey, O. J. (2006). Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis--past, present and future. *Respir Med*, *100*(11), 1871-1885. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.017
- du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., . . . King, T. E. (2011). Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, *183*(9), 1231-1237. doi:10.1164/rccm.201007-1179OC
- Eaton, T., Young, P., Milne, D., & Wells, A. U. (2005). Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, *171*(10), 1150-1157. doi:10.1164/rccm.200405-578OC



- Ebrahimi, A., Eftekhari, E., & Etemadifar, M. (2015). Effects of whole body vibration on hormonal & functional indices in patients with multiple sclerosis. *Indian J Med Res*, *142*(4), 450-458. doi:10.4103/0971-5916.169210
- Esgalhado, M. G. B. M., Stockler-Pinto, M. B., Cardozo, L. F. M. F., Barboza, J. E., & Mafra, D. (2018). Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study. *J Bras Nefrol*, *40*(1), 53-58. doi:10.1590/1678-4685-JBN-3802
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, *39*(2), 175-191.
- Faverio, P., De Giacomo, F., Bonaiti, G., Stainer, A., Sardella, L., Pellegrino, G., . . . Pesci, A. (2019). Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci*, *16*(7), 967-980. doi:10.7150/ijms.32752
- Foglio, K., Bianchi, L., Bruletti, G., Porta, R., Vitacca, M., Balbi, B., & Ambrosino, N. (2007). Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med*, *101*(9), 1961-1970. doi:10.1016/j.rmed.2007.04.007
- Furness, T., Joseph, C., Welsh, L., Naughton, G., & Lorenzen, C. (2013). Whole-body vibration as a mode of dyspnoea free physical activity: a community-based proof-of-concept trial. *BMC Res Notes*, *6*, 452. doi:10.1186/1756-0500-6-452
- Fuzari, H. K., Dornelas de Andrade, A., A Rodrigues, M., I Medeiros, A., F Pessoa, M., Lima, A. M., . . . Marinho, P. E. (2018). Whole body vibration improves maximum voluntary isometric contraction of knee extensors in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract*, 1-10. doi:10.1080/09593985.2018.1443537
- Gloeckl, R., Heinzelmann, I., Baeuerle, S., Damm, E., Schwedhelm, A. L., Diril, M., . . . Kenn, K. (2012). Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a randomized controlled trial. *Respir Med*, *106*(1), 75-83. doi:10.1016/j.rmed.2011.10.021
- Gloeckl, R., Heinzelmann, I., Seeberg, S., Damisch, T., Hitzl, W., & Kenn, K. (2015). Effects of complementary whole-body vibration training in patients after lung transplantation: A randomized, controlled trial. *J Heart Lung Transplant*, *34*(11), 1455-1461. doi:10.1016/j.healun.2015.07.002
- Greulich, T., Müller, S., Fichtel, J., Nell, C., Holland, A., Bach, J. P., . . . Koczulla, A. R. (2011). [Special training therapy to reduce inflammation in Anti-Jo-1 syndrome]. *Pneumologie*, *65*(10), 624-627. doi:10.1055/s-0030-1256669
- Greulich, T., Nell, C., Koepke, J., Fichtel, J., Franke, M., Schmeck, B., . . . Koczulla, A. R. (2014). Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med*, *14*, 60. doi:10.1186/1471-2466-14-60
- Günther, A., Korfei, M., Mahavadi, P., von der Beck, D., Ruppert, C., & Markart, P. (2012). Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*, *21*(124), 152-160. doi:10.1183/09059180.00001012
- Gutierrez, J., Menshaw, K., Goldman, J., Dwork, A. J., Elkind, M. S., Marshall, R. S., & Morgello, S. (2016). Metalloproteinases and brain arterial remodeling with and without HIV. *J Infect Dis*. doi:10.1093/infdis/jiw385
- Haddad, F., Zaldivar, F., Cooper, D. M., & Adams, G. R. (2005). IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985), *98*(3), 911-917. doi:10.1152/jappphysiol.01026.2004
- Hayashi, M., Yanaba, K., Umezawa, Y., Asahina, A., & Nakagawa, H. (2017). Impact of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents on serum levels of KL-6 and surfactant protein-D in patients with psoriasis. *J Dermatol*. doi:10.1111/1346-8138.13837

- Hilgers, C., Mündermann, A., Riehle, H., & Dettmers, C. (2013). Effects of whole-body vibration training on physical function in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 32(3), 655-663. doi:10.3233/NRE-130888
- Holland, A., & Hill, C. (2008). Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub2
- Holland, A. E., Dowman, L., Fiore, J., Brazzale, D., Hill, C. J., & McDonald, C. F. (2014). Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease: not always a submaximal test. *BMC Pulm Med*, 14, 136. doi:10.1186/1471-2466-14-136
- Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C. F. (2008). Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63(6), 549-554. doi:10.1136/thx.2007.088070
- Holland, A. E., Hill, C. J., Glaspole, I., Goh, N., Dowman, L., & McDonald, C. F. (2013). Impaired chronotropic response to 6-min walk test and reduced survival in interstitial lung disease. *Respir Med*, 107(7), 1066-1072. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.002
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., . . . Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 44(6), 1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314
- Huh, J. Y., Mougios, V., Skraparlis, A., Kabasakalis, A., & Mantzoros, C. S. (2014). Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*, 63(7), 918-921. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.001
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002
- Huppmann, P., Sczepanski, B., Boensch, M., Winterkamp, S., Schönheit-Kenn, U., Neurohr, C., . . . Kenn, K. (2013). Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 42(2), 444-453. doi:10.1183/09031936.00081512
- Ishii, H., Kushima, H., Kinoshita, Y., Fujita, M., & Watanabe, K. (2018). The serum KL-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression. *Clin Respir J*. doi:10.1111/crj.12946
- Jackson, R. M., Gómez-Marín, O. W., Ramos, C. F., Sol, C. M., Cohen, M. I., Gaunaurd, I. A., . . . Cardenas, D. D. (2014). Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung*, 192(3), 367-376. doi:10.1007/s00408-014-9566-9
- Jastrzebski, D., Gumola, A., Gawlik, R., & Kozielski, J. (2006). Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 4, 139-148.
- Jastrzebski, D., Kozielski, J., Banaś, A., Cebula, T., Gumola, A., Ziora, D., & Krzywiecki, A. (2005). Quality of life during one-year observation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *J Physiol Pharmacol*, 56 Suppl 4, 99-105.
- Jin, X., Dai, H., Ding, K., Xu, X., Pang, B., & Wang, C. (2014). Rapamycin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and the expression of metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in lung tissue. *Chin Med J (Engl)*, 127(7), 1304-1309.
- Kai, Y., Tomoda, K., Yoneyama, H., Yoshikawa, M., & Kimura, H. (2015). RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase 3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema. *Respir Res*, 16, 146. doi:10.1186/s12931-015-0310-7
- Kawanabe, K., Kawashima, A., Sashimoto, I., Takeda, T., Sato, Y., & Iwamoto, J. (2007). Effect of whole-body vibration exercise and muscle strengthening, balance, and walking exercises on walking ability in the elderly. *Keio J Med*, 56(1), 28-33.

- Kaymaz, D., Ergün, P., Candemir, I., Utku, E., Demir, N., Şengül, F., . . . Demir, P. (2013). Pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases. *Tuberk Toraks*, *61*(4), 295-302.
- Kemertzis, M. A., Lythgo, N. D., Morgan, D. L., & Galea, M. P. (2008). Ankle flexors produce peak torque at longer muscle lengths after whole-body vibration. *Med Sci Sports Exerc*, *40*(11), 1977-1983. doi:10.1249/MSS.0b013e31817eeeb8
- Kenn, K., Gloeckl, R., & Behr, J. (2013). Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review. *Respiration*, *86*(2), 89-99. doi:10.1159/000354112
- Kersch-Schindl, K., Grampp, S., Henk, C., Resch, H., Preisinger, E., Fialka-Moser, V., & Imhof, H. (2001). Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol*, *21*(3), 377-382.
- King, T. E., Pardo, A., & Selman, M. (2011). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, *378*(9807), 1949-1961. doi:10.1016/S0140-6736(11)60052-4
- Koczulla, A. R., Schneeberger, T., Jarosch, I., Kenn, K., & Gloeckl, R. (2018). Long-Term Oxygen Therapy. *Dtsch Arztebl Int*, *115*(51-52), 871-877. doi:10.3238/arztebl.2018.0871
- Kong, C. L., Lee, C. C., Ip, Y. C., Chow, L. P., Leung, C. H., & Lam, Y. C. (2016). Validation of the Hong Kong Cantonese Version of World Health Organization Five Well-Being Index for People with Severe Mental Illness. *East Asian Arch Psychiatry*, *26*(1), 18-21.
- Kotel'nikov, G. P., Piatin, V. F., Bulgakova, S. V., & Shirolapov, I. V. (2010). [Whole body vibration (acceleration) training increases bone mineral density and serum levels of osteocalcin in elderly women]. *Adv Gerontol*, *23*(2), 257-262.
- Kreuter, M., & Raghu, G. (2018). Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: the heart burn in patients with IPF can no longer be silent. *Eur Respir J*, *51*(6). doi:10.1183/13993003.00921-2018
- Lacasse, Y., Brosseau, L., Milne, S., Martin, S., Wong, E., Guyatt, G. H., & Goldstein, R. S. (2002). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793
- Lage, V. K. S., Lacerda, A. C. R., Neves, C. D. C., Chaves, M. G. A., Soares, A. A., Lima, L. P., . . . Mendonça, V. A. (2018). Acute Effects of Whole-Body Vibration on Inflammatory Markers in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *Rehabil Res Pract*, *2018*, 5480214. doi:10.1155/2018/5480214
- Lee, S. J. (2010). Extracellular Regulation of Myostatin: A Molecular Rheostat for Muscle Mass. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, *10*, 183-194.
- Lehtonen, O. P., & Viljanen, M. K. (1980). Antigen attachment in ELISA. *J Immunol Methods*, *34*(1), 61-70.
- Lessard, S. J., MacDonald, T. L., Pathak, P., Han, M. S., Coffey, V. G., Edge, J., . . . Goodyear, L. J. (2018). JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition. *Nat Commun*, *9*(1), 3030. doi:10.1038/s41467-018-05439-3
- Ley, B., Collard, H. R., & King, T. E. (2011). Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, *183*(4), 431-440. doi:10.1164/rccm.201006-0894CI
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Gräfe, K., Kroenke, K., Quenter, A., Zipfel, S., . . . Herzog, W. (2004). Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord*, *78*(2), 131-140.
- Lubin, M., Chen, H., Elicker, B., Jones, K. D., Collard, H. R., & Lee, J. S. (2014). A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, *145*(6), 1333-1338. doi:10.1378/chest.13-1984
- Luppi, F., Cerri, S., Taddei, S., Ferrara, G., & Cottin, V. (2015). Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med*, *10*(4), 401-411. doi:10.1007/s11739-015-1204-x
- Maddalozzo, G. F., Iwaniec, U. T., Turner, R. T., Rosen, C. J., & Widrick, J. J. (2008). Whole-body vibration slows the acquisition of fat in mature female rats. *Int J Obes (Lond)*, *32*(9), 1348-1354. doi:10.1038/ijo.2008.111

- Magnussen, H., Kirsten, A. M., Köhler, D., Morr, H., Sitter, H., Worth, H., & e.V, D. G. F. P. u. B. (2008). [Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine]. *Pneumologie*, *62*(12), 748-756. doi:10.1055/s-2008-1038290
- Maher, T. M., Corte, T. J., Fischer, A., Kreuter, M., Lederer, D. J., Molina-Molina, M., . . . Cottin, V. (2018). Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial. *BMJ Open Respir Res*, *5*(1), e000289. doi:10.1136/bmjresp-2018-000289
- Maloney-Hinds, C., Petrofsky, J. S., Zimmerman, G., & Hessinger, D. A. (2009). The role of nitric oxide in skin blood flow increases due to vibration in healthy adults and adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, *11*(1), 39-43. doi:10.1089/dia.2008.0011
- Marín, P. J., Bunker, D., Rhea, M. R., & Ayllón, F. N. (2009). Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. *J Strength Cond Res*, *23*(8), 2311-2316. doi:10.1519/JSC.0b013e3181b8d637
- Martínez-Cisuelo, V., Gómez, J., García-Junceda, I., Naudí, A., Cabré, R., Mota-Martorell, N., . . . Barja, G. (2016). Rapamycin reverses age-related increases in mitochondrial ROS production at complex I, oxidative stress, accumulation of mtDNA fragments inside nuclear DNA, and lipofuscin level, and increases autophagy, in the liver of middle-aged mice. *Exp Gerontol*, *83*, 130-138. doi:10.1016/j.exger.2016.08.002
- Mendes, P., Wickerson, L., Helm, D., Janaudis-Ferreira, T., Brooks, D., Singer, L. G., & Mathur, S. (2015). Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology*, *20*(6), 953-959. doi:10.1111/resp.12571
- Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *56*(5-6), 786-794. doi:10.1007/s00103-012-1656-3
- Nagata, K., Tomii, K., Otsuka, K., Tachikawa, R., Takeshita, J., Tanaka, K., . . . Monden, K. (2012). Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology*, *17*(3), 506-512. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02131.x
- Nakamura, H., Okazawa, T., Nagase, H., Yoshida, M., Ariizumi, M., & Okada, A. (1996). Change in digital blood flow with simultaneous reduction in plasma endothelin induced by hand-arm vibration. *Int Arch Occup Environ Health*, *68*(2), 115-119.
- Neves, C. D. C., Lacerda, A. C. R., Lage, V. K. S., Soares, A. A., Chaves, M. G. A., Lima, L. P., . . . Mendonça, V. A. (2018). Whole-body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD. *J Appl Physiol (1985)*. doi:10.1152/jappphysiol.01037.2017
- Nishikawa, H., Enomoto, H., Ishii, A., Iwata, Y., Miyamoto, Y., Ishii, N., . . . Nishiguchi, S. (2017). Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, *8*(6), 915-925. doi:10.1002/jcsm.12212
- Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., . . . Taniguchi, H. (2008). Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, *13*(3), 394-399. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x
- Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Ogawa, T., Watanabe, F., & Nishimura, K. (2005). Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med*, *99*(4), 408-414. doi:10.1016/j.rmed.2004.09.005
- Norheim, F., Langleite, T. M., Hjorth, M., Holen, T., Kielland, A., Stadheim, H. K., . . . Drevon, C. A. (2014). The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*, *281*(3), 739-749. doi:10.1111/febs.12619

- Nygaard, H., Slettaløkken, G., Vegge, G., Hollan, I., Whist, J. E., Strand, T., . . . Ellefsen, S. (2015). Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PLoS One*, *10*(3), e0121367. doi:10.1371/journal.pone.0121367
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organ Tech Rep Ser*, *894*, i-xii, 1-253.
- Oguz, E. O., Kucuksahin, O., Turgay, M., Yildizgoren, M. T., Ates, A., Demir, N., . . . Duzgun, N. (2016). Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*, *35*(3), 663-666. doi:10.1007/s10067-015-3167-8
- Oliveira, L. C., Oliveira, R. G., & Pires-Oliveira, D. A. (2016). Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. doi:10.1007/s00198-016-3618-3
- Panagiotou, M., Polychronopoulos, V., & Strange, C. (2016). Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*, *13*(2), 162-172. doi:10.1177/1479972315626014
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie* (7 ed.): Georg Thieme Verlag KG.
- Park, S. Y., Son, W. M., & Kwon, O. S. (2015). Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *J Exerc Rehabil*, *11*(6), 289-295. doi:10.12965/jer.150254
- Park, Y. G., Kwon, B. S., Park, J. W., Cha, D. Y., Nam, K. Y., Sim, K. B., . . . Lee, H. J. (2013). Therapeutic effect of whole body vibration on chronic knee osteoarthritis. *Ann Rehabil Med*, *37*(4), 505-515. doi:10.5535/arm.2013.37.4.505
- Perakakis, N., Mougios, V., Fatouros, I., Siopi, A., Draganidis, D., Peradze, N., . . . Mantzoros, C. S. (2018). Physiology of activins/follistatins: associations with metabolic and anthropometric variables and response to exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. doi:10.1210/jc.2018-01056
- Perez-Bogerd, S., Wuyts, W., Barbier, V., Demeyer, H., Van Muylem, A., Janssens, W., & Troosters, T. (2018). Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. *Respir Res*, *19*(1), 182. doi:10.1186/s12931-018-0884-y
- Petersen, A. M., Mittendorfer, B., Magkos, F., Iversen, M., & Pedersen, B. K. (2008). Physical activity counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scand J Med Sci Sports*, *18*(5), 557-564. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00727.x
- Pleguezuelos, E., Pérez, M. E., Guirao, L., Samitier, B., Costea, M., Ortega, P., . . . Miravittles, M. (2013). Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, *18*(6), 1028-1034. doi:10.1111/resp.12122
- Poletti, V., Ravaglia, C., Buccioli, M., Tantalocco, P., Piciocchi, S., Dubini, A., . . . Tomassetti, S. (2013). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation. *Respiration*, *86*(1), 5-12. doi:10.1159/000353580
- Qin, H., Xu, X. P., Zou, J., Zhao, X. J., Wu, H. W., Zha, Q. F., . . . Jiang, H. D. (2018). Krebs von den Lungen-6 associated with chest high-resolution CT score in evaluation severity of patients with interstitial lung disease. *Pulmonology*. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.05.008
- Qiu, M., Chen, Y., & Ye, Q. (2017). Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. doi:10.1111/crj.12631
- Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., . . . Fibrosis, A. E. J. A. C. o. I. P. (2011). An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, *183*(6), 788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., . . . American Thoracic Society, E. R. S., Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic

- Society. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 198(5), e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
- Raghu, G., Rochweg, B., Zhang, Y., Garcia, C. A., Azuma, A., Behr, J., . . . Association, L. A. T. (2015). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(2), e3-19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
- Raghu, G., van den Blink, B., Hamblin, M. J., Brown, A. W., Golden, J. A., Ho, L. A., . . . Richeldi, L. (2018). Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(22), 2299-2307. doi:10.1001/jama.2018.6129
- Ranjita, R., Hankey, A., Nagendra, H. R., & Mohanty, S. (2016). Yoga-based pulmonary rehabilitation for the management of dyspnea in coal miners with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *J Ayurveda Integr Med*. doi:10.1016/j.jaim.2015.12.001
- Renz, H. (2009). *Praktische Labordiagnostik* (H. Renz Ed. 1 ed.). Berlin: de Gruyter.
- Richeldi, L. (2014). Treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 371(8), 783. doi:10.1056/NEJMc1407776
- Richeldi, L., Kreuter, M., Selman, M., Crestani, B., Kirsten, A. M., Wuyts, W. A., . . . Costabel, U. (2018). Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, 73(6), 581-583. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209701
- Richeldi, L., Varone, F., Bergna, M., de Andrade, J., Falk, J., Hallowell, R., . . . Tabaj, G. (2018). Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*, 27(150). doi:10.1183/16000617.0074-2018
- Robinson, C. C., Barreto, R. P., Sbruzzi, G., & Plentz, R. D. (2015). The effects of whole body vibration in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Phys Ther*. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0133
- Rogan, S., de Bruin, E. D., Radlinger, L., Joehr, C., Wyss, C., Stuck, N. J., . . . Hilfiker, R. (2015). Effects of whole-body vibration on proxies of muscle strength in old adults: a systematic review and meta-analysis on the role of physical capacity level. *Eur Rev Aging Phys Act*, 12, 12. doi:10.1186/s11556-015-0158-3
- Roth, J., Wust, M., Rawer, R., Schnabel, D., Armbrrecht, G., Beller, G., . . . Staab, D. (2008). Whole body vibration in cystic fibrosis--a pilot study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 8(2), 179-187.
- Ryrsø, C. K., Godtfredsen, N. S., Kofod, L. M., Lavesen, M., Mogensen, L., Tobberup, R., . . . Iepsen, U. W. (2018). Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*, 18(1), 154. doi:10.1186/s12890-018-0718-1
- Saggini, R., Vecchiet, J., Iezzi, S., Racciatti, D., Affaitati, G., Bellomo, R. G., & Pizzigallo, E. (2006). Submaximal aerobic exercise with mechanical vibrations improves the functional status of patients with chronic fatigue syndrome. *Eura Medicophys*, 42(2), 97-102.
- Salaffi, F., Carotti, M., Di Donato, E., Di Carlo, M., Ceccarelli, L., & Giuseppetti, G. (2016). Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centred Measures of Perceived Dyspnea and Functional Disability. *PLoS One*, 11(3), e0149240. doi:10.1371/journal.pone.0149240
- Schwarz, S., Förster, O., Peterlik, M., Schauenstein, K., & Wick, G. (2007). *Pathophysiologie* (1 ed.). Basel: Karger-Verlag.
- Scotton, C. J., Krupiczojc, M. A., Königshoff, M., Mercer, P. F., Lee, Y. C., Kaminski, N., . . . Chambers, R. C. (2009). Increased local expression of coagulation factor X contributes

- to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest*, 119(9), 2550-2563. doi:10.1172/JCI33288
- Selman, M., Thannickal, V. J., Pardo, A., Zisman, D. A., Martinez, F. J., & Lynch, J. P. (2004). Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs*, 64(4), 405-430.
- Sgalla, G., Cerri, S., Ferrari, R., Ricchieri, M. P., Poletti, S., Ori, M., . . . Richeldi, L. (2015). Mindfulness-based stress reduction in patients with interstitial lung diseases: a pilot, single-centre observational study on safety and efficacy. *BMJ Open Respir Res*, 2(1), e000065. doi:10.1136/bmjresp-2014-000065
- Siegenthaler, W., & Blum, H. (2006). *Klinische Pathophysiologie* (9 ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Spagnolo, P., Bonella, F., & Maher, T. M. (2015). New guideline on treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*, 3(9), e31-32. doi:10.1016/S2213-2600(15)00322-7
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J., & Köhling, R. (2013). *Physiologie* (6 ed. Vol. 1). München: Elsevier / Urban & Fischer.
- Spieth, P. M., Kubasch, A. S., Penzlin, A. I., Illigens, B. M., Barlinn, K., & Siepmann, T. (2016). Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 1341-1349. doi:10.2147/NDT.S101938
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., Kasran, A., Van Vliet, M., & Decramer, M. (2005). Low-grade systemic inflammation and the response to exercise training in patients with advanced COPD. *Chest*, 128(5), 3183-3190. doi:10.1378/chest.128.5.3183
- Spruit, M. A., Janssen, D. J., Franssen, F. M., & Wouters, E. F. (2009). Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis. *Respirology*, 14(6), 781-787. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01599.x
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., . . . Rehabilitation, A. E. T. F. o. P. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), e13-64. doi:10.1164/rccm.201309-1634ST
- Sverzellati, N., Lynch, D. A., Hansell, D. M., Johkoh, T., King, T. E., & Travis, W. D. (2015). American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics*, 35(7), 1849-1871. doi:10.1148/rg.2015140334
- Swigris, J. J., Fairclough, D. L., Morrison, M., Make, B., Kozora, E., Brown, K. K., & Wamboldt, F. S. (2011). Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*, 56(6), 783-789. doi:10.4187/respcare.00939
- Swigris, J. J., Han, M., Vij, R., Noth, I., Eisenstein, E. L., Anstrom, K. J., . . . Fairclough, D. (2012). The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 106(10), 1447-1455. doi:10.1016/j.rmed.2012.06.018
- Swigris, J. J., Streiner, D. L., Brown, K. K., Belkin, A., Green, K. E., Wamboldt, F. S., & Investigators, I. (2014). Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 108(1), 181-188. doi:10.1016/j.rmed.2013.12.009
- Swigris, J. J., Yorke, J., Sprunger, D. B., Swearingen, C., Pincus, T., du Bois, R. M., . . . Fischer, A. (2010). Assessing dyspnea and its impact on patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Respir Med*, 104(9), 1350-1355. doi:10.1016/j.rmed.2010.03.027
- Tomioka, H., Mamesaya, N., Yamashita, S., Kida, Y., Kaneko, M., & Sakai, H. (2016). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: effect of pulmonary rehabilitation in comparison with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*, 3(1), e000099. doi:10.1136/bmjresp-2015-000099

- Trans, T., Aaboe, J., Henriksen, M., Christensen, R., Bliddal, H., & Lund, H. (2009). Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *Knee*, *16*(4), 256-261. doi:10.1016/j.knee.2008.11.014
- Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., . . . Pneumonias, A. E. C. o. I. I. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, *188*(6), 733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
- Trawinska, M. A., Rupesinghe, R. D., & Hart, S. P. (2016). Patient considerations and drug selection in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*, *12*, 563-574. doi:10.2147/TCRM.S81144
- Trentini, A., Castellazzi, M., Cervellati, C., Manfrinato, M. C., Tamborino, C., Hanau, S., . . . Fainardi, E. (2016). Interplay between Matrix Metalloproteinase-9, Matrix Metalloproteinase-2, and Interleukins in Multiple Sclerosis Patients. *Dis Markers*, *2016*, 3672353. doi:10.1155/2016/3672353
- Troosters, T., Probst, V. S., Crul, T., Pitta, F., Gayan-Ramirez, G., Decramer, M., & Gosselink, R. (2010). Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *181*(10), 1072-1077. doi:10.1164/rccm.200908-1203OC
- Troy, L., & Corte, T. (2015). Interstitial lung disease in 2015: where are we now? *Aust Fam Physician*, *44*(8), 546-552.
- Vainshelboim, B., Oliveira, J., Yehoshua, L., Weiss, I., Fox, B. D., Fruchter, O., & Kramer, M. R. (2014). Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*, *88*(5), 378-388. doi:10.1159/000367899
- Vaupel, P., Schaible, H.-G., & Mutschler, E. (2007). *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen* (6 ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Verdam, M. G., Oort, F. J., & Sprangers, M. A. (2016). Using structural equation modeling to detect response shifts and true change in discrete variables: an application to the items of the SF-36. *Qual Life Res*, *25*(6), 1361-1383. doi:10.1007/s11136-015-1195-0
- Vieira Ramos, G., Choqueta de Toledo-Arruda, A., Maria Pinheiro-Dardis, C., Liyoko Suehiro, C., Luiz de Russo, T., Vieira, R. P., . . . Durigan, J. L. Q. (2018). Exercise Prevents Diaphragm Wasting Induced by Cigarette Smoke through Modulation of Antioxidant Genes and Metalloproteinases. *Biomed Res Int*, *2018*, 5909053. doi:10.1155/2018/5909053
- Vogel-Claussen, J., & Prasse, A. (2014). [Current classification of interstitial pulmonary diseases]. *Radiologe*, *54*(12), 1147-1152. doi:10.1007/s00117-014-2732-5
- Vogelmeier, C., Buhl, R., Criée, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., . . . Beatmungsmedizin, D. G. f. P. u. (2007). [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*, *61*(5), e1-40. doi:10.1055/s-2007-959200
- Vogiatzis, I., Stratakos, G., Simoes, D. C., Terzis, G., Georgiadou, O., Roussos, C., & Zakyntinos, S. (2007). Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax*, *62*(11), 950-956. doi:10.1136/thx.2006.069310
- Votto, J., Bowen, J., Scalise, P., Wollschlager, C., & ZuWallack, R. (1996). Short-stay comprehensive inpatient pulmonary rehabilitation for advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*, *77*(11), 1115-1118.
- Wang, P., Yang, L., Liu, C., Wei, X., Yang, X., Zhou, Y., . . . He, C. (2015). Effects of Whole Body Vibration Exercise associated with Quadriceps Resistance Exercise on functioning and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. doi:10.1177/0269215515607970
- Wang, P., Yang, X., Yang, Y., Yang, L., Zhou, Y., Liu, C., . . . He, C. (2015). Effects of whole body vibration on pain, stiffness and physical functions in patients with knee osteoarthritis:



- a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 29(10), 939-951.  
doi:10.1177/0269215514564895
- Wong, A., Sanchez-Gonzalez, M. A., Gil, R., Vicil, F., Park, S. Y., & Figueroa, A. (2012). Passive vibration on the legs reduces peripheral and systemic arterial stiffness. *Hypertens Res*, 35(1), 126-127. doi:10.1038/hr.2011.164
- Yamada, E., Kusaka, T., Miyamoto, K., Tanaka, S., Morita, S., Tsuji, S., . . . Itoh, S. (2005). Vastus lateralis oxygenation and blood volume measured by near-infrared spectroscopy during whole body vibration. *Clin Physiol Funct Imaging*, 25(4), 203-208.  
doi:10.1111/j.1475-097X.2005.00614.x
- Yang, F., King, G. A., Dillon, L., & Su, X. (2015). Controlled whole-body vibration training reduces risk of falls among community-dwelling older adults. *J Biomech*, 48(12), 3206-3212. doi:10.1016/j.jbiomech.2015.06.029
- Ye, Q., Huang, K., Ding, Y., Lou, B., Hou, Z., Dai, H., & Wang, C. (2014). Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)*, 127(3), 469-474.
- Yin, H., Berdel, H. O., Moore, D., Davis, F., Liu, J., Mozaffari, M., . . . Baban, B. (2015). Whole body vibration therapy: a novel potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Springerplus*, 4, 578. doi:10.1186/s40064-015-1373-0
- Yu, C. H., Kang, S. R., & Kwon, T. K. (2014). Fundamental study of lower limb muscle activity using an angled whole body vibration exercise instrument. *Biomed Mater Eng*, 24(6), 2437-2445. doi:10.3233/BME-141057

## 10 VERÖFFENTLICHUNG IN ARBEIT

**RESPIRATION** - International Journal of Thoracic Medicine

Editor(s): Herth, F.J.F. (Heidelberg)

**Manuscript ID: RES-2020-3-35**

Effects of Vibration Training in Interstitial lung diseases: a randomized controlled Trial.

Type: Research Article

Authors: Andreas Rembert Koczulla (Co-author), Tobias Boeselt (Co-author), Janina Koelpin (Co-author), Fabian Kaufhold (Co-author), Martina Veith (Co-author), Inga Jarosch (Corresponding Author), Christoph Nell (Co-author), Marc Spielmanns (Co-author), Christian Kähler (Co-author), Peter Alter (Co-author), Timm Greulich (Co-author), Claus F. Vogelmeier (Co-author), Rainer Glöckl (Co-author), Tessa Schneeberger (Co-author), Klaus Kenn (Co-author), Felix J.F. Herth (Co-author), Nicolas Carlos Kahn (Co-author), Michael Kreuter (Co-author)

**Submitted: 2020-03-21**

Authors affiliation:

<sup>1</sup>Philipps-University of Marburg/ Institute for Internal Medicine, Department of Pulmonology, Karl- von Frisch Str. 4, 35043 Marburg, Germany

<sup>2</sup>Center for interstitial and rare lung diseases, Pneumology, Thoraxklinik University of Heidelberg, Röntgenstr. 1, 69126 Heidelberg, Germany and German Center for Lung Research , Heidelberg, Germany

<sup>3</sup>Pneumology SKB, Private Clinic Kettenbruecke, Sennstr. 1, 6020 Innsbruck, Austria

<sup>4</sup>Pulmonology, Zuercher Reha Zentrum Wald, Faltigbergstrasse 7, 8636 Wald, Swiss

<sup>5</sup>Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Health, University of Witten-Herdecke, Alfred Herrhausen Str. 50, 58455 Witten, Germany

<sup>6</sup>Institute for Pulmonary Rehabilitation Research, Schoen Klinik Berchtesgadener Land, Teaching Hospital of Philipps-University of Marburg, Malterhoeh 1, 83471 Schoenau am Koenigssee, Germany

**Running title:** Vibration training in ILD

Corresponding author:

Inga Jarosch, PhD

Institute for Pulmonary Rehabilitation Research

Schoen Klinik Berchtesgadener Land

Malterhoeh 1

83471 Schoenau am Koenigssee

Email: [ijarosch@schoen-klinik.de](mailto:ijarosch@schoen-klinik.de)

Phone: +49 8652 931540

**Key words:** whole body vibration training, interstitial lung disease

### Abstract

**Background:** Numerous studies reported positive effects of exercise training in patients with interstitial lung disease (ILD) on physical capacity, and quality of life. However, evidence is rare on effects of specific forms of training and further pathophysiological mechanisms in these patients. **Objectives:** In this multi-centre study we aimed to explore clinical effects of whole body vibration (WBVT) training in patients with ILD on various outcome measures including proinflammatory cytokines and Myostatin. **Method:** We randomly assigned 26 patients with different forms of multidisciplinary confirmed fibrotic ILDs either to the WBVT group (n=11; 55% male, 61±14y, FVC 83.2±29.3 %pred., 6MWD: 478±79 m) performing three months of a standardized training (three times per week) or to a control group (CTG) (n=15; 60% male, 63±9y, FVC 74.6±20.5%pred., 6MWD: 455±85m) performing sham-WBV-training. Training in the WBVT and CTG was performed on a Galileo™ vibration plate (6-20Hz vs. 5 Hz). Functional assessments before and after intervention period included pulmonary function, 6-minute walk test, chair-rise-test, ultrasonographic measurement of Quadriceps Muscle Thickness (cross-sectional area), Quality of Life Questionnaires and Serum Samples. **Results:** We observed a significant increase in 6MWD ( $\Delta_{\text{Training}}=30\text{m}$  [12-67m],  $p=0.024$ ) and a decrease of Myostatin ( $\Delta_{\text{Training}}=-465\text{pg/ml}$  [-713;-166pg/ml],  $p=0.008$ ) in the WBVT group. In contrast, no significant differences were observed in the CTG. **Conclusions:** The present study demonstrates that WBVT is able to significantly increase 6MWD and decrease myostatin in patients with fibrotic ILDs. WBVT Therefore, WBVT seems to be a beneficial and feasible training modality in ILD patients.

**Clinical Trial registry:** German Clinical Trials Registry (DRKS00012930)

## 11 ANHANG

### 11.1 Fragebögen

#### 3. Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden (SGRQ)

© P.W. Jones, PhD FRCP, St. George's University of London

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie sich diese Beschwerden auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen.

Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antwort nach.

**Teil 1:** Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 3 Monaten. Bitte kreuzen Sie für jede Frage ein Kästchen an.

Während der letzten 3 Monate ...	an den meisten Tagen der Woche	an mehreren Tagen der Woche	an ein paar Tagen im Monat	nur bei Infektionen der Atemwege	gar nicht
... habe ich gehustet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war ich kurzatmig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Original bitte per Post an GWT-TUD (Fr. Hoppenz), Blasewitzer Str. 43, 01307 Dresden. Durchschlag verbleibt beim Arzt.

3/8

Patienten ID: \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Während der letzten 3 Monate:	mehr als 3 Anfälle	3 Anfälle	2 Anfälle	1 Anfall	keine Anfälle
Wie viele schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwerden hatten Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten 3 Monate:	1 Woche oder länger	3 Tage oder länger	1-2 Tage	weniger als 1 Tag
Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? (Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie bitte weiter zur nächsten Frage.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten 3 Monate:	Kein Tag war gut	1 oder 2 gute Tage	3 oder 4 gute Tage	fast jeder Tag war gut	jeder Tag war gut
Wie viele gute Tage (d. h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten 3 Monate:	ja	nein
Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens schlimmer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Teil 2:

	das wichtigste Problem, das ich habe	bereitet mir ziemlich viele Probleme	bereitet mir ein paar Probleme	bereitet mir keine Probleme
Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? (Bitte nur 1 Kästchen ankreuzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn Sie berufstätig sind oder waren, kreuzen Sie bitte eines der folgenden Kästchen an:

Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten.	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf/ meine Stelle zu wechseln.	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus.	<input type="checkbox"/>

Patienten ID: \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie **derzeit** für gewöhnlich in Atemnot geraten.

*Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen:*

Ich gerate derzeit gewöhnlich in Atemnot beim	richtig	falsch
... still sitzen oder ruhig liegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... mich waschen oder anziehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... im Haus herumgehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... draußen auf ebenen Wegen gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... innen Treppenabsatz hinaufgehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... bergauf gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Sport treiben/spielen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem **derzeitigen** Husten und Ihrer **derzeitigen** Kurzatmigkeit.

*Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen:*

	richtig	falsch
Mein Husten tut weh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten macht mich müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich rede.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich mich vornüber beuge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten oder mein Atmen stören meinen Schlaf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schnell erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bei den folgenden Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden **derzeit** möglicherweise auf Sie haben.

*Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen:*

	richtig	falsch
Mein Husten oder mein Atmen ist mir in der Öffentlichkeit peinlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde und Nachbarn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, meine Atemwegsbeschwerden nicht im Griff zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch meine Atemprobleme bin ich anfällig oder invalide geworden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles erscheint mir zu mühsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die folgenden Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie **derzeit** keine Medikamente einnehmen, können Sie diesen Abschnitt überspringen und auf der nächsten Seite fortfahren.

*Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „richtig“ oder „falsch“ ankreuzen:*

	richtig	falsch
Meine Medikamente helfen mir nicht viel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten ID: \_\_\_ - \_\_\_

Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bei den folgenden Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirkt.

Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz „richtig“ an, wenn darin eine oder mehrere Feststellungen zu Ihrem Atemleiden auf Sie zutreffen. Wenn keine der Aussagen auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte „falsch“ an:

	richtig	falsch
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen oder ich brauche lange dazu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere oder ich halte an, um mich auszuruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muss mich zwischendurch ausruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich einen Treppenabsatz hinaufgehe, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/h), Tennis zu spielen oder zu schwimmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, Rad zu fahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie beeinflussen Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben?

Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage „richtig“ oder „falsch“ an.

Aufgrund meiner Atemwegsbeschwerden trifft zu:	richtig	falsch
Ich kann keinen Sport treiben oder mich bei Spielen bewegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zu gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann keine Hausarbeit verrichten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder Stuhl entfernen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wir möchten Sie nun bitten, die Aussage anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken: (bitte nur eine Aussage ankreuzen.)

Meine Atemwegsbeschwerden ...	
... hindern mich nicht daran, das zu tun, was ich gern tun möchte.	<input type="checkbox"/>
... hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gern tun möchte.	<input type="checkbox"/>
... hindern mich an den meisten Dingen, die ich gern tun möchte.	<input type="checkbox"/>
... hindern mich an allem, was ich gern tun möchte.	<input type="checkbox"/>

Patienten ID: \_\_\_ - \_\_\_

**4. FRAGEBOGEN ZUR KURZATMIGKEIT (UCSD SOB)**

© 1995 The Regents of the University of California

Bitte geben Sie an, wie kurzatmig Sie sind, wenn Sie die folgenden Tätigkeiten ausüben, oder wie kurzatmig Sie wären, wenn Sie diese ausüben würden. Bitte lassen Sie keine Frage aus.

Wenn Sie eine Tätigkeit noch nie ausgeübt haben oder nicht mehr ausüben, versuchen Sie bitte möglichst genau zu schätzen, wie kurzatmig Sie dabei wären.

Ihre Antworten sollten sich auf einen „durchschnittlichen“ Tag in den letzten 7 Tagen beziehen!

Bitte lesen Sie sich die beiden BEISPIELFRAGEN durch, bevor Sie umblättern und mit dem Fragebogen beginnen.

**BEISPIELFRAGEN**

Wie kurzatmig waren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der letzten Woche beim Ausüben der folgenden Tätigkeiten? (Beziehungsweise wenn Sie sich vorstellen diese ausgeübt zu haben?)

0 überhaupt nicht kurzatmig

1

2

3

4 stark kurzatmig

5 in höchstem Maß kurzatmig, oder wegen der Kurzatmigkeit nicht in der Lage, das zu tun

	0	1	2	3	4	5
Beispiel: Zähne putzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Herr Müller hat bei dieser Tätigkeit die „3“ angekreuzt, weil er in den letzten 7 Tagen mäßig kurzatmig war, wenn er sich die Zähne geputzt hat.</i>						
	0	1	2	3	4	5
Beispiel: Rasen mähen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Frau Schmidt hat noch nie Rasen gemäht, nimmt aber an, dass sie für diese Tätigkeit in den letzten 7 Tagen zu kurzatmig gewesen wäre. Sie hat bei dieser Tätigkeit die „5“ angekreuzt.</i>						



Patienten ID: \_\_\_ - \_\_\_

Wie kurzatmig waren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der letzten Woche beim Ausüben der folgenden Tätigkeiten? (*beziehungsweise wenn Sie sich vorstellen, diese ausgeübt zu haben?*)

- 0 überhaupt nicht kurzatmig
- 1
- 2
- 3
- 4 stark kurzatmig
- 5 in höchstem Maß kurzatmig, oder wegen der Kurzatmigkeit nicht in der Lage, das zu tun

	0	1	2	3	4	5
In Ruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehen auf einer ebenen Strecke in meinem eigenen Tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehen auf ebener Strecke mit anderen Menschen in meinem Alter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treppen steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beim Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Von einem Stuhl aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zähne putzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rasieren oder Haare büstern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duschen/Baden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kleidung an- oder ausziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dinge aufheben und aufräumen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschirr abwaschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fegen/Staub saugen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Betten machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einkaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wäsche machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auto waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rasen mähen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rasen sprengen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sexuelle Aktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie sehr schränken Sie die folgenden Themen in Ihrem Alltagsleben ein?

- 0 überhaupt nicht eingeschränkt
- 1
- 2
- 3
- 4 stark eingeschränkt
- 5 in höchstem Maß eingeschränkt

	0	1	2	3	4	5
Meine Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Angst, mir durch Überanstrengung selbst zu schaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Angst vor der Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!**

Original bitte per Post an: [www.kk.klinik.de/medien/medien@kk.klinik.de](mailto:www.kk.klinik.de/medien/medien@kk.klinik.de) oder per E-Mail an: [www.kk.klinik.de/medien/medien@kk.klinik.de](mailto:www.kk.klinik.de/medien/medien@kk.klinik.de) oder beim Arzt.

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

## Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben?	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hätten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hätten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am besten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheilen konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) Beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

**HADS-D**

Name, Vorname: .....

Datum: .....

Geburtsdatum: .....

Code-Nummer: .....

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

**Ich fühle mich angespannt oder überreizt.**

- meistens  
 oft  
 von Zeit zu Zeit/gelegentlich  
 überhaupt nicht

**Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.**

- ganz genau so  
 nicht ganz so sehr  
 nur noch ein wenig  
 kaum oder gar nicht

**Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.**

- ja, sehr stark  
 ja, aber nicht allzu stark  
 etwas, aber es macht mir keine Sorgen  
 überhaupt nicht

**Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.**

- ja, so viel wie immer  
 nicht mehr ganz so viel  
 inzwischen viel weniger  
 überhaupt nicht

**Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.**

- einen Großteil der Zeit  
 verhältnismäßig oft  
 von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft  
 nur gelegentlich/nie

**Ich fühle mich glücklich.**

- überhaupt nicht  
 selten  
 manchmal  
 meistens

**Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.**

- ja, natürlich  
 gewöhnlich schon  
 nicht oft  
 überhaupt nicht

**Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.**

- fast immer  
 sehr oft  
 manchmal  
 überhaupt nicht

**Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.**

- überhaupt nicht  
 gelegentlich  
 ziemlich oft  
 sehr oft

**Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.**

- ja, stimmt genau  
 ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte  
 möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum  
 ich kümmere mich so viel darum wie immer

**Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.**

- ja, tatsächlich sehr  
 ziemlich  
 nicht sehr  
 überhaupt nicht

**Ich blicke mit Freude in die Zukunft.**

- ja, sehr  
 eher weniger als früher  
 viel weniger als früher  
 kaum bis gar nicht

**Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.**

- ja, tatsächlich sehr oft  
 ziemlich oft  
 nicht sehr oft  
 überhaupt nicht

**Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.**

- oft  
 manchmal  
 eher selten  
 sehr selten

---

## 11.2 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Professoren und Doktoren,  
Damen und Herren:

**Bartsch**  
Baum  
A. Becker  
K. Becker  
Bien

**Cetin**

**Dettmeyer**  
Dodel

**Engenhardt-Cabillic**

**Feuser**  
Fuchs-Winkelmann

**Hertl**  
Hoyer

**Kann**  
Kinscherf  
Kircher  
Klose  
Kruse

**Lengler**  
Lill  
Lohoff  
Luster

**Mahnken**  
Maier  
Moll  
Moosdorf  
Mueller  
Mutters

**Neff**  
Neubauer  
Neumüller  
Nimsky

**Oertel**  
Oliver

**Pagenstecher**

**Renz**  
Ruchholtz

**Sahmland**  
Schieffer  
Schneider  
Schratt  
Schumacher  
Schunk  
Sekundo

**Teymoortash**

**Vogelmeier**

**Wagner**  
Weihe  
Wrocklage  
Wulf

## 11.3 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. A. Koczulla, für das vorgeschlagene Dissertationsthema, das entgegengebrachte Vertrauen und die rasche Korrespondenz bei jeder Form von Unklarheiten.

Meinem Betreuer, Dr. Dr. Tobias Bösel, möchte ich besonderen Dank aussprechen. Seine Unterstützung und Erfahrung in der wissenschaftlich korrekten Ausarbeitung des Themas und statistischen Auswertung waren goldwert.

Christoph Nell, der uns trotz einer Distanz von mehreren hundert Kilometern, immer wieder mit statistischer Expertise und Rat und Tat zur Seite stand, danke ich aufs Herzlichste.

Martina Veiths engagierte Mithilfe, ihre konstruktiven Vorschläge und die Durchführung der ELISAS, war unersetzlich. Hierfür danke ich ihr vielmals.

Ebenso möchte ich Viktor Kotke danken, der mir die Basics der Labormedizin zeigte und unsere Serumproben sicher verwahrte.

Ein großer Dank geht an die Mitarbeiter der Lungenfunktionsabteilung für ihr entgegengebrachtes Vertrauen und ihre Hilfe bei der Durchführung der Bodyplethysmographie, Spiroergometrie und den Diffusionsmessungen.

Ich danke meiner Familie, meinen Eltern und meinem Bruder, für die immerwährend, unbezahlbare Unterstützung und Geduld während meines Studiums und der Erstellung der Promotionsarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten, ohne die diese Arbeit nie entstanden wäre.