

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Einfluss eines einjährigen, individualisierten, internetgestützten Sportprogrammes auf die
Körperzusammensetzung, das Inflammationsgeschehen und die Lungenfunktion von
Menschen mit zystischer Fibrose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alissa Sophie Kemper
aus Siegen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Stephan Gehring

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Perikles Simon

Tag der Promotion: 01.07.2025

Nutzungsrechte:

Namensnennung (CC-BY-4.0)

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	iv
II.	Tabellenverzeichnis	v
III.	Abbildungsverzeichnis	vi
1	Einleitung	1
2	Literaturdiskussion	4
2.1	Pathogenese und Krankheitsprogression der Zystischen Fibrose	4
2.1.1	Krankheitsausprägungen und Krankheitsverlauf	5
2.2	Einflussfaktoren auf den Verlauf der Zystischen Fibrose	7
2.2.1	Pankreasinsuffizienz und Mangelernährung als Einflussfaktoren auf den Verlauf der Zystischen Fibrose	7
2.2.2	Chronische Inflammation als Einflussfaktor auf den Verlauf der Zystischen Fibrose	9
2.2.2.1	Neutrophile Granulozyten	9
2.2.2.2	IL-8	13
2.2.2.3	Tumornekrosefaktor alpha	13
2.2.2.4	IL-6	15
2.2.3	Einfluss von Ernährungsstatus und Körperzusammensetzung auf den Verlauf der Zystischen Fibrose	16
2.2.3.1	Folgen einer Depletion der FFM	19
2.2.3.2	Zusammenhang der Körperzusammensetzung und Inflammation	20
2.3	Sport als krankheitsbeeinflussender Faktor	22
2.3.1	Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Körperzusammensetzung bei CF	25
2.3.2	Mechanismen des Einflusses von körperlicher Aktivität auf Inflammation	26
2.3.3	Einfluss von körperlicher Aktivität spezifisch auf das chronische Inflammations- und Infektionsgeschehen bei CF	30
3	Materialien und Methoden	32
3.1	Methodik	32
3.1.1	Studienaufbau	32
3.1.2	Individuelle Ernährungsberatung	32
3.1.3	Erhebung von Entzündungsparametern im Blut und Stuhl	33
3.1.4	Bestimmung der Lungenfunktion	33
3.1.5	Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels	33
Bioelektrischer-Impedanzanalyse		33
3.1.6	Bestimmung der Körperfettmasse mittels Kalipometrie	34
3.1.7	Analyse des Sputums	35
3.1.8	Erhebung der Leistungsdaten/Sportdaten	35

Inhaltsverzeichnis

3.1.9	Ethikvotum und Zustimmung der Teilnahme.....	35
3.2	Statistische Methoden	36
3.2.1	Verwendete Software	36
3.2.2	Intraindividueller Verlauf von Daten (FFM, FM, ppFEV ₁ , ppFVC und BMI) eines einzelnen Patienten über den Zeitraum eines Jahres.....	36
3.2.3	Korrelationen zwischen den Parametern intraindividueller Verläufe.....	36
3.2.4	Analyse des Einflusses der Zeit (= Studienzeitraum/Intervention) auf verschiedene abhängige Variablen: FFM, FFMI, FM, BMI, ppFEV ₁ und ppFVC.....	37
3.2.5	Korrelation von Verlauf/Änderung der FFM und Verlauf/Änderung der festgelegten Entzündungsparameter von V1 zu V2, V2 zu V3 und über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3)	38
3.2.6	Auswertung der Ernährungsprotokolle.....	38
3.3	Kollektiv	39
4	Ergebnisse.....	45
4.1	Kollektivanalyse	45
4.1.1	Individuelle Auswertung der Medikamenteneinnahme innerhalb des Studienzeitraumes	45
4.1.2	Analyse der bakteriellen Lungenbesiedelung einzelner Patienten über den Studienzeitraum	47
4.2	Analyse der intraindividuellen Parameter-Verläufe.....	49
4.2.1	FFM	49
4.2.2	FFMI	51
4.2.3	ppFEV ₁	53
4.2.4	ppFVC.....	55
4.2.5	BMI	57
4.2.6	Fettmasse	58
4.2.7	Inflamationsparameter	59
4.3	Korrelationen zwischen den Parametern intraindividueller Verläufe	64
4.3.1	Korrelation zwischen Parametern der Körperzusammensetzung und Lungenfunktionsparametern.....	64
4.3.2	Korrelation zwischen Parametern der Inflammation und Lungenfunktionsparametern über den gesamten Studienzeitraum.....	65
4.4	ANOVA mit Messwiederholungen.....	68
4.4.1	Überprüfung der Voraussetzungen	68
4.4.1.1	Überprüfung der Normalverteilung als Voraussetzung für die Anwendung einer ANOVA mit Messwiederholungen.....	68
4.4.1.2	Überprüfung der Sphärizität als Voraussetzung für die Anwendung einer ANOVA mit Messwiederholungen.....	69
4.4.2	Ergebnisse der ANOVA zu den einzelnen überprüften Werten	70

Inhaltsverzeichnis

4.4.2.1	FFM.....	70
4.4.2.2	BMI	71
4.4.2.3	Fettmasse, ppFEV ₁ , ppFVC.....	71
4.5	Korrelationen von Δ spezifischer Inflammationsparameter und Δ der FFM.....	72
4.6	Auswertung der Ernährungsprotokolle.....	76
5	Diskussion.....	81
5.1	Analyse der Kollektivcharakteristika	81
5.2	Analyse der Körperzusammensetzung.....	84
5.3	Sportintervention bei CF-Erkrankten	87
5.4	Beurteilung der Lungenfunktion über den Studienzeitraum	90
5.4.1	Korrelation zwischen Parametern der Körperzusammensetzung und den Lungenfunktionsparametern.....	91
5.5	Untersuchung des Zusammenhanges von Inflammation auf krankheitsmodulierende Faktoren	94
5.5.1	Individuelle Betrachtung der Korrelation von Änderung der Inflammation und Änderung der FFM	94
5.5.2	Korrelation zwischen Parametern der Inflammation und der Lungenfunktion.....	97
5.6	Analyse der Ernährungsintervention.....	100
5.7	Limitierungen der Ergebnisinterpretation	102
5.7.1	Zusammensetzung des Kollektivs.....	102
5.7.2	Compliance und Krankheitsprogression.....	102
5.7.3	Erhebung/ Beurteilung der Nahrungszusammensetzung	103
5.7.4	Messmethode der Körperzusammensetzung	103
5.7.5	Einschränkungen und Grenzen der ANOVA-Analyse	104
6	Zusammenfassung.....	105
7	Literaturverzeichnis.....	106
8	Anhang.....	113
8.1	Verwendete Formeln.....	113
8.1.1	FFM in kg nach Charatsi et. Al	113
8.1.2	Fettmasse in kg nach Charatsi et. Al.....	113
8.1.3	FFMI	113
9	Danksagung	114
10	Lebenslauf	115

I. Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ASL	Airway surface liquid = Flüssigkeit auf der Atemwegsoberfläche
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index in kg/m ²
CC-Chemokine	Chemotaktische Chemokine
CF	Cystic Fibrosis
CFTR-Gen/ -Kanal	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing = Kardiopulmonale Belastungstests
CRP	C-reaktives Protein
DXA	Dual X-Ray Absorptometry = Duale-Röntgen-Absorptometrie
ESPEN	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FEV₁	Forced Expiratory pressure in 1 second = Einsekundenkapazität
FFM/FFMI	Fettfreie Masse/ Fettfreie Masse Index
FM	Fettmasse
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GIT	Gastrointestinaltrakt
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMGB-1	High Mobility Group Protein B1
IL-6, -8, -17, -1β, -33, -10	Interleukin 6, -8, -17, -1 β , -33, -10
MIP-2	Macrophage Inflammatory Protein 2
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
ppFEV₁	Percent predicted forced expiratory pressure in 1 second = Einsekundenkapazität verglichen mit der Lungenfunktion gesunder Menschen
ppFVC	Percent predicted forcierte Vitalkapazität = forcierte Vitalkapazität verglichen mit der Lungenfunktion gesunder Menschen
P_w	Phasenwinkel
R	Resistanz
REE	Resting Energy Expenditure = Energieaufwand im Ruhezustand
sTNF-α-Rezeptor	Soluble (=löslicher) Tumornekrosefaktor-Alpha-Rezeptor
TAG	Triacylglyceride
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
V1-3	Visit 1 bis 3
VO_{2peak}	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organisation
X_c	Reaktanz
Z	Wechselstromwiderstand

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Organbeteiligung und Krankheitsausprägung bei CF (Naehrig, Chao and Naehrlich, 2017a).....	6
Tabelle 2: Perzentile des FFMI eingeteilt nach Geschlecht und Alter (Schutz, Kyle and Pichard, 2002).....	34
Tabelle 3: Veröffentlichte Gleichungen zur Berechnung von Körperfett bei jungen Erwachsenen mittels Hautfaltendicke.....	35
Tabelle 4: Regel für die Interpretation der Korrelationskoeffizientengröße (Mukaka, 2012)..	37
Tabelle 5: Studienteilnehmerzahl, Verteilung von Geschlecht, Alter, Lungenfunktion und BMI der Teilnehmer (Range = min. – max.)	39
Tabelle 6: Alter bei Diagnose, Art der Mutation, sowie Komorbiditäten. Ausgenommen der speziellen Komorbiditäten der Lunge	39
Tabelle 7: Spezielle Komorbiditäten der Lunge	42
Tabelle 8: Hospitalisierungen innerhalb des Studienzeitraumes	42
Tabelle 9 : Medikamenteneinnahme innerhalb des Kollektivs zum jeweiligen Visit	43
Tabelle 10: Lungenbesiedelung innerhalb des Kollektivs zu den einzelnen Visits.....	44
Tabelle 11: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range der FFM zu V1, V2 und V3	49
Tabelle 12: Differenzen der FFM zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median und Range (min. bis max.)	50
Tabelle 13: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range des FFMI zu V1, V2 und V3	51
Tabelle 14: Vergleich des Patientenkollektivs mit dem von (Kyle et al., 2003) festgelegten normalen FFMI-Werten.....	52
Tabelle 15: Differenzen der FFM zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median und Range (min. bis max.)	52
Tabelle 16: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range von ppFEV ₁ zu V1, V2 & V3	53
Tabelle 17: Differenzen der ppFEV ₁ V1 zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.).....	54
Tabelle 18: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range von ppFVC zu V1, V2 & V3	55
Tabelle 19: Differenzen der ppFVC zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.).....	56
Tabelle 20: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range des BMI zu V1, V2 und V3	57
Tabelle 21: Differenzen des BMI zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.).....	58
Tabelle 22: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range der FM zu V1, V2 und V3.....	58
Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten zwischen den gemessenen Parametern einzeln dargestellt	64
Tabelle 24: Spearman-Korrelation erhobener Inflammationsparameter und Parameter der Lungenfunktion über den gesamten Studienzeitraum	65

Tabelle 25: Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung aller innerhalb der ANOVA mit Messwiederholungen überprüfter Werte, tabellarisch zusammengefasst	68
Tabelle 26: Ergebnisse der Überprüfung von Sphärizität aller innerhalb der ANOVA mit Messwiederholungen überprüfter Werte, tabellarisch zusammengefasst	69
Tabelle 27: Ergebnisse des post-Hoc Tests.....	70
Tabelle 28: Ergebnisse der ANOVA zu den Werten der Fettmasse, ppFEV ₁ und ppFVC. Visit/Zeitpunkt = unabhängiger Faktor, Fettmasse, ppFEV ₁ und ppFVC = abhängige Faktoren	71
Tabelle 29: Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Werteveränderungen der Inflammationsparameter und der FFM von Visit 1 bis Visit 2	72
Tabelle 30: Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Werteveränderungen der Inflammationsparameter und der FFM von Visit 2 bis Visit 3	74
Tabelle 31: Darstellung der prozentualen Nahrungsbestandteile anhand ausgewerteter Ernährungsprotokolle.....	76
Tabelle 32: Deskriptive Auswertung der Ernährungsprotokolle. Angegeben sind Median, Standard-Abweichung und Range = min. bis max. von Gesamtenergiezufuhr und den einzelnen Ernährungsbestandteilen	79
Tabelle 33: Individuelle Auswertung der Ernährungsprotokolle in Bezug auf die Empfehlungen von (Turck et al., 2016).....	80

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ionenkanaldichte, Pumpen und Transportsysteme in gesundem Atemwegsepithel..	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ionenkanaldichte, Pumpen und Transportsysteme im Atemwegsepithel von CF-Kranken.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 3: Vereinfacht dargestellter Teufelskreis der Aufrechterhaltung pulmonaler Inflammation bei an CF Erkrankten.	12
Abbildung 4: Ausschnitt aus einer Grafik von (Nichols and Chmiel, 2015b).Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 5: Zusammenfassung der Erkenntnisse von (Rose-John, 2012) zu den anti- und pro-inflammatorischen Eigenschaften von IL-6.	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 6: Kompartimentmodelle der Körperzusammensetzung.	18
Abbildung 7: Aerobe Fitness (VO _{2peak}) von Kindern mit chronischen Erkrankungen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 8: Zusammenfassung der potenziellen Hauptmechanismen immunmodulatorischer Effekte von körperlicher Aktivität (Gleeson et al., 2011)..	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 9: Vereinfachte Darstellung des gegenseitigen Einflusses diskutierter Faktoren aufeinander.....	31
Abbildung 10: Studiendesign.....	32
Abbildung 11: graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung verschiedener Mutationen innerhalb des Kollektivs.....	40
Abbildung 12: Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten des Kollektivs im Kreisdiagramm dargestellt	41
Abbildung 13: Häufigkeit der Pankreasinsuffizienz als Komorbidität im Patientenkollektiv..	41
Abbildung 14: Darstellung spezieller Komorbiditäten der Lunge	42

Abbildung 15: Medikamenteneinnahme der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt V1	45
Abbildung 16: Medikamenteneinnahme der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt V2	45
Abbildung 17 Medikamenteneinnahme der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt V3.....	46
Abbildung 18: Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 1	47
Abbildung 19 Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 2	47
Abbildung 20: Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 3	48
Abbildung 21: Verlauf der Mediane von FFM, dargestellt in Boxplots.....	49
Abbildung 22: Individueller Verlauf der FFM über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	49
Abbildung 23: Verlauf der Mediane von FFMI, dargestellt in Boxplots	51
Abbildung 24: Individueller Verlauf des FFMI über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	51
Abbildung 25: Verlauf der Mediane von ppFEV ₁ , dargestellt in Boxplots.....	53
Abbildung 26: Individueller Verlauf der ppFEV ₁ in percent über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	53
Abbildung 27: Verlauf der Mediane von ppFVC, dargestellt in Boxplots	55
Abbildung 28: Individueller Verlauf der ppFVC über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	55
Abbildung 29: Verlauf der Mediane des BMI, dargestellt in Boxplots	57
Abbildung 30: Individueller Verlauf des BMI über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	57
Abbildung 31: Verlauf der Mediane von FM, dargestellt in Boxplots.....	58
Abbildung 32: Individueller Verlauf der Fettmasse über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	59
Abbildung 33: Verlauf der Mediane von Neutrophilen pro nl, dargestellt in Boxplots.....	59
Abbildung 34: Individueller Verlauf der Neutrophilenzahl pro nl über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	60
Abbildung 35: Verlauf der Mediane von IL-6 in pg/ml, dargestellt in Boxplots.....	60
Abbildung 36: Individueller Verlauf von IL-6 in pg/ml über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	61
Abbildung 37: Verlauf der Mediane von IL-8 in pg/ml, dargestellt in Boxplots.....	61
Abbildung 38: Individueller Verlauf von IL-6 in pg/ml über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	62
Abbildung 39: Verlauf der Mediane von TNF-alpha in ng/l, dargestellt in Boxplots	62
Abbildung 40: Individueller Verlauf von TNF-alpha in ng/l über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt.....	63
Abbildung 41: Korrelation zwischen Inflammationsparametern (Neutrophile, IL-8, IL-6 und TNF-alpha) und ppFEV ₁	66
Abbildung 42: Korrelation zwischen Inflammationsparametern (Neutrophile, IL-8, IL-6 und TNF-alpha) und ppFVC	67
Abbildung 43: Streudiagramm zur Korrelation Neutrophiler und FFM (V1-V2).....	72
Abbildung 44 Streudiagramm zur Korrelation von TNF-alpha und FFM (V1-V2).....	72
Abbildung 45: Streudiagramm zur Korrelation von IL-8 und FFM (V1-V2).....	73
Abbildung 46: Streudiagramm zur Korrelation von Neutrophilen und FFM (V2-V3).....	74
Abbildung 47: Streudiagramm zur Korrelation von TNF-alpha und FFM (V2-V3).....	74
Abbildung 48: Streudiagramm zur Korrelation von IL-8 und FFM (V2-V3).....	75

1 Einleitung

Ziel der Dissertation

Grundlage der folgenden Dissertation ist eine Langzeitstudie. Im Rahmen dieser wurde ein strukturiertes individualisiertes Sport- und Ernährungsprogramm für Patient*innen mit Zystischer Fibrose (CF) entworfen und durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung von im Rahmen der Studie erhobenen Daten und die Analyse ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf der CF. Schwerpunkt ist dabei die Betrachtung intraindividuelle Veränderungen der Körperzusammensetzung, Lungenfunktion und bestimmter Inflammationsparameter über den Studienzeitraum. So kann im besten Fall eine neue Interventionsform etabliert werden. Diese könnte dann zum Vorteil der Patienten in die multimodale Therapie der CF integriert werden.

Folgende Schwerpunkte liegen der Betrachtung erhobener Studiendaten zugrunde:

- CF und chronische Inflammation
- CF und Körperzusammensetzung / Ernährung
- CF und Sport.

Wissenschaftlicher Hintergrund und Arbeitshypothese

CF ist eine autosomal-rezessiv vererbte, schwere Stoffwechselerkrankung, der eine Mutation im cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR-Gen) zugrunde liegt.

Das CFTR-Gen codiert für einen zelloberflächlichen Chlorid-Kanal. Die sich aus der Mutation ergebende gestörte Sekretion von Chlorid-, sowie Natriumionen und daraus resultierenden Elektrolytverschiebungen in Körperflüssigkeiten und Schleim, macht sich in verschiedenen Organen bemerkbar. Am stärksten sind Lunge und Pankreas betroffen (Naehrig, Chao and Naehrlich, 2017).

Die Viskosität des Schleims ist erhöht, da aufgrund fehlender Chloridionen in der extrazellulären Flüssigkeit weniger Wasser transportiert wird. In der Lunge führt dies dazu, dass Keime über mukoziliäre Bewegung sehr viel schlechter abtransportiert werden und somit den Respirationstrakt besiedeln. Dieser Umstand sowie die veränderte Zusammensetzung der bronchialen Muzine führt zu einer chronischen Entzündung der Atemwege. Diese Entzündung bedingt eine sich progredient verschlechternde Lungenfunktion (Caley *et al.*, 2021).

Zur Verschlechterung dieser Situation trägt außerdem die persistierende Inflammation bei, welche bei Krankheitsexazerbationen durch pulmonale bakterielle Infekte intensiviert wird. Die chronische Inflammation der Lunge besteht aber bei CF Patienten und Patientinnen auch außerhalb des Auftretens von Exazerbationen (Nixon *et al.*, 1996).

Einleitung

Die aus der Störung der CFTR-Kanäle häufig resultierende Pankreasinsuffizienz führt bei den Betroffenen zu einer stark verschlechterten Aufnahme von Nährstoffen und fettlöslichen Vitaminen (Singh and Schwarzenberg, 2017). Infolgedessen unterscheidet sich auch die Körperzusammensetzung von CF-Erkrankten und gesunden Menschen (Prévoat *et al.*, 2019). Oft sind an CF erkrankte Personen eher untergewichtig und haben einen geringen BMI (Turck *et al.*, 2016). Die veränderte Körperzusammensetzung und ein unzureichender Ernährungszustand gehen häufig mit fortschreitender chronischer Inflammation und somit der Verschlechterung des Krankheitsverlaufes einher (Turck *et al.*, 2016).

Behandlungsmethoden dieser chronischen Multiorganerkrankung umfassen die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen und Fachbereiche und erfordern den Einsatz multipler Medikamente, welche das Ziel haben den Krankheitsverlauf zu verbessern. Neben dem Einsatz symptomverbessernder Medikamente sind seit 2015 auch Medikamente zugelassen, welche kausal die Funktion der defekten CFTR-Kanäle modulieren. Diese Medikamente sind nur bei bestimmter Mutation zugelassen. Zu unterscheiden sind Potentioren, welche die Kanalaktivität erhöhen, und Korrektoren (Tümmler, 2016).

Im August 2020 erfolgte die Zulassung einer weiteren Therapiemöglichkeit in Form einer Kombination aus drei CFTR-Modulatoren: Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor (Kaftrio®) (Wagner *et al.*, 2022). Kaftrio® hat nachweislich, bei Möglichkeit der Behandlung mit diesem Medikament, einen positiven Einfluss sowohl auf die Lungenfunktion als auch den Ernährungsstatus der CF-Patient*innen (Wagner *et al.*, 2022). Da es bei Durchführung dieser Studie allerdings noch nicht zugelassen war, kann der Effekt dieser Medikamentenkombination bei der Beurteilung von Körperzusammensetzung und Lungenfunktion im Folgenden nicht berücksichtigt werden.

Methoden

Insgesamt konnten 18 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 14 und 52 Jahren (im Folgenden: Patient*innen) mit CF für die Studie gewonnen und eingeschlossen werden. Die Patient*innen nahmen über den Zeitraum eines Jahres an einem internetgestützten und leistungsangepassten Sportprogramm teil und erhielten eine individuelle Ernährungsberatung, welche ab dem Zeitpunkt von Visit 2 dem Sportprogramm hinzugefügt wurde.

Zu Beginn der Studie, nach drei Monaten und zuletzt nach 12 Monaten wurden Entzündungsparameter im Blut erhoben und die Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie überprüft. Zudem wurde die FFM der Teilnehmenden anhand von

Einleitung

Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) ermittelt und die Fettmasse durch Messung der Hautfaltendicke an fünf Körperstellen erfasst.

Diese Arbeit beruht auf der COMMED-Studie, welche im Studienprotokoll als primäre Zielgrößen die Veränderung des Parameters TNF-alpha im Blut, sowie die Charakterisierung des Atemwegsmikrobioms festlegte. Als Sekundäre Zielgrößen wurden die Verläufe definierter Inflammationsparameter und der Lungenfunktion festgelegt. Die auf der COMMED-Studie beruhenden Arbeiten legten unterschiedliche Schwerpunkte und Zielsetzungen. Während die durch Knoll *et al.*, 2023 durchgeführte Arbeit sich vor allem dem Schwerpunkt des Atemwegsmikrobioms widmete legte die Arbeit von Hillen *et al.*, 2021 den Fokus auf eine weitere Zielgröße und zwar die Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max).

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist vor allem die Analyse der Veränderung von Körperzusammensetzung und des chronischen Inflammationsgeschehens im Studienzeitraum. Außerdem die Auswertung intraindividuelle Verläufe von Lungenfunktion, Inflammation und Körperzusammensetzung anhand der im Studienprotokoll festgelegten spezifischen Parameter.

2 Literaturdiskussion

2.1 Pathogenese und Krankheitsprogression der Zystischen Fibrose

Wie bereits in der Einleitung erläutert, ist die CF eine autosomal-rezessiv vererbte, schwere Stoffwechselerkrankung, der eine Mutation im CFTR-Gen zugrunde liegt. Dieses codiert für einen zelloberflächlichen Chlorid-Kanal. Dieser Chlorid-Kanal wird vor allem exprimiert in den apikalen Membranen des unteren Respirationstraktes, Teilen des Gastrointestinaltraktes, den Vas deferens und in den Schweißdrüsen (Nedeljko, 2010).

Die aus der Mutation resultierende gestörte Sekretion von Chloridionen in Körperflüssigkeiten und Schleim macht sich in verschiedenen Organen bemerkbar. Am schwersten betroffen sind meist Lunge und Pankreas (Nedeljko, 2010). Pathognomonisch für die erblich bedingte Multisystemerkrankung ist die erhöhte Viskosität von Körperflüssigkeiten, da aufgrund fehlender Chloridionen in der extrazellulären Flüssigkeit weniger Wasser in den Extrazellularraum transportiert wird. Die erhöhte Viskosität von Körperflüssigkeiten verursacht in den betroffenen Organsystemen zahlreiche Fehlfunktionen und pathologischen Folgereaktionen, die zur CF-spezifischen Symptomatik führen. Auf die Genese dieser krankheitsspezifischen Symptomatik wird im Folgenden genauer eingegangen.

Verantwortlich für die hohe Mortalität und somit geringe Lebenserwartung Erkrankter ist vor allem die Krankheitsausprägung in der Lunge. Hier führen Veränderungen in Zusammensetzung, Volumen und Viskosität des ASL zu verminderter mukoziliärer Clearance (Bergeron and Cantin, 2019). Dies hat zur Folge, dass die Lunge wesentlich anfälliger für akute und/oder chronische bakterielle Infektionen wird. Eine Ursache für die höhere Infektanfälligkeit könnte die verminderte Funktion antimikrobieller Peptide bei niedrigerem pH-Wert des ASL sein (Shah *et al.*, 2016).

Die Veränderungen des pH-Wertes und der Viskosität des ASL führen durch oben beschriebene gestörte Mechanismen zum verminderten Abtransport von Pathogenen und somit zu bakterieller Lungenbesiedelung.

Das pulmonale Bakterienspektrum, welches bei CF-Erkrankten nachweisbar ist, zeigt eine hohe Variabilität und Heterogenität zwischen einzelnen Individuen. Die bei erwachsenen CF-Patient*innen dominierenden pulmonalen Bakterienstämme sind – in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit – *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia*, *Streptococcus*, *Haemophilus* und *Staphylococcus*, (Coburn *et al.*, 2015). Diejenigen Bakterien, welche nach

2. Literaturdiskussion

Studienlage bei CF-Kranken mit wiederkehrenden Exazerbationen assoziiert werden können, sind *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* Komplex (Coburn *et al.*, 2015).

Gefunden wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen verminderter Diversität pulmonaler Bakterienbesiedelung und der Krankheitsschwere. Eine starke Dominanz von *Pseudomonas aeruginosa* korrelierte negativ mit ppFEV₁, während eine höhere Bakteriendiversität bei Patienten mit höheren ppFEV₁-Werten festzustellen war (Coburn *et al.*, 2015).

Im Verlauf einer jeden CF-Erkrankung kommt es – oft ausgelöst durch wiederkehrende und/oder chronische bakterielle Infektionen, aber auch infektionsunabhängig – zur Aktivierung immunologischer Abwehrmechanismen der Betroffenen und somit häufig zu überschießenden Immunreaktionen. Diese treten vor allem innerhalb der unteren Atemwege auf und führen hier zu Gewebeschädigung, fibrotischem Umbau und schließlich zu der gefürchteten respiratorischen Insuffizienz. Das Ausmaß der überschießenden Immunreaktion ist beeinflusst von verschiedenen Faktoren und wird getrieben von spezifischen Immunzellen und Mediatoren. Diese werden im weiteren Verlauf der Arbeit näher beschrieben.

In den letzten Jahrzehnten ist die CF von der einst akuten Krankheit, welche man nicht über das Kindesalter hinaus überlebte, dank verbesserter Behandlungsmethoden zu einer chronischen Krankheit geworden, die demnach auch Erwachsene betrifft. Über die Hälfte aller CF-Patienten und Patientinnen werden mittlerweile über 18 Jahre alt (Horsley and Siddiqui, 2015). Dieser Fortschritt stellt behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor die Herausforderung der Etablierung neuer, ganzheitlicher und multimodaler Therapieansätze. Die Untersuchung neuer Interventionsmethoden, welche nicht nur die Lebensqualität Betroffener verbessern sollen, sondern potenziell lebensverlängernd wirken, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Die Angriffspunkte der Interventionen sind vielfältig und erfordern ein multidisziplinäres Team aus Experten (Conway *et al.*, 2014).

Um die Ansätze, die in der Studie gewählt sind und auf der diese Arbeit aufbaut, besser einordnen zu können, ist es wichtig, Krankheitsverlauf und -progression der CF genauer zu beleuchten.

2.1.1 Krankheitsausprägungen und Krankheitsverlauf

CF manifestiert sich in unterschiedlichen Organen, in welchen es in Folge der Erkrankung zu Obstruktionen, Organentzündungen, Infektionen und schlimmstenfalls zu Veränderungen der Organstrukturen mit dadurch bedingtem Funktionsverlust kommt (Naehrig, Chao and Naehrlich, 2017a).

2. Literaturdiskussion

Folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Organbeteiligung und die daraus resultierende Symptomatik.

Tabelle 1: Darstellung der Organbeteiligung und Krankheitsausprägung bei CF (Naehrig, Chao and Naehrlich, 2017a)

Organbeteiligung	Ausprägung	Häufigkeit
Lunge	Chronische Pneumonie - Fibrose	99 %
Pankreas	Exokrine Pankreasinsuffizienz	87 %
	Diabetes mellitus	32 %
	Pankreatitis	2 %
Leber/Gallengangsystem	Steatosis	25-60 %
	Zirrhose	10 %
	Cholezystolithiasis	15 %
Darm	Mekoniumileus	20 %
	DIOS	6 %
Nase	Chronische Rhinosinusitis	61 %
	Polyposis nasi et sinuum	46 %
Reproduktionstrakt	Obstruktive Azoospermie	97 %

Die starken Ausprägungen der Erkrankung in Lunge und Pankreas gehören nicht nur zu den häufigsten Krankheitsfolgen, sondern sind auch morbiditäts- und mortalitätsbestimmend. Da es sich bei der CF um eine lebenslang progrediente Erkrankung handelt (Adler and Liou, 2016), gilt es vor allem das Voranschreiten der lebenslimitierenden Krankheitsfolgen zu verlangsamen.

Wichtig ist dabei, die Organmanifestationen der CF nicht isoliert zu betrachten sind, sondern vielmehr den Verlauf der Erkrankung in den jeweils anderen Organsystemen beeinflussen. So führt eine bestehende Pankreasinsuffizienz, mit der notwendigen Einnahme von Pankreasenzymen, zu einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktion, gemessen in ppFEV₁ (Cogen *et al.*, 2015).

Außerdem ist ein schlechter Ernährungsstatus assoziiert mit einer niedrigeren ppFEV₁/FEV₁, niedrigeren ppFVC/FVC, höheren Entzündungsparametern und häufigeren *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen (Steinkamp and Wiedemann, 2002). Steinkamp and Wiedemann, 2002, konnten außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen geringem Körpergewicht und der Lungenfunktion nachweisen.

Ein weiteres Beispiel für das Zusammenspiel von Faktoren, welche zur Krankheitsprogression und somit höheren Mortalität beitragen, ist der, durch die Affektion des Pankreas entstehende, CF assoziierte Diabetes Mellitus (Granados *et al.*, 2019).

2. Literaturdiskussion

Die oben genannten Beispiele zeigen, dass die durch CF verursachten Erkrankungen in vielen Studien hinsichtlich ihres Einflusses auf die FEV₁ untersucht werden. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die FEV₁, – als zentraler Wert der Lungenfunktion – bei CF Patient*innen als der wichtigste prognostische Faktor des Überlebens gilt (Kerem *et al.*, 1992). Typischerweise werden FEV₁-Werte dabei in Prozentwerten ausgedrückt, d.h. als prozentualer Anteil verglichen mit der durchschnittlichen Lungenfunktion gesunder Menschen (ppFEV₁) (Kim *et al.*, 2018). Wird über die Beobachtung der Krankheitsprogression gesprochen, ist also hauptsächlich die Abnahme der Lungenfunktion, ausgedrückt in ppFEV₁, gemeint (Caley *et al.*, 2021).

Bei Betrachtung der Wirksamkeit und Ansatzpunkte von Interventionen sind folgende Punkte zu analysieren. Einerseits das Zusammenspiel von Einflussfaktoren, die zur Verschlechterung der Lungenfunktion führen und andererseits Mechanismen, welche die Abnahme der Lungenfunktion minimieren.

2.2 Einflussfaktoren auf den Verlauf der Zystischen Fibrose

2.2.1 Pankreasinsuffizienz und Mangelernährung als Einflussfaktoren auf den Verlauf der Zystischen Fibrose

Bei 80 % der CF-Erkrankten manifestiert sich die exokrine Pankreasinsuffizienz bereits im ersten Lebensjahr (Wilschanski and Durie, 1998). Symptome der pankreatischen Krankheitsmanifestation sind zum einen akut, d.h. sie treten auf in Form von Fettstühlen, Blähungen und weiteren gastrointestinalen Beschwerden. Zum anderen entstehen Langzeitfolgen, die sich zusätzlich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken. Zu diesen Langzeitfolgen gehören Dyspepsie, Malabsorption von Nahrungsmitteln (mit daraus resultierender Mangelernährung), Mangelentwicklung, Untergewicht und die verminderte Resorption der fettlöslichen Vitamine A, E, D und K (Singh and Schwarzenberg, 2017). Mangelernährung und Untergewicht betraf laut des Patientenregisters der European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) im Jahr 2010 die Hälfte aller registrierten, europäischen CF-Patient*innen (Zolin *et al.*, 2010).

Aus den Folgen der Pankreasinsuffizienz ergibt sich, dass ein Zusammenhang zwischen bestehender Pankreasinsuffizienz und Krankheitsverlauf, beziehungsweise Krankheitsschwere, und Mortalität (Wilschanski and Durie, 1998) besteht. Eine lebenslange Therapie der Pankreasinsuffizienz ist somit notwendig. Einer der wichtigsten Bausteine dieser Therapie ist die optimale, den speziellen Gegebenheiten angepasste Ernährung (Brownell, Bashaw and Stallings, 2019), um einer Progression der Erkrankung durch Mangel an Vitaminen und Nährstoffen entgegenzuwirken.

2. Literaturdiskussion

Die Schwere der Unterernährung korreliert mit der Lungenfunktion und somit mit der Überlebenswahrscheinlichkeit von an CF erkrankten Kindern und Erwachsenen (KRAEMER *et al.*, 1978).

Eine Mangelernährung kann, neben der Pankreasinsuffizienz, noch weitere Ursachen haben. Dazu gehören unter anderem eine geringere gastrointestinale Fettaufnahme (Buchdahl *et al.*, 1989), ein höherer Energieverbrauch, vor allem während Exazerbationen (Tomezsko *et al.*, 1994), sowie gastrointestinale Entzündungen. Die Pankreasinsuffizienz gilt allerdings als Hauptursache einer Malabsorption von Nährstoffen (Wilschanski and Durie, 1998). Damit dürfte sie die primäre Ursache für größere Energieverluste bei CF-Erkrankten sein (Turck *et al.*, 2016).

Der starke Einfluss einer Unterernährung auf den Krankheitsverlauf, als auch die mit der CF einhergehende erschwerte Nährstoffdigestion und -absorption machen eine adäquate Ernährung zu einem zentralen Thema der CF-Forschung und auch -Therapie.

Die ESPEN veröffentlichte im Jahr 2016 evidenzbasierte Richtlinien zu einer empfohlenen Diät für an CF Erkrankte (Turck *et al.*, 2016). Als übergeordnetes Ziel des Ernährungsstatus wird ein BMI von $> 22 \text{ kg/m}^2$ für erwachsene Frauen und $> 23 \text{ kg/m}^2$ für Männer festgelegt. Bei Kindern und jungen Erwachsenen sollte der BMI auf oder über der 50. Perzentile liegen, welche von der World Health Organisation veröffentlicht werden (Turck *et al.*, 2016).

Detaillierte Empfehlungen der Nahrungsmittelzusammensetzung stellen sich wie folgt dar:

- Fette: 35-40 %
- Kohlenhydrate: 40-45 %
- Proteine: 20 %.

Insgesamt sollte die Energiezufuhr bei CF-Patienten ab einem Alter von zwei Jahren 110-200 % des Energiebedarfs einer gesunden Vergleichsgruppe betragen (Turck *et al.*, 2016). Diese Empfehlung bezieht sich wohl auch auf die bei CF Patient*innen erhöhte REE (Richards, Davies and Bell, 2001) und die verminderte Energieaufnahme durch Maldigestion. Der REE bei an CF Erkrankten wird häufig als 10-20 % höher eingeschätzt als der von Gesunden (Richards, Davies and Bell, 2001). Noch ist nicht vollständig geklärt, ob dieser erhöhte REE den Exazerbationen, der chronischen Entzündung, oder der abnehmenden Lungenfunktion geschuldet ist (Moudiou *et al.*, 2007).

2. Literaturdiskussion

Moudiou *et al.* fanden jedoch heraus, dass diejenigen Patienten ihres Studienkollektivs, welche unter einer Pankreasinsuffizienz litten, einen wesentlich höheren REE aufwiesen, als diejenigen, welche pankreassuffizient waren. Die Pankreasinsuffizienz ist also nicht nur die Hauptursache der Maldigestion bei CF-Erkrankten, es besteht auch ein Zusammenhang zwischen verminderter Funktion des exokrinen Pankreas und einem erhöhtem Energieverbrauch.

2.2.2 Chronische Inflammation als Einflussfaktor auf den Verlauf der Zystischen Fibrose

Ob die chronische Inflammation von einer vorangegangenen Infektion ausgelöst wird oder auch unabhängig von dieser auftritt und bestehen bleibt, wird noch diskutiert.

Sicher ist, dass die chronische Inflammation der Lunge eine der treibenden Kräfte der Krankheitsprogression ist. Eine hoch aktive Inflammation und antimikrobielle Immunantwort, die gleichzeitig aber ineffektiv in der Bekämpfung der bakteriellen Lungenbesiedelung bleibt, führt mit der Zeit zu struktureller Schädigung des Lungengewebes (Cantin *et al.*, 2015). Zudem wird vor dem Hintergrund neuer Studienergebnisse deutlicher, dass die verminderte körpereigene Kontrolle von Infektion und Inflammation bei CF-Patienten zumindest teilweise durch eine Dysfunktion des angeborenen Immunsystems ausgelöst wird (Luly *et al.*, 2019).

Mittlerweile konnten zahlreiche Inflamationsparameter und Entzündungszellen identifiziert werden, welche maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Inflammation beteiligt sind (Roesch, Nichols and Chmiel, 2018). Wie bereits ausgeführt, sind alle Aspekte der Krankheitsausprägung nicht isoliert zu betrachten. Sie beeinflussen einander vielmehr gegenseitig. So konnten neben den konkreten Parametern auch weitere Faktoren gefunden werden, die Einfluss auf das Entstehen und/oder Voranschreiten der Entzündung haben oder von ihr beeinflusst werden.

So werden zum Beispiel hohe Plasmaspiegel inflammatorischer Zytokine im Zusammenhang mit einer Reduktion der FFM, erhöhter Proteolyse der Muskulatur und Verschlechterung der Lungenfunktion gesehen. Erhöhte Inflamationsparameter (TNF-alpha und IL-6) korrelieren direkt mit einer niedrigen FFM, welche wiederum ein wichtiger Prädiktor für Mangelernährung ist (Ionescu *et al.*, 2002).

2.2.2.1 Neutrophile Granulozyten

Die in der Lunge überwiegenden immunologischen Zellen bei an CF Erkrankten sind neutrophile Granulozyten (Ng *et al.*, 2020). Neutrophile Granulozyten und ihre Produkte spielen eine zentrale Rolle in der Pathologie der Lunge (Nichols and Chmiel, 2015a). Sie

2. Literaturdiskussion

stellen einen wichtigen Teil der angeborenen Immunabwehr dar und sind im Allgemeinen vor allem an der effektiven Bekämpfung von bakteriellen Infekten beteiligt.

Die Hauptmechanismen der antimikrobiellen Funktion Neutrophiler sind die Sekretion antimikrobieller Peptide und Netzwerke extrazellulärer Fasern, welche aus DNA bestehen. Außerdem hat die Phagozytose von Mikroorganismen einen außerordentlich hohen Stellenwert (Nichols and Chmiel, 2015a). Bei an CF-Erkrankten ist allerdings genau diese Phagozytose von Pathogenen gestört. Einer der entscheidenden Mechanismen, Mikroorganismen in Phagolysosomen zu zerstören, ist die Produktion von Oxidantien, wie zum Beispiel die hypochlorige Säure (Ng *et al.*, 2014). Durch die gestörte Funktion der CFTR-Kanäle, welche auch in Neutrophilen vorkommen (Painter *et al.*, 2006), kommt es zu gestörter Chlorierung der Säure und somit zum Versagen dieses Mechanismus mikrobieller Abwehr.

Die Forscher Ng *et al.*, 2020, konnten in einer neuen Studie, anhand von Maus-Modellen, außerdem feststellen, dass von neutrophilen Granulozyten mit defektem CFTR-Kanal auch ohne pathogenen beziehungsweise bakteriellen Auslöser, eine persistierende stärkere Immunreaktion ausgeht. Dies war innerhalb der Kontrollgruppe von Mäusen ohne Mutation im CFTR-Gen nicht der Fall. Eine Komponente der persistierenden pulmonalen Entzündung bei CF-Erkrankten scheint also eine pathogen-unabhängige erhöhte Aktivität neutrophiler Granulozyten zu sein.

Mehrere Faktoren und deren Zusammenspiel führen also zu einer Akkumulation von Neutrophilen in den Atemwegen. Eine Art Teufelskreis entsteht: Die gestörte Funktion der CFTR-Kanäle im Atemwegsepithel führt zu verändertem ASL, welches wiederum eine gestörte mukoziliäre Clearance bedingt und die Lunge wesentlich anfälliger für bakterielle Infekte macht. Diese vermehrten Infekte führen zu einem erhöhten Einstrom von Neutrophilen, welche keine effektive Infektbekämpfung leisten können.

Wie neue Studien zeigen, kommt es bei CF-Patienten, aber auch Infekt-unabhängig, zu einer sich selbst unterhaltenden und andauernden, von Neutrophilen angetriebenen Immunreaktion (Rosen *et al.*, 2018). Problematisch ist nicht nur der massive Influx von neutrophilen Granulozyten in die Atemwege, sondern auch die durch Produkte Neutrophiler verursachten Folgen. So spielt zum Beispiel die von ihnen sezernierte Elastase eine besonders wichtige Rolle in der weiteren Schädigung der Atemwege. Die Elastase stimuliert eine weitere Sekretion von IL-8, vermindert den Zilienschlag des Atemwegsepithels, erhöht die Viskosität des mukösen Sekrets und führt somit zu weiterer struktureller Gewebeschädigung (Nichols and Chmiel, 2015b).

2. Literaturdiskussion

Außerdem fanden Forscher, dass das hoch proteolytische pulmonale Milieu, an dessen Entstehung die Granulozytenelastase beteiligt ist, nicht nur das Gewebe schädigt, sondern auch in der Lage ist, neutrophile IL-8 Rezeptoren zu spalten. Somit ist die IL-8 abhängige Aktivierung Neutrophiler vermindert und die effektive Bekämpfung von Bakterien weiter eingeschränkt (Hartl *et al.*, 2007). Es kommt zu einer weiteren Akkumulation von weniger effektiv wirksamem IL-8 und neutrophilen Granulozyten. Infolgedessen entsteht eine gefährliche, sich selbst unterhaltende chronische Inflammation, an welcher viele Mediatoren beteiligt sind, in dessen Zentrum aber neutrophile Granulozyten stehen.

Die soeben beschriebenen Wechselwirkungen verschiedener inflammationserhaltender Faktoren werden in folgender Abbildung dargestellt.

2. Literaturdiskussion

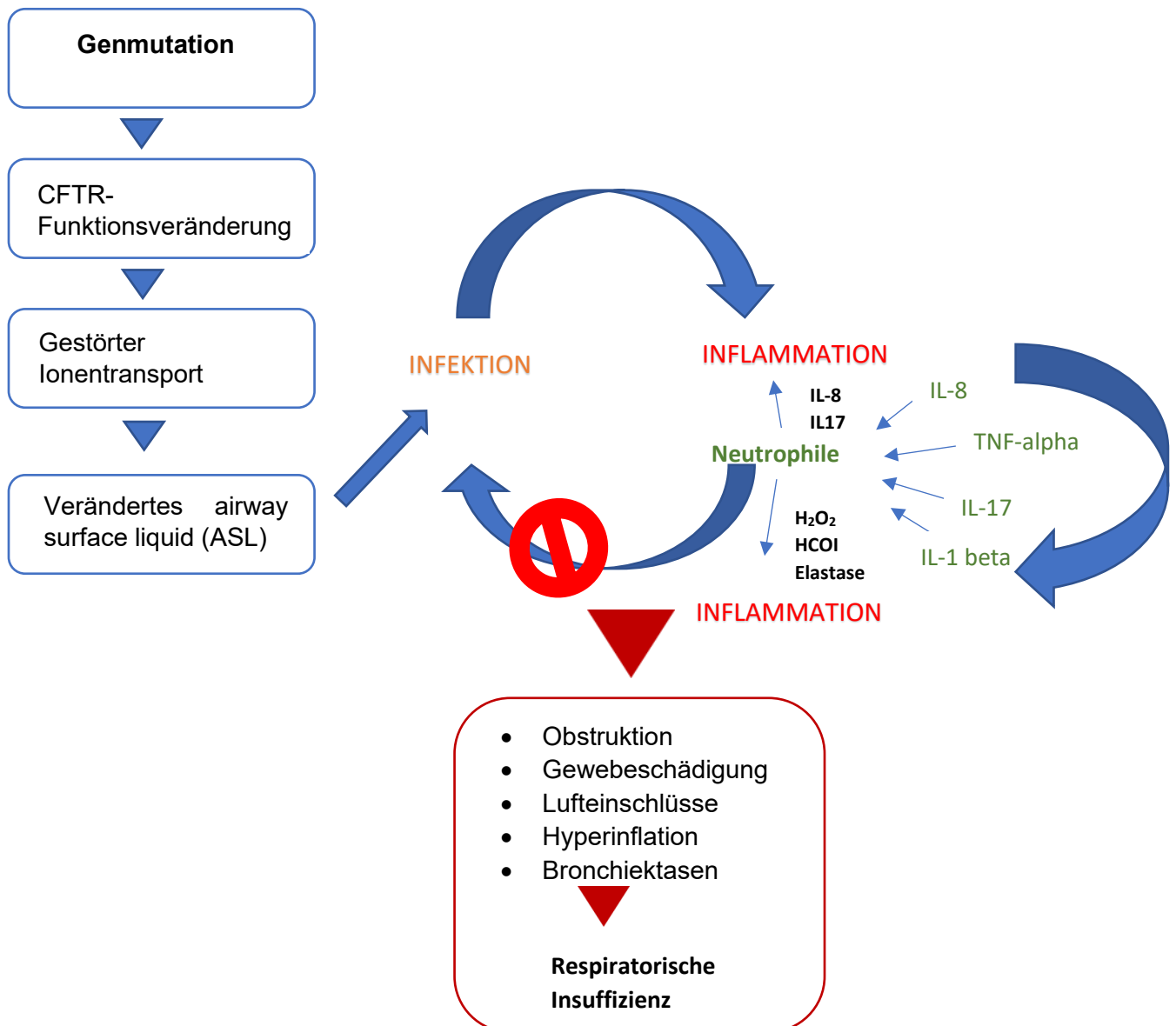


Abbildung 1: Vereinfacht dargestellter Teufelskreis der Aufrechterhaltung pulmonaler Inflammation bei an CF Erkrankten. Invasion der Neutrophilen als hauptverantwortlicher Mechanismus, dargestellt ist auch eine Auswahl weiterer Inflammationsparameter, welche am chronischen Inflammationsgeschehen beteiligt sind.

Wie in der Abbildung dargestellt sind neutrophile Granulozyten zwar kennzeichnend für das Entzündungsgeschehen innerhalb der Lunge, jedoch bei weitem nicht als einzige Mediatoren für die Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung verantwortlich. Mittlerweile sind zahlreiche weitere Entzündungsmediatoren bekannt, welche eine Rolle in der Atemwegsentzündung der CF spielen. Zu diesen gehören TNF-alpha, IL-8, IL-17, IL-1 β (Bonfield *et al.*, 1995), GM-CSF, G-CSF (Moser *et al.*, 2005), IL-33 und HMGB-1 (Tiringer *et al.*, 2014).

2. Literaturdiskussion

Bei den Mediatoren TNF-alpha, IL-8, IL-17, IL-1 β und IL-33 handelt es sich um Zytokine. Der GM-CSF und der G-CSF gehören ebenfalls zur Gruppe der Zytokine. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der T-Zell-Antwort (Moser *et al.*, 2005). HMGB1 ist ebenfalls ein Zytokin, DNA bindend und in die Regulierung der Gentranskription involviert (Yang *et al.*, 2002).

2.2.2.2 IL-8

IL-8 ist eines von fünf identifizierten Zytokinen, welche als Hauptursache für die lokale Akkumulation von Neutrophilen gelten (Baggiolini and Clark-Lewis, 1992). Es ist ein wichtiges Chemokin der neutrophilen Granulozyten. Im Falle einer inflammatorischen Reaktion wird es vom betreffenden Gewebe ausgeschüttet, um für einen Einstrom der Neutrophilen zu sorgen. Eine Studie zeigte, dass tracheale Zellen von CF-Erkrankten 8-mal mehr Interleukin produzieren, als die trachealen Zellen gesunder Menschen (Tirouvanziam *et al.*, 2000). Tirouvanziam *et al.* konnten anhand eines Maus-Modells außerdem beweisen, dass das inflammatorische Gleichgewicht bei CF-Patienten verändert ist, noch bevor es zu Infektionen kommt.

Während neutrophile Granulozyten selbst für den größten Teil der Atemwegsschädigung bei CF-Patient*innen verantwortlich sind (Cantin *et al.*, 2015), spielt IL-8 eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung hoher Neutrophilenzahlen in den Atemwegen. IL-8 nutzt einen gefährlichen positiven Rückkopplungsmechanismus, der durch den hohen Influx und die bei CF-Patienten gestörte Beseitigung von Neutrophilen aufrecht erhalten werden kann. So lockt und stimuliert IL-8 Neutrophile, welche wiederum selbst neues IL-8 sezernieren. Zugleich erhöhen auch die Produkte aktivierter Neutrophiler weiter die IL-8-Konzentration. Es entsteht ein Kreislauf, der schwer zu durchbrechen und maßgeblich an der Krankheitsprogression durch Inflammation beteiligt ist.

So konnte im Endstadium einer durch CF verursachten Lungenerkrankung bei Frettchen beispielsweise eine signifikante IL-8 getriebene Inflammation festgestellt werden (Rosen *et al.*, 2018). IL-8 ist also neben den neutrophilen Granulozyten einer der wichtigsten Parameter, um eine Aussage über den chronischen Inflammationsstatus bei CF-Erkrankten treffen zu können. Es ist von großer Bedeutung, die Veränderung dieses Entzündungsparameters unter Einfluss bestimmter Intervention im Blick zu behalten.

2.2.2.3 Tumornekrosefaktor alpha

Eine weitere signifikante Rolle im chronischen Entzündungsgeschehen bei an CF Erkrankten nimmt der TNF-alpha ein. Er wird, wie auch IL-8, unter anderem von Atemwegs-Makrophagen sezerniert. Interessant ist, dass von Makrophagen sezernierter TNF-alpha einer der

2. Literaturdiskussion

wichtigsten Stimuli für die weitere Ausschüttung von IL-8 aus diversen Zellen ist (Baggiolini and Clark-Lewis, 1992). Hier zeigt sich ein wichtiger Zusammenhang zwischen zwei Zytokinen, die maßgeblich an inflammatorischen Reaktionen innerhalb der Atemwege von CF-Patienten beteiligt sind. Zu beachten ist außerdem das Zusammenspiel von TNF-alpha und den neutrophilen Granulozyten.

TNF-alpha verstärkt die oxidative und sekretorische Antwort von Neutrophilen und stimuliert darüber hinaus deren Adhäsion an den betreffenden Entzündungsherden. Die starke Korrelation zwischen Neutrophilenzahl und der Konzentration von TNF-alpha und IL-8 lässt vermuten, dass diese beiden Zytokine direkt das Eindringen der Neutrophilen ins Gewebe begünstigen (Bonfield *et al.*, 1995).

TNF-alpha-Konzentrationen sind bei CF-Patient*innen vor allem im Rahmen von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* erhöht. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigt sich allerdings, auch nach antibiotischer Therapie dieses Keims, eine höhere Konzentration des zirkulierenden TNF-alpha (Norman *et al.*, 1991). Eine interessante Erkenntnis ist, dass sowohl während einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* als auch bei basal erhöhter TNF-alpha-Konzentration eine erhöhte Signaltransduktion des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF κ B beobachtet wurde (DiMango *et al.*, 1998). Dieser Transkriptionsfaktor ist maßgeblich an der Expression von IL-6 und IL-8 beteiligt.

Während eine regulierte Ausschüttung von TNF-alpha eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr einnimmt, assoziiert man dauerhaft erhöhte TNF-alpha-Konzentrationen des mit negativen Effekten auf die Körperzusammensetzung. In einem Maus-Modell konnte eine erhöhte TNF-alpha-Konzentration im Blut der Mäuse mit Gewichtsverlust, Kachexie, Hypertriglyzeridämie und Proteinverlust assoziiert werden (Oliff *et al.*, 1987).

Zu den wichtigen physiologischen Funktionen von TNF-alpha gehört die Stimulation der Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen. In der akuten Entzündungssituation geht damit außerdem eine erhöhte REE, Lipolyse und Proteolyse einher. Auf dieser Grundlage konnten Elborn *et al.*, 1993, einen deutlichen Zusammenhang zwischen TNF-alpha, der REE und der Armmuskelmasse ihrer an CF erkrankten Studienteilnehmer feststellen. Auch andere Studien beschreiben die katabolen Wirkungen von TNF-alpha aber auch IL-6, vor allem auf die Muskulatur. So ist TNF-alpha daran beteiligt die Myosin-Synthese zu vermindern, während IL-6 den Abbau von Myosin erhöht (Yende *et al.*, 2006).

2. Literaturdiskussion

Die beschriebenen Studien verdeutlichen den großen Einfluss von TNF-alpha auf das Inflammationsgeschehen, die Lungenfunktion und die Körperzusammensetzung von an CF erkrankten Patienten und Patientinnen.

2.2.2.4 IL-6

IL-6 ist ein vielfältiges Zytokin, welches im menschlichen Körper verschiedene Aufgaben erfüllt. Es ist maßgeblich an der Immunantwort beteiligt, spielt eine Rolle bei der Hämatopoese, induziert die Bildung von Akute-Phase-Proteinen und stimuliert Inflammation (Mihara *et al.*, 2012).

Die Freisetzung von IL-6 erfolgt durch verschiedene Zellen, vor allem durch Makrophagen und Monozyten, welche nach dem durch Gewebeschädigung und/oder Infektion entstehenden Reiz IL-6 produzieren und sezernieren. Weitere nennenswerte Induktoren der IL-6-Ausschüttung sind: TNF-alpha, die Stimulation von Toll-like Rezeptoren und IL-1 (Schaper and Rose-John, 2015; Tanaka *et al.*, 2016).

Einige der wichtigsten IL-6 produzierenden Zellen sind Neutrophile, glatte Muskelzellen, Monozyten, Endothelzellen und T-Zellen (Rose-John, 2012). Ziel der Erhöhung von IL-6-Konzentrationen in entzündetem Gewebe, ist die Induktion einer Immunantwort zur erfolgreichen Bekämpfung von Infektionen (Tanaka *et al.*, 2016). IL-6 spielt zudem eine wichtige Rolle im Sanierungsgeschehen des geschädigten Gewebes. Demnach ist dieses wichtige Zytokin ein Induktor von immunologischen und inflammatorischen Prozessen, die der Bekämpfung von Pathogenen dienen. Daneben spielt es eine Rolle bei der Rekonstruktion von geschädigtem Gewebe.

Wie bei den bereits beschriebenen Entzündungsmediatoren (TNF-alpha, neutrophile Granulozyten, IL-8), kommt es auch nach Ausschüttung von IL-6 im Normalfall nach erfolgreicher Bekämpfung der Störung zur Beendigung der Zytokinsynthese. Eine persistierende oder exzessive Sekretion von IL-6 wird mit der Entstehung einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Tanaka *et al.*, 2016).

In einer Studie, welche die IL-6 Serumkonzentration bei CF-Patienten während und nach einer Exazerbation sowie nach Antibiotikagabe untersuchte, fand man, dass bei CF-Erkrankten die Konzentration des zirkulierenden IL-6, sowohl in stabilem als auch in exazerbiertem Zustand, höher war als bei einer gesunden Kontrollgruppe (Nixon *et al.*, 1996). Erhöhte IL-6-Konzentrationen wurden in einer weiteren Studie bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Lungenfunktion nachgewiesen (Ionescu *et al.*, 2002). Auch Oliveira *et al.*, 2012 fanden einen

2. Literaturdiskussion

signifikanten Zusammenhang zwischen Schweregrad der Lungenerkrankung, Grad der Unterernährung, CF-assoziiertem Diabetes Mellitus und erhöhter IL-6-Konzentration.

Daneben zeigte das Ergebnis einer weiteren Studie, dass die mittels Lipopolysaccharide stimulierten Makrophagen von CF-Patient*innen signifikant weniger IL-6 sezernierten als die der Kontrollgruppe (Luly *et al.*, 2019). Zurückzuführen war dies auf eine Überexpression der Mikro-RNA-146 in CF-Makrophagen. Diese Mikro-RNA kontrolliert in CF-Makrophagen die Ausschüttung von IL-6 als Antwort auf einen bakteriellen Stimulus. Aufgrund ihrer Hochregulation bei CF-Erkrankten lässt sich sagen, dass die IL-6 induzierte Immunantwort anders verläuft als bei gesunden Menschen. Besagter Mikro-RNA wird außerdem die Beteiligung an entzündungshemmenden, intrazellulären Abläufen zugeschrieben (Mann *et al.*, 2017).

Die vorausgehend beschriebenen Veränderungen der IL-6-Regulation und Makrophagen-Antwort stellen ein weiteres Beispiel der komplexen, an vielen Stellschrauben veränderten Immunantwort bei CF-Patienten dar. Eben diese abweichende Immunantwort hat maßgeblichen Einfluss auf die Krankheitsprogression.

Die Anfälligkeit der Lunge für bakterielle Infektionen und die hyperinflammatorische Immunantwort sind untrennbar miteinander verbunden. Sie verlaufen nicht unabhängig voneinander und beide Faktoren wirken sich auf die Veränderung des Lungengewebes aus. Wie bereits in Abbildung 3 gezeigt entsteht ein Zusammenspiel, in das es einzugreifen gilt.

2.2.3 Einfluss von Ernährungsstatus und Körperzusammensetzung auf den Verlauf der Zystischen Fibrose

Der Einfluss von Körperzusammensetzung, Ernährungsstatus und Sport auf die Krankheitsprogression sind häufig untersuchte Gebiete bei CF-Erkrankten. Die folgenden Ausführungen fassen den aktuellen Studienstand zu den Wechselwirkungen dieser drei Aspekte zusammen. Vor dem Hintergrund der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wird ein Schwerpunkt gelegt auf die Inflammation sowie die Körperzusammensetzung.

Ernährungsstatus und die Körperzusammensetzung sind wichtige Einflussfaktoren auf den Verlauf der Erkrankung von CF-Patienten. Sie beeinflussen sowohl den Verlauf der Lungenfunktion als auch die chronische Inflammation und sportliche Belastbarkeit (Turck *et al.*, 2016). Defizite in der Körperzusammensetzung von CF-Erkrankten treten schon früh auf. So wiesen an CF erkrankte Kinder gegenüber gesunden Kindern eine verminderte Körperzellmasse auf (Shepherd *et al.*, 1989).

2. Literaturdiskussion

Einer der am häufigsten genutzten, und in der Fachliteratur empfohlenen Parameter zur Analyse des Ernährungsstatus bei CF-Patienten, ist der BMI (Wiedemann *et al.*, 2007). Seit dem Jahr 2008 empfiehlt das „CFF Nutrition and Growth Subcommittee“ den BMI als Wert zur Beurteilung des Ernährungsstatus. Dies gilt vor allem für CF-Patienten zwischen dem 2. und 20. Lebensjahr (Brownell, Bashaw and Stallings, 2019). Diese Empfehlung bezieht sich auf den starken Zusammenhang zwischen BMI und ppFEV₁.

Die alleinige Messung des BMI lässt keine genaue Aussage über die Körperzusammensetzung der Patienten zu. So kann ein hoher BMI bei sehr muskulösen Menschen zur unzutreffenden Annahme von einer erhöhten Fettmasse führen und ein niedrigerer BMI bei Untrainierten den Fettanteil unterschätzen (Charatsi *et al.*, 2016). Auch wenn FFM und BMI signifikant korrelieren (Kyle *et al.*, 2003), ist die FFM zur Ermittlung der Körperzusammensetzung besser geeignet.

Entsprechend wird in der Literatur vor allem der Einfluss von FFM auf den Verlauf der Lungenfunktion bei CF-Erkrankten untersucht. FFM stellt somit einen wichtigen Marker des Ernährungsstatus dar und ist – anders als der BMI – eher in der Lage, Untergewicht von Unter- bzw. Fehlernährung zu differenzieren. Daher wird es als unabdingbar angesehen, die Körperzusammensetzung genauer zu untersuchen (Bolton *et al.*, 2003; Turck *et al.*, 2016).

Vor allem Veränderungen in der Körperzusammensetzung, der Energiezufuhr und des Energiebedarfs sind Phänomene, die in vielen Studien beschrieben sind. Das klassische und einfachste Modell der Körperzusammensetzung teilt den Körper in zwei Kompartimente ein: die Fettmasse und die FFM. Das Kompartiment der FFM setzt sich zusammen aus Knochenmineralien, Proteinen, Glykogen sowie extra- und intrazellulärem Wasser. Die Fettmasse wiederum besteht aus Lipiden in ihrer Energiespeicherform (TAG) (Müller *et al.*, 2016).

Neuere Modelle der Körperzusammensetzung beziehen sich auf „fünf verschiedene Ebenen“ (Müller *et al.*, 2016). Dabei handelt es sich um die atomare, die molekulare, die zelluläre, die Gewebe-Organ und zuletzt die Ganzkörper-Ebene. Dieses gehört zu den so genannten Mehrkompartimentenmodellen. Im Folgenden beziehen sich Beschreibungen der Körperzusammensetzung auf das Zwei-Kompartiment-Modell.

Folgende Abbildung zeigt sowohl das klassische Zwei-Kompartiment-Modell als auch neuere Mehrkompartimentenmodelle.

2. Literaturdiskussion

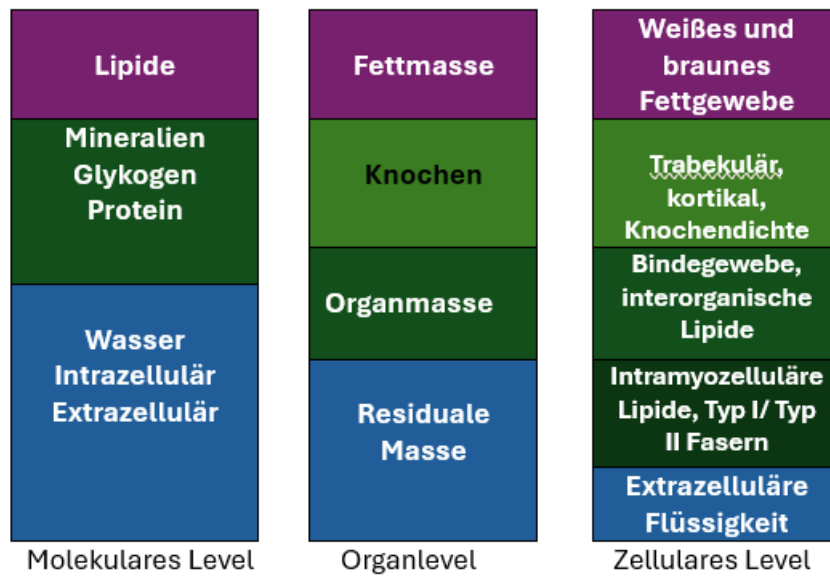


Abbildung 2: Kompartimentmodelle der Körperzusammensetzung. Angabe der verschiedenen Ebenen der Körperzusammensetzung. (Müller *et al.*, 2016)

Im stark vereinfachten Zwei-Kompartiment-Modell sollte der Anteil der FFM etwa 75-85 % betragen, die restlichen 15-25 % werden von der Fettmasse ausgemacht (Müller *et al.*, 2016). Bei CF-Patient*innen kommt es vor allem durch die permanente Inflammation, und der damit einhergehenden verminderten sportlichen Aktivität, zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung (Alicandro *et al.*, 2015). So liegt der Schluss nahe, dass bei CF-Patient*innen vor allem die FFM vermindert ist.

Die Abnahme der FFM hängt mit der Schwere der Lungenerkrankung zusammen (King *et al.*, 2010). Somit könnte man eine Korrelation zwischen der Verminderung von FFM, Morbidität und Mortalität annehmen. Der Einfluss von FFM auf die Mortalität von CF-Patient*innen ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (King *et al.*, 2010), konnte allerdings bei an COPD-Erkrankten bereits als unabhängiger Prädiktor der Mortalität nachgewiesen werden (Slinde *et al.*, 2005).

Die Messung des BMI ist nicht ausreichend, um eine definitive Aussage über Veränderungen der FFM zu treffen (King *et al.*, 2010). Studienergebnisse zeigen, dass bei alleiniger Betrachtung des BMI als Maß zur Beurteilung des Ernährungsstatus, niedrige FFM-Spiegel bei der Hälfte der Patienten nicht erfasst werden (King *et al.*, 2010). Da niedrige FFM-Anteile einen wichtigen klinischen Verlaufsparemeter darstellen, und einigen Studien zufolge ein wesentlich genauerer Indikationsparemeter eines Nährstoffdefizites sind, kann es sinnvoll sein, die FFM zu erheben und vor allem ihren Verlauf zu beurteilen.

2. Literaturdiskussion

Zur Erhebung und Verlaufskontrolle dieses Parameters, vor allem im Hinblick auf die Analyse des Ernährungsstatus bei Mangelernährung, eignen sich verschiedene Methoden (Müller *et al.*, 2016). Bei der Methode, welche in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie verwendet wurde, handelt es sich um die Bioimpedanzanalyse. Diese erfasst mittels hochfrequentem, schwachem Wechselstrom Parameter, die die Kalkulation von FFM erlauben.

Um die Aussagekraft von Messungen der Körperzusammensetzung bei CF-Patienten besser einordnen zu können, ist es unabdingbar, die sie beeinflussenden Faktoren zu kennen. Identifizieren sollte man sowohl diejenigen Faktoren, die zu einer Verschlechterung der Körperzusammensetzung führen, als auch diejenigen Faktoren, die sie verbessern.

Im Falle von CF-Patienten kann von einer Verschlechterung gesprochen werden, wenn die FFM abnimmt. Diese Abnahme geht nicht immer mit einer gleichzeitigen Zunahme der Fettmasse oder Abnahme des BMI einher (Oliveira *et al.*, 2012). Bei Verminderung der FFM, jedoch gleichbleibendem BMI, kann man von einer versteckten FFM-Depletion sprechen (Ionescu *et al.*, 2000).

2.2.3.1 Folgen einer Depletion der FFM

Eine Reihe von multisystemischen Folgen einer verminderten FFM konnten mittlerweile identifiziert werden. Auf einige dieser wird im folgenden Absatz eingegangen, um die Bedeutung der FFM-Abnahme besser in den Kontext der Krankheitsprogression einordnen zu können. Eine der treibenden Kräfte in der Krankheitsprogression von CF ist die chronische, bakterielle Infektion der Lunge, die mit einer schweren inflammatorischen Immunantwort einhergeht. Die antibiotische Therapie dieser Infektionen spielt eine große Rolle in der Abmilderung schwerer Krankheitsverläufe. Studien zeigten, dass das Ansprechen auf eine antibiotische Therapie bei Patienten mit evidentem Verlust von FFM verringert ist (Ionescu *et al.*, 2000).

Des Weiteren fand man eine Assoziation zwischen niedriger FFM und wiederkehrenden Exazerbationen sowie zwischen verminderter Knochendichte und Exazerbationshäufigkeit bei jungen Erwachsenen mit CF (Alicandro *et al.*, 2014). Außerdem konnte in einem Kollektiv von 22 Patienten bei denjenigen mit niedriger FFM eine wesentlich niedrigere Ganzkörper-Knochendichte festgestellt werden (Ionescu *et al.*, 2000). Eine Abnahme der FFM ist zusätzlich assoziiert mit einer beeinträchtigten Funktion von inspiratorischer Muskulatur und Skelettmuskelmasse (Enright *et al.*, 2007). In einer weiteren Studie konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den Indikatoren des Ernährungsstatus (BMI und FFM) und der Kraft des Diaphragmas nachgewiesen werden. Außerdem korrelierte die Atemwegsobstruktion signifikant mit diaphragmaler Muskelkraft (Hart *et al.*, 2004).

2. Literaturdiskussion

Viele Studien bestätigen den Einfluss von schlechtem Ernährungszustand, FFM-Depletion und niedriger FFM auf die $ppFEV_1$ (Alicandro *et al.*, 2014; King *et al.*, 2014; Sheikh *et al.*, 2014). Die Abnahme sowie niedrige Werte dieses Lungenfunktionsparameters gelten als starke Prädiktoren der Mortalität bei CF-Patienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Ernährungsstatus, die Körperzusammensetzung und die Lungenfunktion von CF-Erkrankten komplexe, sich gegenseitig beeinflussende klinische Parameter sind. Veränderungen innerhalb dieser Parameter haben multiple Auswirkungen auf den gesamten Organismus und fallen besonders bei denjenigen Menschen ins Gewicht, für die es schwerer ist, einen optimalen Ernährungszustand zu erreichen. Es entstehen Wechselwirkungen zwischen der Verschlechterung des Ernährungsstatus, verminderter Energiezufuhr und/oder erhöhtem Energieverbrauch, Depletion der FFM und den Folgen dieser Depletion. Diese Wechselwirkungen sind nur schwer zu durchbrechen.

2.2.3.2 Zusammenhang der Körperzusammensetzung und Inflammation

Speziell zwischen niedriger FFM und der chronischen Entzündung bestehen Wechselwirkungen (King *et al.*, 2014). Da die hohe Inflammation nicht unabhängig von der chronischen bakteriellen Infektion der Lunge betrachtet werden kann, beeinflussen auch die Infektionen, welche eine inflammatorische Immunantwort nach sich ziehen, die Körperzusammensetzung und *vice versa* (Bell *et al.*, 2000).

Schon im Jahr 2003 wurde in einer Studie nachgewiesen, dass bei CF-Patienten mit bestehender FFM-Depletion die FFM der Extremitäten stärker abnahm als die des Stamms. Da die FFM der Extremitäten zum größten Teil aus Skelettmuskel besteht schlossen die Forscher daraus, dass beim Verlust von FFM besonders Skelettmuskulatur betroffen ist (Bolton *et al.*, 2003). Weitere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Verlust von FFM und Verlust von Skelettmuskulatur (Ionescu *et al.*, 2002).

Die Abnahme der FFM, welche oft durch die katabolen Wirkungen von vor allem IL-6 und TNF-alpha mitverursacht wird, korreliert nicht nur mit sinkender Kraft der Extremitäten-Muskulatur, sondern vermindert auch die Funktion der Atemmuskulatur bei CF-Patienten (Enright *et al.*, 2007). Dies kann zu einem gefährlichen Kreislauf führen, denn die erhöhte pulmonale Inflammation bedingt eine voranschreitende Schädigung des Lungengewebes, was wiederum eine gesteigerte Atemarbeit erfordert. Sowohl die chronische Inflammation als auch die erhöhte Atemarbeit steigern den Energieverbrauch, inklusive dem REE, der Betroffenen.

2. Literaturdiskussion

Bestätigt wird dies durch eine Studie, die CF-Patient*innen während einer pulmonalen Exacerbation aufgrund von einer Infektion mit *P. aeruginosa* einschloss. Besagte Patient*innen wurden mit *P. aeruginosa* spezifischer Antibiose behandelt. Der Verlauf folgender Parameter wurde zu Beginn und nach beendeter Therapie beurteilt: Atemfrequenz, Herzfrequenz, REE, Neutrophilenzahl, CRP und Neutrophile Elastase. Atem- und Herzfrequenz sowie REE nahmen signifikant ab, während die FFM signifikant anstieg. Es konnte außerdem dargelegt werden, dass sich die Energiezufuhr während der Exazerbation nicht signifikant änderte. Alle erhobenen Entzündungsparameter nahmen ab und korrelierten signifikant mit der Abnahme des Energieverbrauchs (Bell *et al.*, 2000).

Dies könnte den Schluss zulassen, dass der erhöhte Energiebedarf während einer Infektion und gesteigerter Inflammation nicht durch eine adäquate Ernährung gedeckt werden konnte und eine negative Energiebalance entsteht. Diese negative Energiebalance wiederum erfordert den Abbau von Proteinen. Eine erhöhte Proteolyse geht mit dem weiteren Verlust von FFM einher.

Eine offene Frage ist, ob erhöhte Zytokin-Konzentrationen der FFM-Depletion vorausgehen oder eine Folge dieser sind. Dies hebt noch einmal die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen chronischer Inflammation und schlechtem Ernährungsstatus hervor und verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Forschungen zu diesem Thema.

Betrachtet man Studien, die sich mit anderen chronischen Lungenerkrankungen beschäftigen, stellt man fest, dass einige dieser den Zusammenhang zwischen Entzündungsgeschehen und Ernährungszustand ebenfalls beleuchten. So wurden bei der COPD höhere Serumspiegel von sTNF-Rezeptor-55 und eine geringere Energiezufuhr über die Nahrung unabhängig voneinander mit einer ausbleibenden Verbesserung des Ernährungszustandes assoziiert. Diese Korrelation wurde im Rahmen einer Studie festgestellt, bei der Patient*innen eine Nahrungsergänzung und eine sportliche Rehabilitation erhielten. In dieser Gruppe ging eine erhöhte Konzentration von Inflammationsmarkern mit einer verminderten Grundzufuhr der Nahrung einher (CREUTZBERG *et al.*, 2000).

Dies verdeutlicht, dass einige Studien Zusammenhänge zwischen schlechtem Ernährungszustand, chronischer Inflammation und/oder Infektion deutlich machen konnten. Um einschätzen zu können, wie groß diese gegenseitigen Einflüsse sind und in welche Richtung sie hauptsächlich gerichtet sind, ist weitere Forschung notwendig.

2.3 Sport als krankheitsbeeinflussender Faktor

Der gesundheitsfördernde Effekt von körperlicher Aktivität ist im Allgemeinen und auch im Zusammenhang mit vielen Erkrankungen schon lange bekannt.

Im Rahmen mehrerer Studien konnte ein gesundheitlicher Vorteil von regelmäßigem Sport nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund veröffentlichte die WHO die so genannten „guidelines of physical activity and sedentary behaviour“ (Paw *et al.*, 2016). Diese Leitlinien legen die empfohlene Sportdauer pro Woche für verschiedene Altersgruppen gesunder, nicht körperlich eingeschränkter Menschen fest. Sie geben aber auch Empfehlungen für Erwachsene, welche unter einer chronischen Erkrankung leiden.

Laut der WHO sollten Kinder zwischen dem 5. und dem 17. Lebensjahr mindesten 60 Minuten täglich moderat bis hoch-intensiv körperlich aktiv sein. Der größte Anteil dieser körperlichen Aktivitäten sollte aerob sein. An mindestens drei Tagen der Woche, so die Empfehlung, sollte höher intensives Training inkorporiert werden, sodass Muskeln und Knochen gestärkt werden. Vorteile des regelmäßigen Sports für Kinder und junge Erwachsene sind unter anderem verbesserte kardiorespiratorische Fitness, muskuläre Fitness, kardiometabolische Gesundheit und mentale Gesundheit (Paw *et al.*, 2016).

Erwachsenen (18- bis 64-Jährigen) empfiehlt die WHO mindestens 150 bis 300 Minuten pro Woche moderat-intensive aerobe körperliche Aktivitäten oder mindesten 75 bis 150 Minuten höher intensives Training. Für Menschen im Alter von über 65 Jahren gelten die gleichen Empfehlungen. Hier sind zusätzlich körperliche Aktivitäten von Vorteil, welche mehrere Komponenten vereinen und den Fokus auf funktionelle Balance und Krafttraining legen (Paw *et al.*, 2016). Bei Erwachsenen und älteren Menschen führt konstante körperliche Aktivität zu einer verminderten Gesamtmortalität, verminderten, kardiovaskulären Todesursachen, vermindertem Entstehen spezifischer Krebsarten, weniger Diabetes mellitus Typ 2 und verbesserter mentaler Gesundheit (Paw *et al.*, 2016).

Auch Menschen mit chronischen Erkrankungen profitieren von regelmäßiger körperlicher Aktivität. Nach aktueller Studienlage kann die WHO einige Erkrankungen benennen, im Rahmen derer Betroffene nachweislich von Sport profitieren (Paw *et al.*, 2016). Zu diesen gehören unter anderem HIV, Hypertension und Diabetes mellitus Typ 2 (Paw *et al.*, 2016).

Allerdings gibt es für jüngere, an chronischen Erkrankungen leidenden Menschen noch keine von der WHO formulierten Empfehlungen zu körperlicher Aktivität. Einige Studien rufen allerdings dazu auf, dass auch Kinder, welche unter langjährigen Erkrankungen leiden,

2. Literaturdiskussion

definitiv nicht auf sportliche Aktivitäten verzichten sollten. Im Gegenteil, besonders diese Personengruppe könnte besonders davon profitieren (Dimitri, Joshi and Jones, 2020).

Schon im Kindesalter zeigen die an chronischen Erkrankungen leidenden Patient*innen erniedrigte aerobe Fitness, gemessen in VO_{2peak} . Dies ist wahrscheinlich auf eine Kombination aus vielen Faktoren zurückzuführen. Zu diesen gehören die krankheitsbedingte Pathophysiologie, notwendige Behandlungen und Medikamente, Hypoaktivität und physikalischer Leistungsverlust (Takken *et al.*, 2017).

Die Teilnahme an einem Sportprogramm kann indiziert sein, wenn die aerobe Fitness im Vergleich zu gesunden, gleich alten, gleich geschlechtlichen Personen signifikant verringert ist. Die Durchführung eines individualisierten, genau auf den Teilnehmenden zugeschnittenen Sportprogrammes erhöht die pulmonale, kardiovaskuläre, neuromuskuläre, muskuloskeletale und metabolische Kapazität erheblich (Takken *et al.*, 2017). Neben der optimierten Funktion verschiedener Organsysteme verbessert sportliche Aktivität somit auch die Körperzusammensetzung.

In die Kategorie der chronischen Erkrankungen kann heutzutage auch die CF eingeordnet werden. Die körperliche Aktivität ist auch hier eine Therapiemodalität, die nicht unberücksichtigt bleiben sollte. Wie Takken *et al.*, 2017, zeigen konnten, weisen bereits an CF erkrankte Kinder eine geringere aerobe Fitness auf. Die progressiv verlaufende Lungenerkrankung bedingt, dass auch im Erwachsenenalter die körperliche Leistungsfähigkeit von CF-Patient*innen eingeschränkt bleibt. Dies wirkt sich wiederum negativ auf Gesundheit und Lebensqualität aus (Radtke *et al.*, 2017).

Sportliche Aktivität bei Menschen mit CF unterliegt naheliegenden Limitationen. So ist zum Beispiel körperliche und kardiorespiratorische Anstrengung innerhalb einer akuten Exazerbation nur begrenzt bis kaum möglich. Umso wichtiger ist es daher, sportliche Aktivitäten an die individuelle Situation anzupassen. Ein individualisiertes, an die persönliche sportliche Leistungsfähigkeit von CF-Patienten angepasstes Sportprogramm erfordert eine objektive Einschätzung der persönlichen Limitierungen (Williams *et al.*, 2014).

Sport und körperliche Aktivität werden als wichtiger Teil der CF-Therapie empfohlen, da Patienten nachweislich davon profitieren (Wilkes *et al.*, 2009). Einige der Vorteile von (individualisierter) körperlicher Aktivität auf verschiedene Pathomechanismen und den Krankheitsverlauf der CF sind bereits bekannt. Zu den Vorteilen gehören erhöhte Muskelkraft und Koordination, verbesserte Lebensqualität, verstärkte kardiovaskuläre Funktion,

2. Literaturdiskussion

langsamere Abnahme der Lungenfunktion sowie eine verbesserte Beseitigung von Mukus (Orenstein *et al.*, 2004; Turchetta *et al.*, 2004; Cholewa and Paolone, 2012; Ward *et al.*, 2013; Schneiderman *et al.*, 2014). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass aerobes Training die Lungenfunktion bei CF-Patient*innen, welche aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert wurden, im Vergleich zur Standardbehandlung stärker verbessert (Selvadurai *et al.*, 2002).

Wissenschaftler konnten außerdem dokumentieren, dass es eine signifikante Korrelation zwischen aerober Fitness, gemessen in VO_{2peak} , und einem geringeren Todesrisiko gibt (Nixon *et al.*, 1992). Neben dieser Erkenntnis konnte die Abnahme der VO_{2peak} in einer longitudinalen Studie als potenzieller Prädiktor für erhöhte Mortalität ermittelt werden (Vendrusculo *et al.*, 2019).

Während einige Studien die Wirkung von Sport auf den gesamten Organismus beschreiben (aerobe Fitness und Muskelkraft), konnten weitere Studien sehr spezifische Wirkungen auf bestimmte pathophysiologische Vorgänge der CF aufzeigen.

So hat Sport einen Einfluss auf die Ionen-Regulation des Atemwegsepithels, die, wie bereits beschrieben, bei CF gestört ist (HEBESTREIT *et al.*, 2001). Es konnte zudem beobachtet werden, dass während und nach dem Sport das transepitheliale Ruhepotenzial innerhalb des Atemwegsepithels von CF-Patienten abnahm. Dieses Phänomen wird wahrscheinlich durch die von körperlicher Aktivität ausgelöste Inhibition der ENaC-Kanäle erreicht und führt zu erhöhter Atemwegshydratation (Alsuwaidan *et al.*, 1994; HEBESTREIT *et al.*, 2001). Aerobes Training führt außerdem zu einer intensitätsabhängigen, erhöhten pulmonalen Ventilation. Studien legen nahe, dass diese möglicherweise zu gesteigerter Atemwegshydratation beiträgt, welche wiederum die Bildung muköser Plaques vermindert, den Zilienschlag verbessert und somit die Progression der Lungenerkrankung hemmt (Cholewa and Paolone, 2012).

Eine weitere positive Wirkung erhöhter, sportbedingter Ventilation, ist die gesteigerte Ventilation der oberen Lungenlappen (Cholewa and Paolone, 2012). Diese sind schwerkraftbedingt bei Spontanatmung um ca. 50 % weniger ventiliert als die unteren Lungenlappen. Bei 180 erwachsenen CF-Patienten konnten in hochauflösenden CTs Bronchialwandverdickungen, vor allem in den oberen Lungenlappen, festgestellt werden. Dies legt nahe, dass die oberen Lungenlappen anfälliger für Infektion und Inflammation sind und damit von verstärkter Ventilation profitieren (Santis, Hodson and Strickland, 1991).

Welche Art des Sports spezifisch bei CF-Patient*innen durchführbar ist, ohne schädigend zu sein, wird in der Literatur noch viel diskutiert (Burtin and Hebestreit, 2015; Selvadurai *et al.*,

2. Literaturdiskussion

2002; Cholewa and Paolone, 2012; Vendrusculo *et al.*, 2019). Die Bedeutung von habituellem Training bei CF-Erkrankung und die Empfehlung, jegliche körperliche Aktivierung in den Alltag einzubauen, findet sich aber in vielen Studien (Schneiderman *et al.*, 2014). Für COPD-Erkrankte wird bereits empfohlen, Kraft- und Ausdauertraining zu kombinieren (Justyna, 2017).

Sowohl Krankheitsverläufe als auch patientenspezifische Komorbiditäten und Einschränkungen sind sehr individuell und entsprechend verschieden. Dies unterstreicht die Bedeutung der personalisierten Planung eines adäquaten Trainingsprogrammes bei CF-Patientinnen und -Patienten.

Teil der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie war ein 12-monatiges, internetgestütztes, personalisiertes und leistungsangepasstes Sportprogramm. Im Rahmen dieses Sportprogrammes fand ein wöchentliches Gespräch mit Sportwissenschaftlern statt und alle Patienten erhielten auf sie persönlich zugeschnittene wöchentliche Trainingspläne. Die Auswertung der sportspezifischen Daten ergab, dass das individualisierte Trainingsprogramm bei den meisten Teilnehmenden mit einer medianen Trainingszeit von 178 Minuten pro Woche über den gesamten Zeitraum durchgeführt wurde. Des Weiteren konnte eine leichte Steigerung der Leistungsfähigkeit, gemessen in VO_{2peak} , im Kollektiv festgestellt werden (Hillen *et al.*, 2021).

Diese Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass individualisierte, auf persönliche Bedürfnisse zugeschnittene Sportprogramme nicht nur gut angenommen werden und durchführbar sind, sondern auch zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führen.

2.3.1 Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Körperzusammensetzung bei CF

Neben bereits beschriebenen generellen Vorteilen von sportlicher Aktivität bei CF-Patienten und den Wirkungen, welche direkt in die Pathophysiologie eingreifen, wirkt sich Sport auch auf die Körperzusammensetzung von CF-Patienten aus. Eine Verbesserung der Körperzusammensetzung geht wiederum mit weiteren Vorteilen für die Patienten und Patientinnen einher. So fand man zum Beispiel, dass CF-Patient*innen mit einer normalen FFM im Vergleich zu altersgleichen, gesunden Probanden, keine signifikant geringere Inspirationsmuskelfunktion aufwiesen (Enright *et al.*, 2007). Des Weiteren gilt die sportliche Kapazität, welche mit erhöhter körperlicher Aktivität verbessert werden kann, als ein wichtiger Prädiktor für Mortalität (Vendrusculo *et al.*, 2019).

Eine Studie an COPD-Patienten fand einen Zusammenhang zwischen niedriger FFM und niedriger Muskelkraft. Diese Studie verglich zwei Gruppen. Diejenige Gruppe mit niedrigen

2. Literaturdiskussion

FFM-Werten war in ihrer sportlichen Leistungsfähigkeit stärker eingeschränkt als diejenigen mit niedrigem Gewicht und ausreichender FFM (Schols *et al.*, 1993). Daneben stellte man fest, dass bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Depletion von FFM und der Toleranz körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit besteht (Teopompi *et al.*, 2014).

Weitere Studien beschäftigten sich mit der Veränderung von FFM durch sportliche Betätigung. So konnte bei schwer erkrankten, erwachsenen CF-Patienten, die über einen gewissen Zeitraum ein Intervall Training durchführten, ein Anstieg der FFM beobachtet werden (Gruber *et al.*, 2014b). Da Protein und somit Muskelmasse einen großen Teil der FFM ausmachen (Müller *et al.*, 2016), geht man davon aus, dass Muskelaufbau mit einem Anstieg der FFM einhergeht. Diese Annahme wird durch eine Studie untermauert, in welcher Kinder, die aufgrund von einer Exazerbation hospitalisiert wurden, zusätzlich zu ihrem normalen Behandlungsregiment ein Krafttraining durchführten. Man beobachtete einen signifikanten Anstieg der FFM vom Tag der Einweisung bis zum Tag der Entlassung. Auch einen Monat nach Entlassung hielt sich die deutlicher erhöhte FFM innerhalb der Sportgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Selvadurai *et al.*, 2002).

Eine weitere Untersuchung, welche Unterschiede zwischen der Körperzusammensetzung von Interventionssportgruppe und Kontrollgruppe vergleicht, findet nach dreimonatiger Intervention keine signifikanten Gruppenunterschiede. Allerdings weist die Interventionsgruppe nach sechs Monaten einen signifikant höheren FFM-Wert auf als die Kontrollgruppe (Radtke *et al.*, 2017). Somit bestätigen viele Studien den positiven Einfluss von Sport auf die Körperzusammensetzung, vor allem auf die FFM.

Natürlich beeinflusst andersherum auch die Körperzusammensetzung die sportliche Kapazität. Dies konnte eine Studie zeigen, welche COPD-Patient*innen in Gruppen von Körperzusammensetzungs-Phänotypen einteilte. Hier zeigte sich, dass diejenigen Teilnehmenden, welche zusätzlich zu sportlicher Inaktivität noch Übergewicht und geringe Muskelmasse aufwiesen, eine schlechtere Leistungsfähigkeit hatten (Schneider *et al.*, 2021).

2.3.2 Mechanismen des Einflusses von körperlicher Aktivität auf Inflammation

Regelmäßige körperliche Aktivität wird unter anderem aufgrund ihrer vorteilhaften Wirkung auf ein breites Spektrum von chronisch inflammatorischen Erkrankungen empfohlen (Dimitrov, Hulteng and Hong, 2017). Auf der anderen Seite nimmt man an, dass sportliche Inaktivität zu einer erhöhten pro-inflammatorischen Belastung führt, unabhängig von Übergewicht (Bruunsgaard, 2005).

2. Literaturdiskussion

Die anti-inflammatorische Wirkung von konstanter, regelmäßiger sportlicher Betätigung konnte bereits in einigen Studien bestätigt werden (Marie, Petersen and Pedersen, 2005; Dalbello Tir, Labor and Plavec, 2017; Dimitrov, Hulteng and Hong, 2017). Aber auch der anti-inflammatorische Effekt von „akuter körperlicher Betätigung“ – hier durchgeführt als 20-minütige, moderate Sparteinheit –, wird beschrieben. Somit können schon kurze Sparteinheiten als effiziente Maßnahme zur Senkung pro-inflammatorischer Ereignisse bezeichnet werden (Dimitrov, Hulteng and Hong, 2017). Die akuten immunmodulatorischen Effekte von Sport auf inflammatorische Zytokine sind noch weniger untersucht als die des regelmäßigen Sports. So beziehen sich manche Studien auf anti-inflammatorische Wirkungen, welche bisher nur ex vivo nachweisbar waren (Dimitrov, Hulteng and Hong, 2017).

Nach aktueller Studienlage konnten bereits eindeutige Mechanismen der entzündungshemmenden Wirkung von Sport nachvollzogen werden. Außerdem wurden einige Parameter identifiziert, welche, maßgeblich durch Sport beeinflusst, ihre antientzündlichen Eigenschaften entfalten.

Gleeson *et al.*, 2011, beschreiben, dass sich Studien vor allem mit drei möglichen Mechanismen beschäftigten: Der Reduktion von viszeralem Fettgewebe, der Sekretion anti-inflammatorisch wirkender Zytokine aus angespannter Skelettmuskulatur und der verminderten Expression von Toll-like Rezeptoren auf Makrophagen und Monozyten.

Eine der bekannten Langzeitwirkungen von regelmäßiger sportlicher Aktivität ist die Reduktion von abdominalem und viszeralem Fettgewebe. Dieses wird bei Männern und Frauen altersunabhängig, gleichermaßen durch regelmäßigen Sport reduziert (Ross and Bradshaw, 2009). Fettgewebe spielt eine Rolle in pro-inflammatorischen Vorgängen. Eine erhöhte viszerale Fettmasse, oder die Zunahme dieser, geht mit erhöhter Produktion von entzündungssteigernden Zytokinen, beziehungsweise Adipokinen, einher. Zu diesen gehören unter anderem Leptin, TNF, IL-6, IL-8 und CC-Chemokine (Gleeson *et al.*, 2011). Einer der entzündungshemmenden Effekte des regelmäßigen Sports entfaltet sich also allein durch die Reduktion abdomineller Fett-Depots. Die Reduktion von Fettgewebe wirkt durch eine verminderte Sekretion proinflammatorischer Adipokine indirekt antiinflammatorisch (Gleeson *et al.*, 2011).

Regelmäßiger Sport führt neben der Reduktion von Fettgewebe auch zu einer Aktivierung von Skelettmuskeln. Kontrahierende Skelettmuskeln leisten einen positiven Beitrag zur anti-inflammatorischen Wirkung der regelmäßigen körperlichen Aktivität. Diese gesteigerte,

2. Literaturdiskussion

entzündungshemmende Wirkung der Skelettmuskulatur nach dem Sport, wird vor allem von einer erhöhten Sekretion des IL-6 vermittelt (Marie, Petersen and Pedersen, 2005).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der IL-6-Plasmaspiegel während akuter, sportlicher Betätigung, vorübergehend um das bis zu 100-fache ansteigt und nach Beendigung des Sports wieder abfallen (Bruunsgaard, 2005). Der Anstieg der IL-6-Plasmakonzentration wird beeinflusst von der Intensität der Sporeinheit, ihrer Dauer, der angesprochenen Muskelmasse und der Leistungsfähigkeit der Person (Pedersen, Steensberg and Schjerling, 2001). Anders als hepatisch oder von Monozyten sezerniertes IL-6 wird muskuläres IL-6 unabhängig von TNF-alpha sezerniert (Dalbello Tir, Labor and Plavec, 2017).

Es kann also angenommen werden, dass Veränderungen in der Konzentration des zirkulierenden IL-6 eine direkte Antwort auf Sport darstellen. Insgesamt geht man davon aus, dass regelmäßige, verstärkte Muskelkontraktionen mit der Sekretion verschiedener Zytokine/Myokine einhergehen, welche pro-inflammatorische Aktivität außerhalb des Muskels und innerhalb der Muskulatur selbst unterdrücken (Bruunsgaard, 2005). IL-6 kann sowohl als pro-inflammatorisches als auch als anti-inflammatorisches Zytokin wirken und wird von verschiedenen Zelltypen exprimiert und sezerniert (Dalbello Tir, Labor and Plavec, 2017).

Die Rolle des IL-6 im Organismus wird noch diskutiert, da es einerseits als einer der Risikofaktoren gilt, welche mit chronischer Inflammation assoziiert werden (Bruunsgaard, 2005), Andererseits konnten einige Studiendie wichtigen anti-inflammatorischen Mechanismen von muskulär sezerniertem IL-6 erarbeiten (Marie, Petersen and Pedersen, 2005; Dalbello Tir, Labor and Plavec, 2017).

Der vorübergehende Anstieg der IL-6-Konzentration im Serum geht einher mit dem Anstieg weiterer zirkulierender Zytokine, welche anti-inflammatorische Wirkungen haben. Dabei handelt es sich um IL-10 und den IL-1-Rezeptor Antagonisten. Zu den anti-inflammatorischen Effekten von IL-10 gehört unter anderem die Hemmung der Produktion von IL-1 β , TNF-alpha und Chemokinen, wie zum Beispiel IL-8 (Marie, Petersen and Pedersen, 2005). Den Effekt von IL-6 auf die Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine konnten Forscher aufdecken, indem sie einer Interventionsgruppe intravenös rekombinantes humanes IL-6 verabreichten. Die Plasmakonzentration dieses verabreichten Interleukins entsprach der Menge, welche während anstrengender sportlicher Aktivität ins Plasma freigesetzt wird. Ein signifikanter Anstieg von IL-1-Rezeptor-Antagonist und IL-10 konnte verzeichnet werden. Man beobachtete zusätzlich einen Anstieg von neutrophilen Granulozyten in der Gruppe, welche die IL-6-Infusionen erhielt. Die Konzentration zirkulierender Neutrophiler normalisierte sich aber mit abnehmender IL-6-Konzentration wieder (Steensberg *et al.*, 2003).

2. Literaturdiskussion

Somit lässt sich feststellen, dass eine wichtige entzündungshemmende Wirkung des während der Muskelkontraktion muskulär sezernierten Interleukins, die Induktion anti-inflammatorischer Zytokine ist. Ein weiterer Einfluss der hohen Konzentrationen von IL-6, ist die Suppression von endotoxin-induzierter Erhöhung von TNF-alpha-Plasmaspiegeln (Marie, Petersen and Pedersen, 2005). Dagegen konnten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen einem IL-6-Anstieg und TNF-alpha-Konzentrationen nachweisen (Steensberg *et al.*, 2003). Es wird diskutiert, inwiefern Sport über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, IL-6 unabhängig zu einer Reduktion von TNF-alpha führen kann. Man fand schon in den 90er Jahren heraus, dass Epinephrin die Produktion von TNF-alpha hemmt (Van Der Poll and Lowry, 1997).

Der letzte Hauptmechanismus, welcher beschrieben werden soll, ist der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Expression von Toll-like Rezeptoren auf Makrophagen und Monozyten. Toll-like Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von pathogenen Mikroorganismen. Ihre Aktivierung führt zu einer erhöhten Expression und Sekretion inflammatorischer Zytokine, welche wiederum chronische Inflammationen unterhalten können (Gleeson *et al.*, 2011). Aktuelle Studien legen die Vermutung nahe, dass Toll-like Rezeptoren möglicherweise am Zusammenhang zwischen sportlich inaktivem Lebensstil und Inflammation beteiligt sind (Gleeson *et al.*, 2011).

Studien zu körperlichem Training und Gruppenvergleiche zwischen sportlich Aktiven und Inaktiven konnten belegen, dass aus dem Blut aktiver Teilnehmer gewonnene Monozyten in vivo weniger stark auf Endotoxin-Stimulation reagierten. Beschriebene Monozyten induzierten also eine geringere Ausschüttung von Zytokinen (Gleeson *et al.*, 2011). Aktuellere Studien bestätigen, dass regelmäßig durchgeführtes, aerobes Training, effektiv die Expression des Toll-like Rezeptors 4 auf Immunzellen minimiert. Dies zieht eine verminderte Kaskade der Zytokin Ausschüttung nach sich und hat somit anti-inflammatorische Effekte (Chen *et al.*, 2020).

Wichtig ist, sich die bereits erwiesenen entzündungshemmenden Auswirkungen von Sport vor Augen zu führen, ohne zu vergessen, dass dies gleichzeitig bedeutet, dass wichtige Funktionen des Immunsystems abgeschwächt werden. So geht man davon aus, dass beschriebene Effekte wahrscheinlich an der erhöhten Infektanfälligkeit von Spitzensportlern beteiligt sind (Gleeson *et al.*, 2011).

Viele der beschriebenen immunmodulatorischen Effekte von Sport beziehen sich auf die Wirksamkeit von Sport bei bestehender chronischer, subklinischer, systemischer Inflammation

und dem Risiko daraus folgender Erkrankungen. Auf die Wirkung von Sport auf das chronische Inflammationsgeschehen im Rahmen der CF wird im Folgenden unter Berücksichtigung bereits beschriebener Mechanismen weiter eingegangen.

2.3.3 Einfluss von körperlicher Aktivität spezifisch auf das chronische Inflammations- und Infektionsgeschehen bei CF

Die chronischen Infektionen der Lunge sowie die daraus folgende oder unabhängig davon auftretende chronische Inflammation, sind treibende Kräfte der Krankheitsprogression der CF. Die generelle entzündungshemmende Wirkung von Sport und der Einfluss von körperlicher Aktivität auf entzündliches Milieu, konnten bereits in einigen Studien nachgewiesen werden. Auch in der CF-Forschung wurde festgestellt, dass regelmäßiger Sport eine regulatorische Wirkung auf die chronische Inflammationssituation der Betroffenen hat (Nigro *et al.*, 2021). Umgekehrt führen chronische Inflammation und Infektion der Lunge zu einer geringeren Leistungsfähigkeit und sportlicher Kapazität. Somit ist die Möglichkeit des Sports, und mit dieser auch die potenzielle Einflussnahme auf das Entzündungsgeschehen, durch genau dieses selbst limitiert (van de Weert-van Leeuwen *et al.*, 2012). Dies hebt wiederum die Wichtigkeit von Infektionsprävention und Behandlung hervor, damit Betroffene von den multiplen positiven Einflüssen körperlicher Aktivität profitieren können.

Um den Einfluss von Sport spezifisch auf TNF-alpha zu untersuchen, teilte man ein Kollektiv von 85 CF-Patient*innen in zwei Gruppen ein: 42 der Teilnehmenden nahmen innerhalb von drei Jahren vor Beginn der Studie an einem individualisierten, durch Sportmediziner und Physiotherapeuten betreuten Sportprogramm teil. Dieses enthielt sowohl aerobes als auch anaerobes Training. Die übrigen 43 waren nicht regelmäßig sportlich aktiv. Es konnte bestätigt werden, dass sportliche Aktivität einen unabhängigen Einflussfaktor auf das Entzündungsgeschehen darstellt und signifikant mit serologischer TNF-alpha-Konzentration assoziiert ist. Die Sportgruppe wies eine geringere Abnahme der Lungenfunktion auf. Innerhalb der nicht körperlich aktiven Gruppe fand man eine signifikant positive Korrelation zwischen TNF-alpha und IL-6 (Nigro *et al.*, 2021).

Diese Ergebnisse könnten zu der Annahme führen, dass bei fehlender oder verminderter körperlicher Aktivität, die bei der CF so gefährlichen inflammatorischen Kreisläufe aufrechterhalten werden. Neben der wichtigen hemmenden Wirkung von körperlicher Aktivität auf inflammationsfördernde Zytokine bei CF hat Sport bei Betroffenen auch einen bedeutenden Einfluss auf die Hochregulation anti-inflammatorischer Mechanismen. Langzeitige, regelmäßige sportliche Aktivität, führt zu einer erhöhten Serumkonzentration von Adiponectin (Polito *et al.*, 2019).

2. Literaturdiskussion

Die Studie von Polito et. al, 2019, konnte zeigen, dass eine erhöhte Adiponectin-Konzentration mit einer verminderten Abnahme der ppFEV₁ bei langfristig sportlich aktiven CF-Patienten einherging. Adiponectin ist ein wichtiges anti-inflammatorisch wirkendes Zytokin. In vitro durchgeführte Studien konnten die entzündungshemmende Wirkung von Adiponectin auf pulmonale Zellen bestätigen (Nigro *et al.*, 2013). Außerdem haben Adiponectine potenziell Einfluss auf die Überlebensfähigkeit von pulmonalen Epithelzellen, indem sie der toxischen Wirkung von TNF-alpha und IL-1 β entgegensteuern (Nigro *et al.*, 2013).

Regelmäßige körperliche Aktivität hat nachweislich auch einen Einfluss auf das systemische Entzündungsgeschehen nach durchgemachter Exazerbation. So konnte anhaltende, direkt nach der Hospitalisierung begonnene sportliche Betätigung, negativ mit im Plasma messbarer Inflammation (IL-6, IL-8 und TNF-alpha) korreliert werden. Ein positiver Zusammenhang zeigte sich zwischen Sport, post-Exazerbation und der ppFEV₁ (Burton *et al.*, 2020).

Zwar gibt es keinen unmittelbaren Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Inflammationsgeschehen bei CF-Erkrankten. Die durch Sport geförderten beschriebenen Prozesse wirken sich allerdings direkt auf die Inflammation aus. Sport beeinflusst zudem auch die Körperzusammensetzung, sowie die Lungenfunktion. Ebenso wird die sportliche Kapazität von Ernährungsstatus und Anteil der FFM beeinflusst (Teopompi *et al.*, 2014). Körperzusammensetzung selbst nimmt wiederum einen wichtigen Einfluss auf sowohl chronische Inflammation als auch Infektion und damit die Lungenfunktion.

Auch nicht zu vergessen ist, dass chronische und/oder akute Infektionen der Lunge und damit einhergehende überschießende Inflammation, diesen gesamten Kreislauf negativ beeinflussen. Abschließend lässt sich aus den oben genannten Erkenntnissen zusammenfassen, dass alle beschriebenen Faktoren nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind, sondern sich vielmehr gegenseitig beeinflussen.

Folgende Grafik stellt diesen Zusammenhang stark vereinfacht dar.

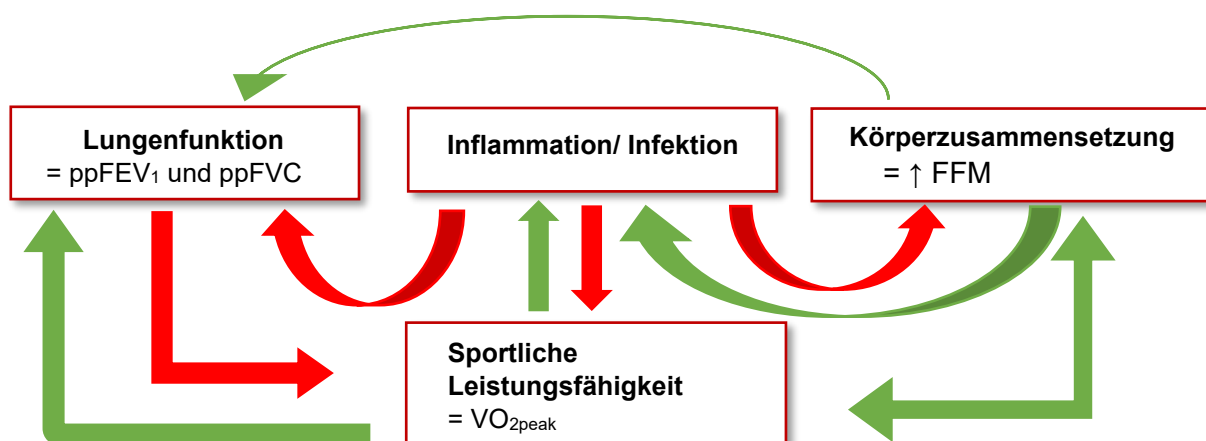


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des gegenseitigen Einflusses diskutierter Faktoren aufeinander. Negative Einflüsse sind mit roten Pfeilen dargestellt, positive Einflüsse mit grünen Pfeilen. Inflammation und/oder Infektion beeinflussen sowohl Lungenfunktion als auch die Körperzusammensetzung und die sportliche Leistungsfähigkeit negativ. Eine Verbesserung der Körperzusammensetzung kann einerseits durch Sport aber auch durch verminderte Inflammation erreicht werden. Diese Steigerung der FFM hat wiederum einen positiven Einfluss auf Inflammation, Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion. Erhöhte sportliche Kapazität beeinflusst chronische Inflammation, Lungenfunktion und die FFM-Zunahme positiv.

3 Materialien und Methoden

3.1 Methodik

3.1.1 Studienaufbau

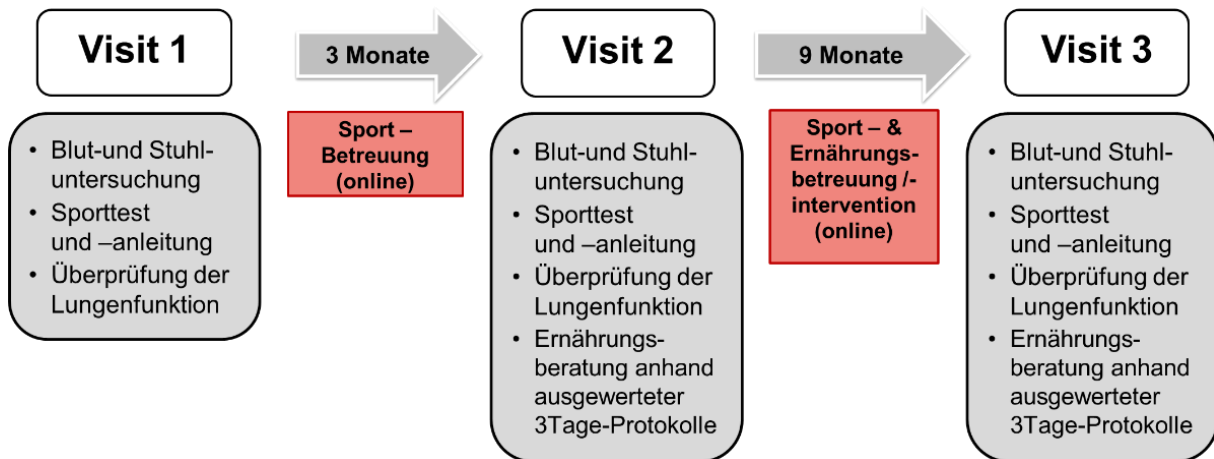


Abbildung 4: Studiendesign

Die Studienteilnehmerinnen und -Teilnehmer absolvierten ein 12-monatiges, internetgestütztes, personalisiertes und leistungsangepasstes Sportprogramm. Zudem erhielten sie eine individuelle Ernährungsberatung sowie eine Probiotikum-Supplementation (*Lactobacillus rhamnosus*) welche ab Visit 2 stattfand. Zu Beginn der Studie (Visit 1), nach 3 Monaten (Visit 2) und nach 12 Monaten (Visit 3) wurden Entzündungsparameter im Blut, die Lungenfunktion, die Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) sowie der BMI erhoben.

3.1.2 Individuelle Ernährungsberatung

Zum Zeitpunkt von Visit 2 und Visit 3 wurden den Studienteilnehmern spezifische Protokolle ausgehändigt, auf welchen sie ihre Ernährung über drei Tage lang dokumentieren sollten. Diese Protokolle wurden anschließend hinsichtlich der Zusammensetzung der Ernährung ausgewertet. Die Ernährungszusammensetzung wurde dabei unterteilt in: Kohlenhydrate, Fette, Eiweiß, Ballaststoffe und Alkohol.

Aus den Protokollen ließ sich der jeweilige prozentuale Anteil der Ernährungsbestandteile bestimmen, woraus dann der prozentuale Mittelwert der drei Tage errechnet wurde. Außerdem bestimmt wurde der Gesamtenergiewert der Ernährung in Kilokalorien. Auch hier wurde der Mittelwert des dreitägigen Protokolls für jeden Patienten errechnet und der Gesamtenergiewert bezogen auf das individuelle Gewicht jedes Patienten angegeben.

Auf Grundlage der ausgewerteten Protokolle wurde zum Zeitpunkt V2 und V3 eine individuelle Ernährungsberatung durchgeführt und die Supplementation von *Lactobacillus rhamnosus* vorgenommen.

3.1.3 Erhebung von Entzündungsparametern im Blut und Stuhl

Zur Untersuchung des chronischen Inflammationsgeschehens der CF-Patienten wurde die Erhebung spezifischer Inflammationsparameter festgelegt. Nach gängigen klinischen Standards wurde den Studienteilnehmern zu den drei festgelegten Zeitpunkten Blut abgenommen. Ein Teil dieses Blutes wurde anschließend im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz analysiert. Der andere Teil wurde zur Bestimmung der Parameter TNF-alpha, IL-1 β und IL-10 in ein externes Labor verschickt.

Die potenziellen Veränderungen des Parameter TNF-alpha im Blut werden zu den primären Zielgrößen gezählt. Der Einfluss der einjährigen Intervention auf Interleukine 6, 8 und 10, Immunglobuline und CRP gehören zu den sekundären Zielgrößen.

Für die Stuhluntersuchung erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein spezielles Sammel-Set, so dass sie diesen zu Hause sammeln konnten. Nach Entnahme wurde der Stuhl im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden von den Teilnehmern in der CF-Ambulanz abgegeben. Auch der Stuhl wurde anschließend im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz analysiert.

3.1.4 Bestimmung der Lungenfunktion

Eine Überprüfung der Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie fand zu jedem Visit statt. Dabei wurden die Parameter FEV₁ beziehungsweise ppFEV₁, FVC beziehungsweise ppFVC und deren mögliche jeweilige Veränderungen als sekundäre Zielgrößen der Studie festgelegt.

3.1.5 Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels

Bioelektrischer-Impedanzanalyse

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Visit 1), nach 3 Monaten (Visit 2) und nach 9 Monaten (Visit 3) wurden mittels BIA diejenigen Parameter erhoben, welche zur Errechnung der FFM der Probanden benötigt wurden. Bei der BIA wird schwacher Wechselstrom mit hoher Frequenzzahl mittels Elektroden durch den Körper geleitet. Anhand des Widerstandes, den der Körper dem Wechselstrom entgegensetzt, erhält man Messwerte, mit welchen sich die FFM bestimmen lässt. Bei diesen Messwerten handelt es sich um den Wechselstromwiderstand (Z), die Reaktanz (X_c), die Resistanz (R) und den Phasenwinkel (P_w).

Im Rahmen eines jeden Visits wurden bei jedem Patienten drei Messungen durchgeführt, aus welchen der Durchschnitt berechnet wurde. Anschließend ließ sich mit Hilfe der Formel von Charatsi *et al.*, 2016 und den durchschnittlichen Messwerten die FFM in Kilogramm zu den jeweiligen drei Zeitpunkten innerhalb des Studienzeitraumes errechnen. Um die FFM der einzelnen Patienten besser interindividuell vergleichbar zu machen und sie auch mit den FFM-Werten einer größeren gesunden Kohorte vergleichen zu können, wurde anschließend der FFMI errechnet (Vanitallie *et al.*, 1990). Dieser teilt die errechnete FFM der einzelnen Patienten durch deren Größe in m².

Der FFMI lässt sich in Percentile einordnen. Hier stehen bisher nur die Daten einer großen Kohorte aus der Schweiz zur Verfügung, welche 5.635 gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 24 und 98 Jahren einschloss (Schutz, Kyle and Pichard, 2002).

Tabelle 2: Perzentile des FFMI eingeteilt nach Geschlecht und Alter (Schutz, Kyle and Pichard, 2002)

Age (y)	P5		P10		P25		P50		P75		P90		P95	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
<i>Fat-free mass index (kg/m²)</i>														
18–34	16.8	13.8	17.2	14.1	18.0	14.7	18.9	15.4	19.8	16.2	20.5	17.1	21.1	17.6
35–54	17.2	14.4	17.6	14.7	18.3	15.3	19.2	15.9	20.1	16.7	21.1	17.5	21.7	18.0
55–74	17.0	14.1	17.6	14.6	18.4	15.4	19.4	16.2	20.3	17.4	21.1	18.4	22.1	19.0
> 75	16.6	12.9	16.9	13.7	17.6	14.7	18.5	15.9	19.4	17.0	20.9	18.1	21.2	18.7
<i>Fat mass index (kg/m²)</i>														
18–34	2.2	3.5	2.5	3.9	3.2	4.6	4.0	5.5	5.0	6.6	6.1	7.8	7.0	8.7
35–54	2.5	3.4	2.9	3.9	3.7	4.8	4.8	5.9	6.0	7.3	7.2	8.8	7.9	9.9
55–74	2.8	4.5	3.4	5.4	4.3	6.5	5.7	8.3	7.2	10.3	8.4	12.0	9.3	13.5
> 75	3.7	4.9	4.3	5.6	5.2	7.5	6.4	9.3	7.6	11.4	9.0	13.5	10.1	14.3

3.1.6 Bestimmung der Körperfettmasse mittels Kalipometrie

Kalipometrische Messungen der Hautfaltendicke bei allen teilnehmenden Patienten ermöglichten die Bestimmung der Körperfettmasse in Prozent zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3. Messpunkte waren:

- Trizeps (Mitte der Oberarmrückseite)
- Bizeps (Mitte der Oberarm Vorderseite)
- Hüfte (diagonale Hautfalte oberhalb der Crista iliaca = suprailiakaal)
- Bauch (seitlich vom Bauchnabel)
- Subscapular (Schulterblattspitze).

Jeder Messpunkt wurde dreimal gemessen und die durchschnittlichen Messwerte dienten als Grundlage für weitere Berechnungen. Anhand der Formel von Slaughter *et al.*, 2005, ließ sich anschließend die Körperfettmasse in Prozent bestimmen. Die Formel von Slaughter *et al.*

wurde ausgewählt, da sie, anders als andere zur Verfügung stehende Formeln, das Geschlecht und die Altersgruppe der Patienten mit einbezieht (Rodríguez *et al.*, 2005). Eine Darstellung der möglichen, verwendbaren Formeln zur Berechnung der Fettmasse in Prozent ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3: Einige Beispiele veröffentlichter Gleichungen zur Berechnung von Körperfett bei jungen Erwachsenen mittels Hautfaltendicke (Rodríguez *et al.*, 2005)

Autoren	Population	Gleichungen
Siri (1961)	Erwachsene	M und W: Fett (%) = 495/D-450
Lohmann et. al (1984)	Präpubertäre Kinder	M und W: Fett (%) = 530/D -489
Weststrate und Deurenberg (1989)	10-18-jährige	W: Fett (%) = [553-7,3(Alter-10)] / D - [514 - 8 (Alter-10)] M: Fett (%) [562-4,2(Alter-2)] / D - [525-4,7 (Alter - 2)]
Brook (1971)	1-11-jährige	W: D=1,2063-0,0999 (LOG-Summe aus 4 Hautfalten) M: D=1,166-0,07 (LOG-Summe aus 4 Hautfalten)
Johnston et. al (1988)	8-14-jährige	W: D=1,144-0,06 (LOG-Summe aus 4 Hautfalten) M: D=1,166-0,07 (LOG-Summe aus 4 Hautfalten)
Sarria et al (1998)	11-17-jährige	M (11-13,9): D=1,516-0,0658(LOG-Summe aus 4 Hautfalten) M (14-16,9) D=1,169-0,0693 (LOG-Summe aus 4 Hautfalten)
Lean et. al (1996)	18-64,3-jährige	W: Fett (%) = 0,730 B; I + 0,548 tric + 0,270 Alter - 5,9 M: Fett (%) = 0,742 BMI + 0,95 tric + 0,335 Alter - 20

3.1.7 Analyse des Sputums

Zu jedem Visit wurden in der CF Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz Sputum- Proben der Teilnehmerinnen und Teilnehmer gewonnen. Diese wurden anschließend im Institut für Mikrobiologie konventionell mikrobiologisch bearbeitet. Zur Anzucht der Bakterien und Pilze genutzte Nährmedien sind hier unter anderem der MacConkey-Agar, der Burkholderia-cepacia-selektiv Agar, CNA-Blutagare, Kochblutagare und der Sabouraud-Dextrose-Agar.

3.1.8 Erhebung der Leistungsdaten/Sportdaten

Zu jedem Visit wurden die Patienten in der Abteilung der Sportmedizin der Unimedizin Mainz einem Leistungstest unterzogen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde ein sechsminütiger Gehstest und ein Test zur Überprüfung der Koordination durchgeführt. Es wurden spiroergometrische Messungen angeschlossen, während die Patienten eine Strecke auf dem Laufband zurücklegten. Erhoben wurden die zurückgelegte maximale Laufstrecke, die Peak Power in Watt und die VO₂max in Litern pro Minute.

Die Auswertung der im Rahmen der Studie erhobenen Sportdaten erfolgt nicht in nachfolgender Arbeit, sondern in einer weiteren veröffentlichten Arbeit, welche dasselbe Kollektiv betrachtete (Hillen *et al.*, 2021).

3.1.9 Ethikvotum und Zustimmung der Teilnahme

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und

wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt
Rheinland-Pfalz genehmigt (RN 837.288.16 (10607)).

Alle erwachsenen Probanden stimmten schriftlich zu, und die Eltern oder Erziehungsberechtigten der minderjährigen Teilnehmer gaben in deren Namen ebenfalls eine schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme.

3.2 Statistische Methoden

3.2.1 Verwendete Software

Alle für die folgende statistische Auswertung verwendeten Methoden wurden mit der Software IBM SPSS Statistics Version 27 durchgeführt.

3.2.2 Intraindividueller Verlauf von Daten (FFM, FM, ppFEV₁, ppFVC und BMI) eines einzelnen Patienten über den Zeitraum eines Jahres

Der intraindividuelle Verlauf ausgewählter Parameter ist in Liniendiagrammen dargestellt, bei welchen die Zeit, sprich die drei Messzeitpunkte, auf der x-Achse und der darzustellende Parameter auf der y-Achse platziert wurden. Die Verläufe einzelner Patienten sind farblich hervorgehoben, um Patienten graphisch miteinander vergleichen zu können.

Boxplots wurden erstellt, um den Verlauf der Mediane + Range einzelner Parameter über den gesamten Studienzeitraum aufzuzeigen. Anhand deskriptiver Analyse der Daten, welche die Berechnung von Medianen, Range und Standardabweichungen der Daten ermöglicht, konnten die Verläufe der interessanten Parameter für das gesamte Kollektiv dargestellt und analysiert werden.

3.2.3 Korrelationen zwischen den Parametern intraindividueller Verläufe

Um potenzielle Zusammenhänge zwischen den einzelnen Messwerten, welche Gegenstand der Analyse intraindividueller Verläufe waren, darzustellen wurden Spearman-Korrelationen errechnet. Diese Korrelationen wurden jeweils in Korrelationstabellen dargestellt. Zur besseren graphischen Beurteilung bestehender Zusammenhänge wurden diese farblich hervorgehoben, angelehnt an die Interpretation der Größe von Korrelationskoeffizienten nach Mukaka, 2012.

Ein Korrelationskoeffizient von $p > 0,5$ ($< -0,5$) wurde als signifikant festgelegt.

Die Korrelation zwischen den bestimmten Inflammationsparametern und der Lungenfunktion wurden anders als die restlichen Parameter nicht zu jedem Messzeitpunkt/Visit bestimmt, sondern über den gesamten Studienzeitraum. Diese Korrelationen sind zusätzlich in Streudiagrammen dargestellt.

Tabelle 4: Regel für die Interpretation der Korrelationskoeffizientengröße (Mukaka, 2012)

Korrelationskoeffizient	Interpretation
0,9 bis 1 (-0,9 bis -1)	Sehr hohe positive (negative) Korrelation
0,7 bis 0,9 (-0,7 bis -0,9)	Hohe positive (negative) Korrelation
0,5 bis 0,7 (-0,5 bis -0,7)	Mäßige positive (negative) Korrelation
0,3 bis 0,5 (-0,3 bis -0,5)	Niedrige positive (negative) Korrelation
0,0 bis 0,3 (-0,0 bis -0,3)	Nichtige Korrelation

3.2.4 Analyse des Einflusses der Zeit (= Studienzeitraum/Intervention) auf verschiedene abhängige Variablen: FFM, FFMI, FM, BMI, ppFEV1 und ppFVC

Um den Einfluss der Zeit und somit der interventionellen Maßnahmen der Studie auf die FFM, den FFMI, die Fettmasse und den BMI der Patienten zu analysieren wurde ein Repeated measures ANOVA durchgeführt. Die Zeit ist dabei die unabhängige Variable. Eine Überprüfung der zu erfüllenden Voraussetzungen der Daten war selbstverständlich und erfolgte vor Durchführung der Repeated measures ANOVA. So wurde die Normalverteilung der Daten mittels Shapiro-Wilk Test bewiesen und die Sphärizität der Daten mittels des Mauchley-Tests nachgewiesen. Die jeweiligen Signifikanzniveaus der beiden Tests wurden auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Bei nicht vorhandener Sphärizität der Daten kam die Korrektur nach Greenhouse-Geissner zur Anwendung.

Das Signifikanzniveau des Haupteffekts der ANOVA mit Messwiederholungen wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen einem oder mehreren Zeitpunkten wurde zur Verfeinerung des Verfahrens und zur Anpassung bei Mehrfachvergleichen der Bonferroni post-hoc Test angeschlossen. Mit diesem sind paarweise Vergleiche zwischen einzelnen Studienzeitpunkten möglich. Bei fehlender statistischer Signifikanz entfiel der post-hoc Test.

3.2.5 Korrelation von Verlauf/Änderung der FFM und Verlauf/Änderung der festgelegten Entzündungsparameter von V1 zu V2, V2 zu V3 und über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3)

Die Differenzen der Werte von FFM und der Entzündungsparameter IL-8, TNF-alpha und Neutrophilen Granulozyten wurden von Visit 1 zu Visit 2, von Visit 2 zu Visit 3 und von Visit 1 zu Visit 3 ausgerechnet. Es wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Zu- oder Abnahmen der Werte mittels Spearman-Korrelation nachzuweisen.

Ein Korrelationskoeffizient von $p > 0,5$ ($< -0,5$) wurde als signifikant festgelegt. Die analysierten Korrelationen sind im Ergebnisteil tabellarisch und grafisch dargestellt und signifikante Zusammenhänge entsprechend hervorgehoben. Für die Einordnung der Größe errechneter Korrelationskoeffizienten siehe Tabelle 4. Zur besseren graphischen Darstellung einer möglichen Korrelation wurden außerdem Streudiagramme erstellt, welche im Ergebnisteil abgebildet sind.

3.2.6 Auswertung der Ernährungsprotokolle

Der durchschnittliche, über drei Tage zu sich genommene Energiewert in Kilokalorien, wurde auf das jeweilige Körpergewicht der einzelnen Patienten umgerechnet und in kcal/kgKG angegeben. Die Ernährungsbestandteile wurden in Prozent der totalen Kilokalorien-Zufuhr angegeben.

In Form von Kreisdiagrammen lassen sich die Ernährungsanteile in Prozent einfach ablesen. Änderungen der Ernährungsgewohnheiten von V1 zu V3 wurden somit für jeden Patienten einzeln anhand der Diagramme analysiert. Änderungen innerhalb des gesamten Kollektivs wurden mittels deskriptiver Analyse der Daten, Ermittlung der Mediane und Standardabweichungen untersucht.

3.3 Kollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 18 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter von 13 bis 52 Jahren. Alle Teilnehmer sind in unterschiedlichem Schweregrad an CF erkrankt und nahmen im Rahmen ihrer Möglichkeiten an der Studie teil.

16 der 18 eingeschlossenen Probanden nahmen am gesamten Studienzeitraum eines Jahres teil. Patient 12 entschied sich nach Visit 1 aus der Studie auszuschneiden. Patient 8 konnte die Studie aufgrund eines Umzuges ab Visit 2 nicht weiter begleiten. Patient 16 wurde nur während des Zeitraumes der Studie in der CF Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz betreut. Daher waren nicht alle klinischen Daten zu erheben.

Tabelle 5: Studienteilnehmerzahl, Verteilung von Geschlecht, Alter, Lungenfunktion und BMI der Teilnehmer (Range = min. – max.)

Charakteristika	Visit 1	Visit 2	Visit 3
Studienteilnehmerzahl	18	17	16
Demographik			
männlich:weiblich	10:8	9:8	9:7
Alter (Jahre)			
Median ± SD	29±11.475	29±11.475	30,5±11.475
Range	13-52	14-52	14-53
Lungenfunktion			
ppFEV1	N=18	N=17(missing P12)	N=15 (missing P8, P12, P16)
Median ± SD	73.55±17.7	73.3±19.99	71.5±22.96
Range	40.0-97.4	36.3-101.7	23.2-96.2
ppFVC	N=18	N=17 (missing P12)	N=15 (missing P8, P12, P16)
Median ± SD	87.9±13.05	86.2±15.24	86.4±18.33
Range	62.0-109.2	60.8-113	41.7-106.8
BMI	N=18	N=17 (missing P12)	N=15 (missing P8, P12 & P16)
Median ± SD	22,75±2,15	22±2,29	22,4±2,93
Range	18,08-26,9	17,7-26,9	17,1-28,4

Tabelle 6: Alter bei Diagnose, Art der Mutation, sowie Komorbiditäten. Ausgenommen der speziellen Komorbiditäten der Lunge.

Charakteristika	
Alter bei Diagnose (in Jahren):	
Median ± SD	0.5 ± 4.940
Range	0.0-14

Art der Mutation:	
F508 homozygot	7 (43,75 %)
F508 heterozygot	6 (37,5 %)
andere	3 (18,75 %)
Komorbiditäten:	N=16
Pankreas Insuffizienz (exokrin)	15 (93,75 %)
Insulin abhängiger DM	7 (38,9 %)
Lebererkrankung	9 (56,25 %)
Cholezystolithiasis	5(31,25 %)
Pansinusitis	3 (23 %)
Arthritis	3 (23 %)
Depression	2 (15 %)
Osteopenie/-porosis	2 (15 %)

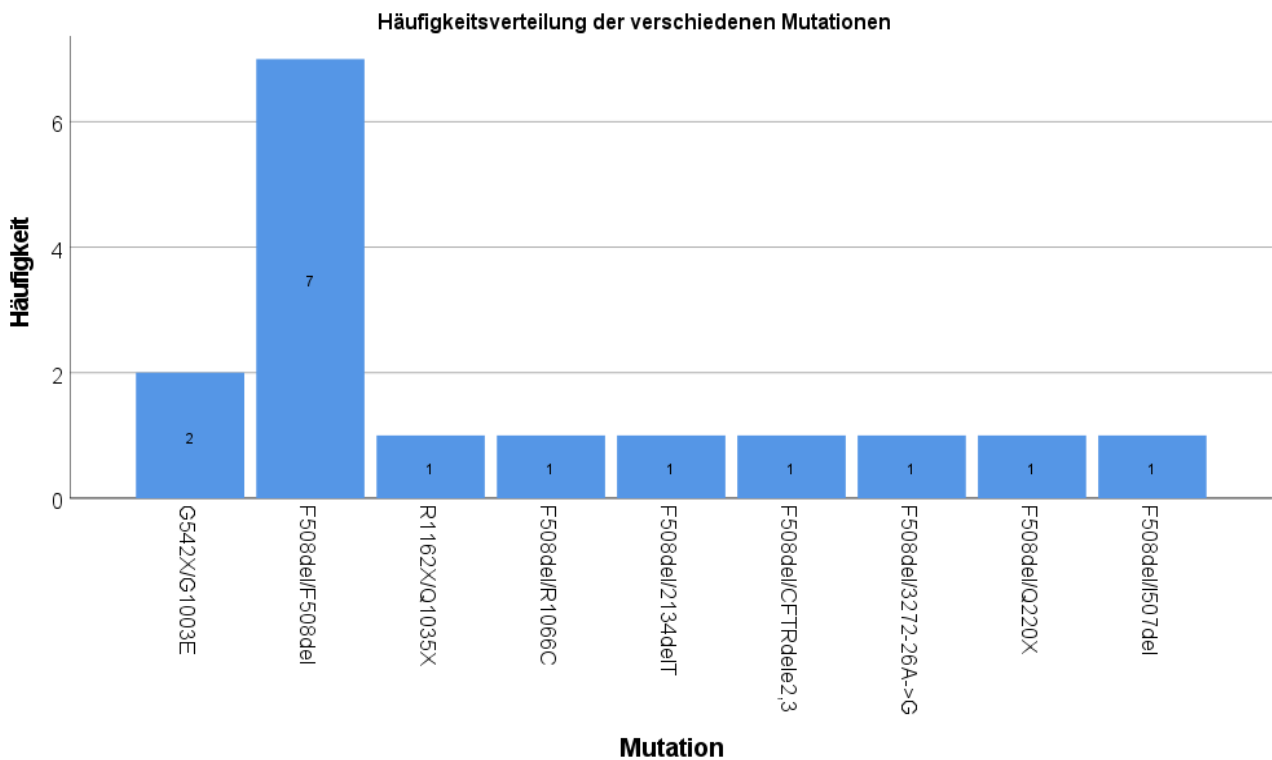


Abbildung 5: graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung verschiedener Mutationen innerhalb des Kollektivs

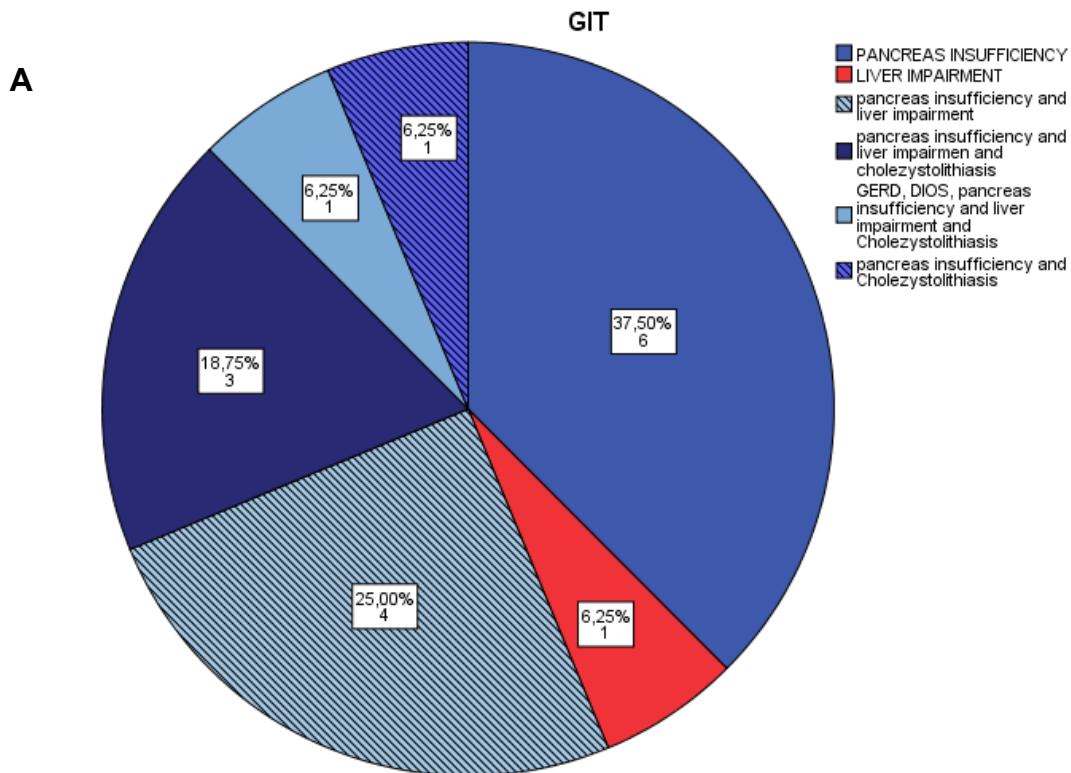


Abbildung 6: Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten des Kollektivs im Kreisdiagramm

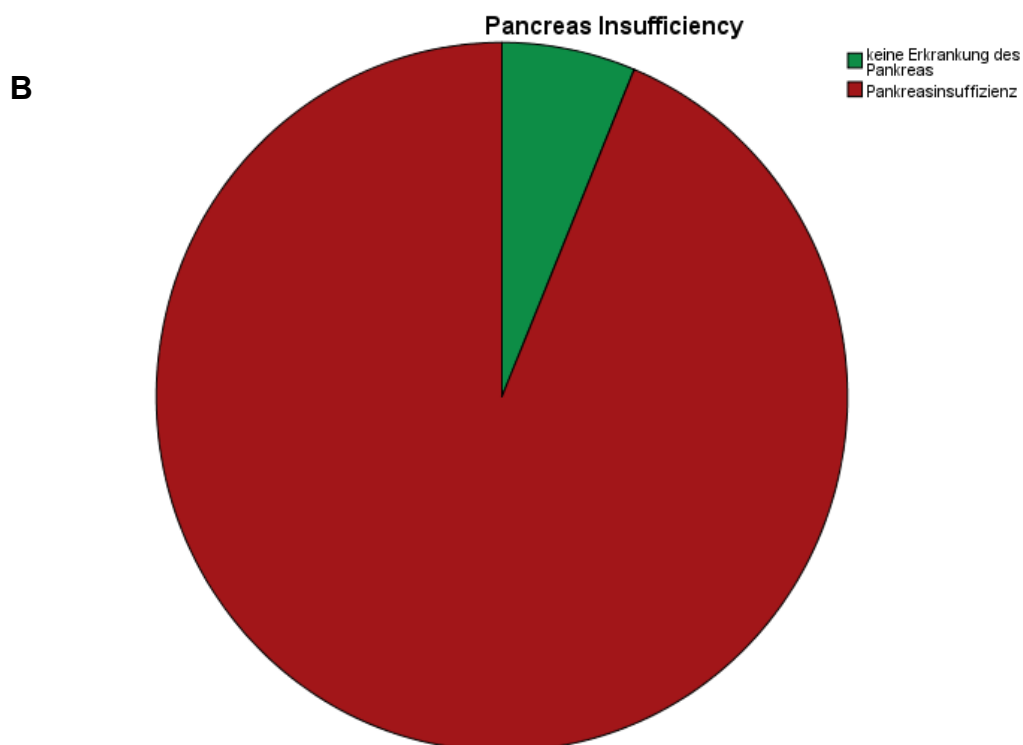
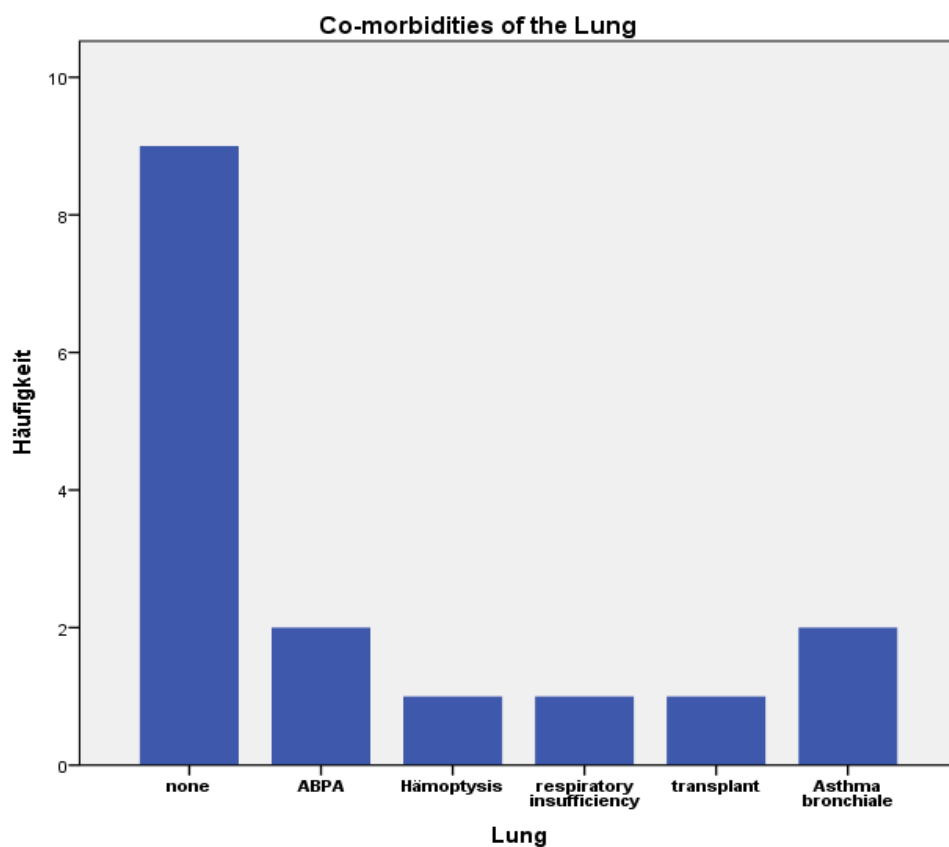


Abbildung 7: Häufigkeit der Pankreasinsuffizienz als Komorbidität im Patientenkollektiv

Tabelle 7: Spezielle Komorbiditäten der Lunge

Komorbiditäten der Lunge:	
keine	9 (56,25 %)
ABPA	2 (12,5 %)
Hämoptysen	1 (6,25 %)
Transplantat	1 (6,25 %)
Asthma bronchiale	2 (12,5 %)

**Abbildung 8: Darstellung spezieller Komorbiditäten der Lunge****Tabelle 8: Hospitalisierungen innerhalb des Studienzeitraumes**

Hospitalisierungen im Studienjahr	N=15
keine	10 (66,67 %)
1	2 (13,33 %)
2	3 (20 %)

Tabelle 9 : Medikamenteneinnahme innerhalb des Kollektivs zum jeweiligen Visit

Medikament	Anzahl der Einnahmen im Kollektiv: VISIT 1 (n=16)	Anzahl der Einnahmen im Kollektiv: VISIT 2 (n=15)	Anzahl der Einnahmen im Kollektiv: VISIT 3 (n=14)
Tobramycin_inh	2	1	1
Colistin_inh	9	7	7
Aztreonam_inh	2	3	1
DPI Tobramycin_inh	2	3	3
DPI Colistin_inh	0	0	0
Levofloxacin_Quinsair_inh	4	1	4
Others_inh	0	1	1
Clarythromycin_po	0	1	0
Azithromycin_po	5	3	6
Moxifloxacin/Linezolid	0	1	1
Cotrim forte 960mg	2	1	0
Antimycotic_therapy	0	0	0
DNAse	8	8	7
NaCl_inh	15	12	11
Mannitol_inh	3	4	3
SABA	12	12	11
LABA	10	8	10
Ipratropiumbromid	4	1	2
Tiotropiumbromid	4	4	6
Spiriva + Atrovent	2	4	2
Steroids_inh	9	5	8
steroids_nasal	5	8	6
steroids_po	5	4	4
O2	2	1	1
NIPPV	0	0	1
pancreatic_enzymes	15	14	13
UDCA	8	8	8
PPI	6	5	4
Polyethylenglykol (z. B. Movicol®)	5	4	4
Vitamines	14	13	14
Nutrition_supplementation	3	3	3
Calcium	3	2	1
Insulin	6	5	5
contraception	1	1	1
Ivacaftor (Kalydeco®)	0	0	0
Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	5	4	3
ACC	4	3	6
L-Thyroxin	3	3	3
NSAIDs	2	4	3
Montelukast	2	3	3
Cetirizin	3	3	2
immunesuppressive	1	1	1
Amlodipin	1	1	2
Telmisartan	1	1	1

electrolyte supp	2	3	2
opioids	1	1	0
antidepressants	1	1	1
allopurinol	1	1	1
cinalcet	1	1	1
Moviprep	0	1	1
Nortase	1	1	0
Cystagon	1	1	0

Tabelle 10: Lungenbesiedelung innerhalb des Kollektivs zu den einzelnen Visits

Erreger	Lungenbesiedelung V1 (n=16)	Lungenbesiedelung V2 (n=16)	Lungenbesiedelung V3 (n=13)
Pseudomonas aeruginosa	7	7	5
Pseudomonas aeruginosa mucoid	3	6	5
Pseudomonas aeruginosa 3/4MRGN	3	2	2
Staphylococcus aureus	10	7	8
Staphylococcus aureus SCV	0	2	4
MRSA	0	0	0
Burkholderia spp	0	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	2	2	1
Achromobacter xylosoxidans	1	0	0
Candida spp	5	4	10
Aspergillus	3	4	4
Haemophilus influenzae	1	0	0
Trichosporon inkin	1	1	0
Mycobacterium abcessus abcessus	1	0	0
Enterobacteriaceae	1	1	0
Cryseobacterium indologenes	0	1	1
fungi	4	1	0

4 Ergebnisse

4.1 Kollektivanalyse

4.1.1 Individuelle Auswertung der Medikamenteneinnahme innerhalb des Studienzeitraumes

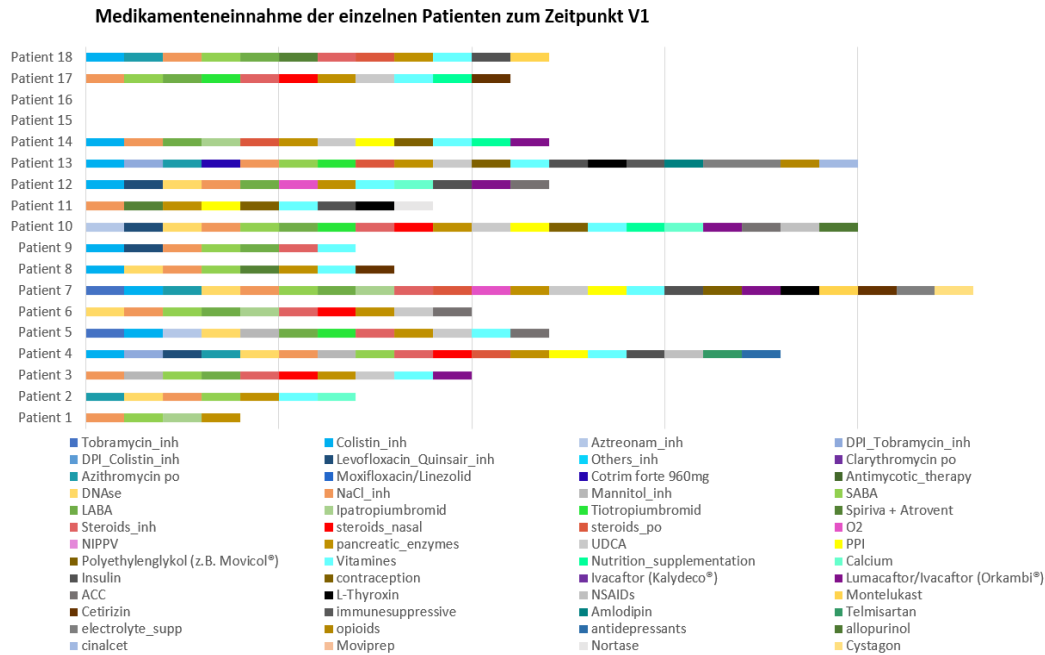


Abbildung 9: Medikamenteneinnahme der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt V1

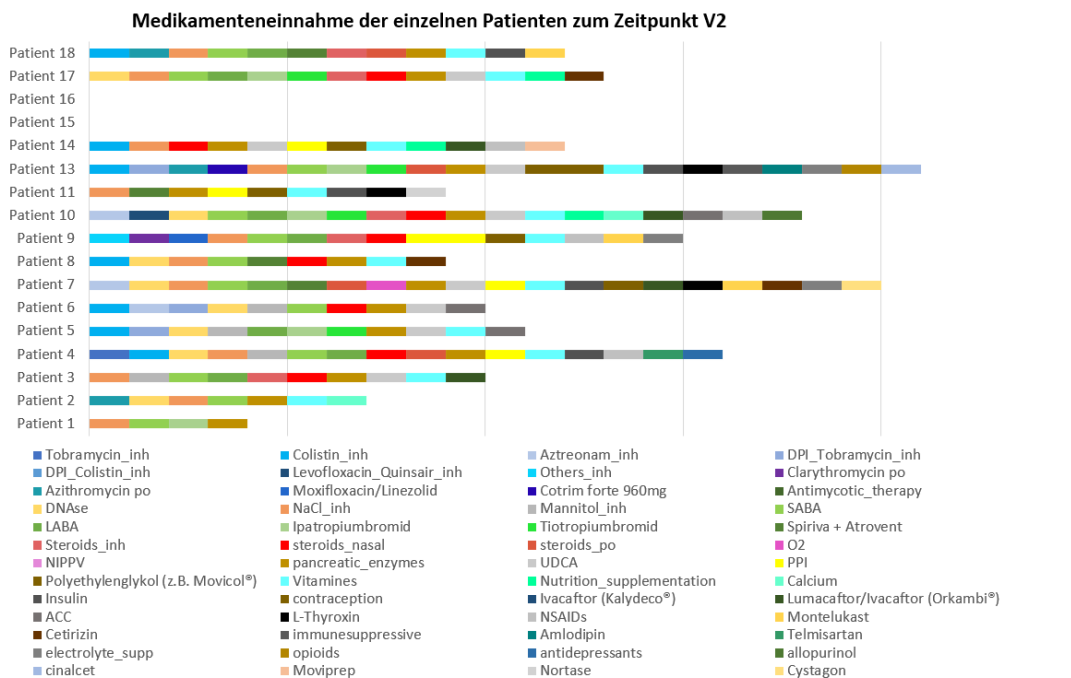


Abbildung 10: Medikamenteneinnahme der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt V2

4.1.2 Analyse der bakteriellen Lungenbesiedelung einzelner Patienten über den Studienzeitraum

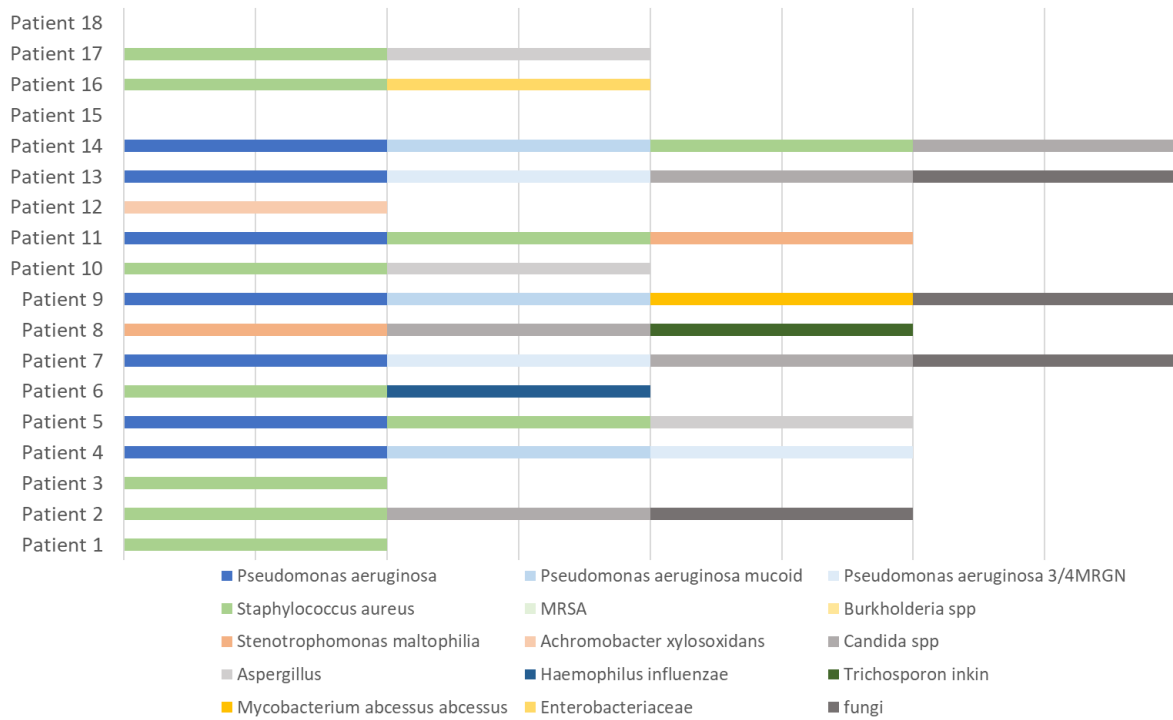


Abbildung 12: Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 1

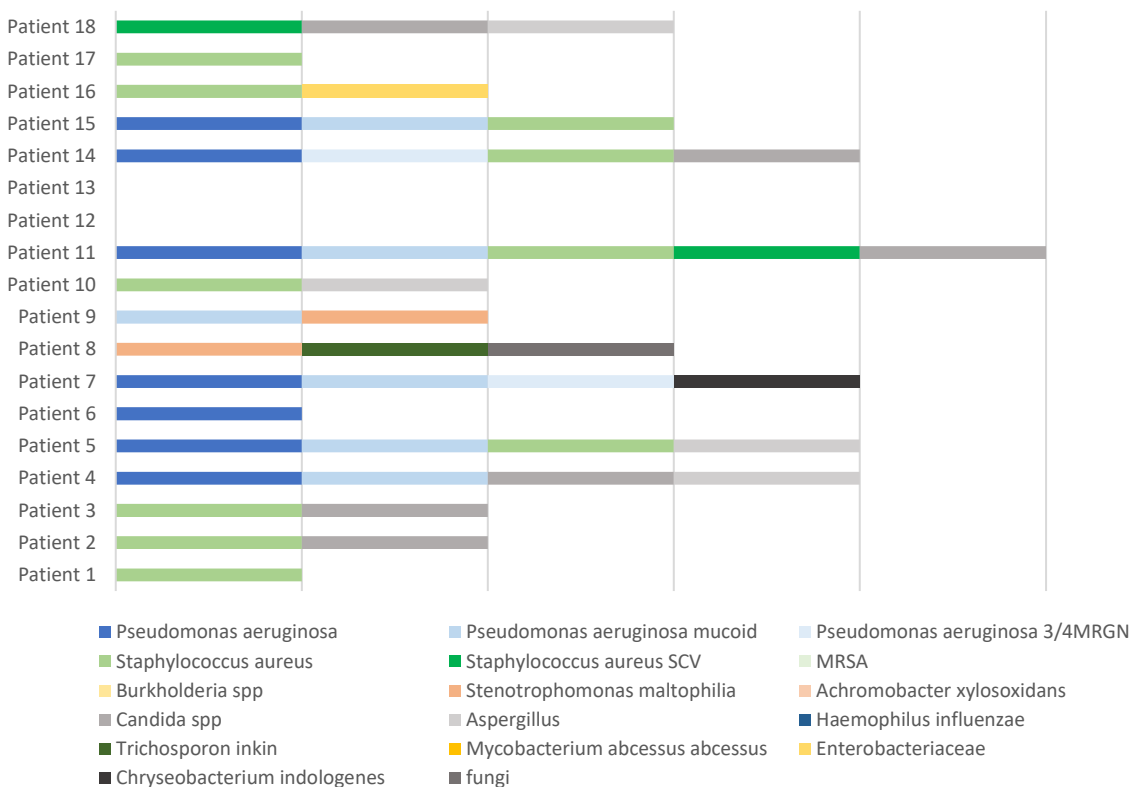


Abbildung 13 Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 2

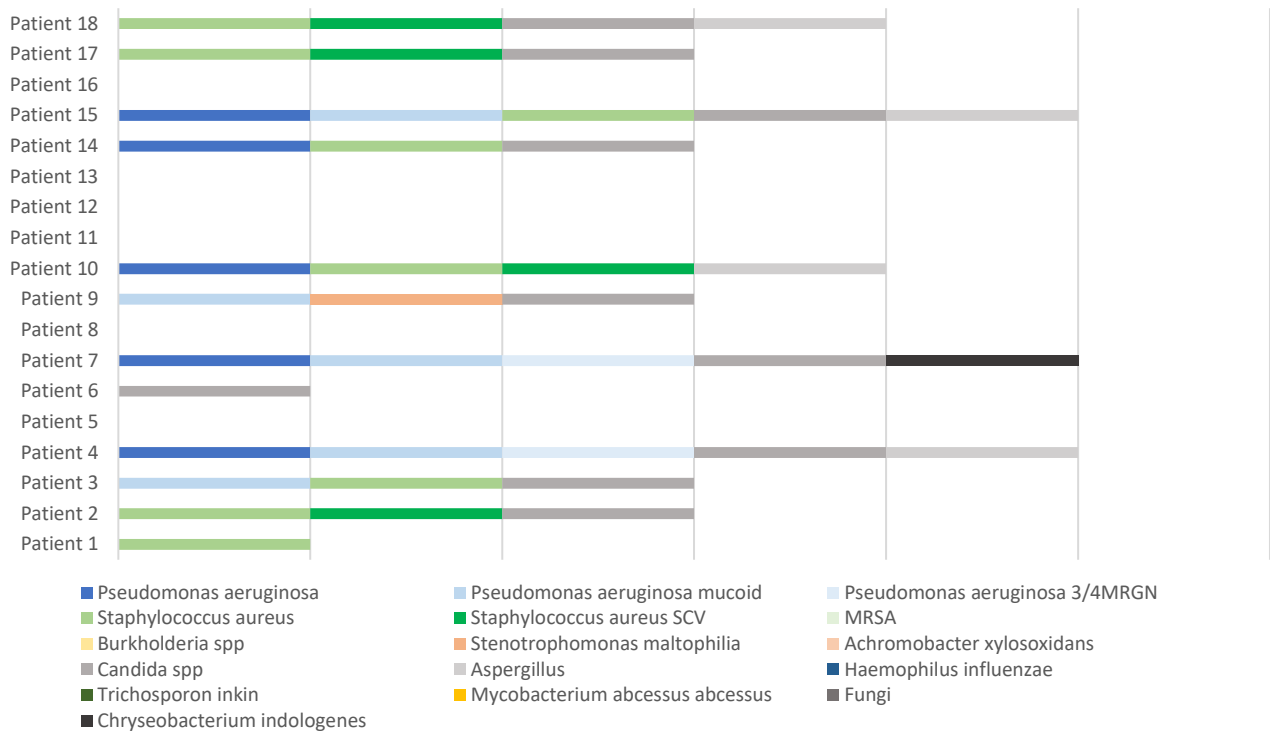


Abbildung 14: Lungenbesiedelung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt von Visit 3

Die Teilnehmer*innen P4, P7, P9 und P14 sind bei allen drei Visits mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt. Dabei ist P7 zu allen drei Zeitpunkten der Probeentnahme zusätzlich mit *P. aeruginosa* 3/4 MRGN besiedelt, P4 zu den Zeitpunkten V1 und V3, P13 zu Visit 1 und P14 nur zu Visit 2.

P6 weist eine akute *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zum Zeitpunkt V2 der Probeentnahme auf. Interessant ist, dass P6 genau bei eben diesem Visit im Vergleich zu den beiden anderen Terminen wesentlich schlechtere ppFEV₁ Werte aufweist. P7 und P9 weisen die zweit- und drittniedrigsten Lungenfunktionsparameter des gesamten Kollektivs auf und müssen auch die stärksten Abfälle dieser Parameter über das Studienjahr verzeichnen. Insgesamt sind zum Zeitpunkt V1, V2 und V3 im Durchschnitt die Hälfte der Patient*innen mit *P. aeruginosa* besiedelt.

Eine chronische Besiedelung der Lunge mit *Staphylococcus aureus* findet sich bei 10 der Patient*innen, an Visit 1 und 2 wobei nur 3 von diesen gleichzeitig mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt sind. Der Befall der Lunge mit *Candida albicans* steigt von 5 Teilnehmer*innen bei V1 auf die doppelte Anzahl bei V3 an.

Bei Probeentnahme zu V1 und V3 sind jeweils 9 Patient*innen mit ≥ 3 Keimen besiedelt, bei V2 sind es 8. Zu beobachten ist, dass sich in keinem Fall innerhalb des Studienzeitraumes das gesamte Spektrum der bakteriellen Besiedelung der Lunge verändert.

4.2 Analyse der intraindividuellen Parameter-Verläufe

4.2.1 FFM

Boxplot von FFM nach Charatsi et al in kg zu Visit 1, 2 und 3

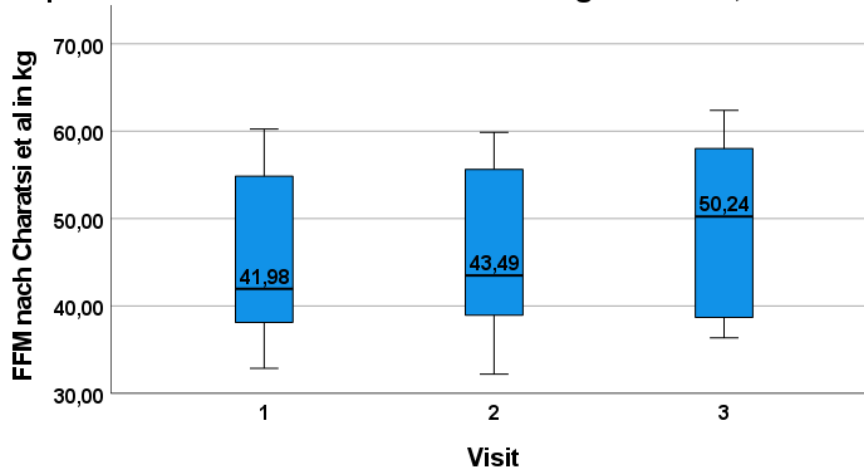


Abbildung 15: Verlauf der Mediane von FFM, dargestellt in Boxplots

Tabelle 11: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range der FFM zu V1, V2 und V3

N	GÜLTIG FEHLEND	FFM V1	FFM V2	FFM V3	
		17	17	12	
		1	1	6	
		MEDIAN	41,976	43,491	50,241
		STD.-ABWEICHUNG	9,319	9,768	10,321
		MINIMUM	32,87	32,20	36,36
		MAXIMUM	60,25	59,87	62,39

Liniendiagramme: FFM nach Charatsi et al in kg zu Visit 1, 2 und 3

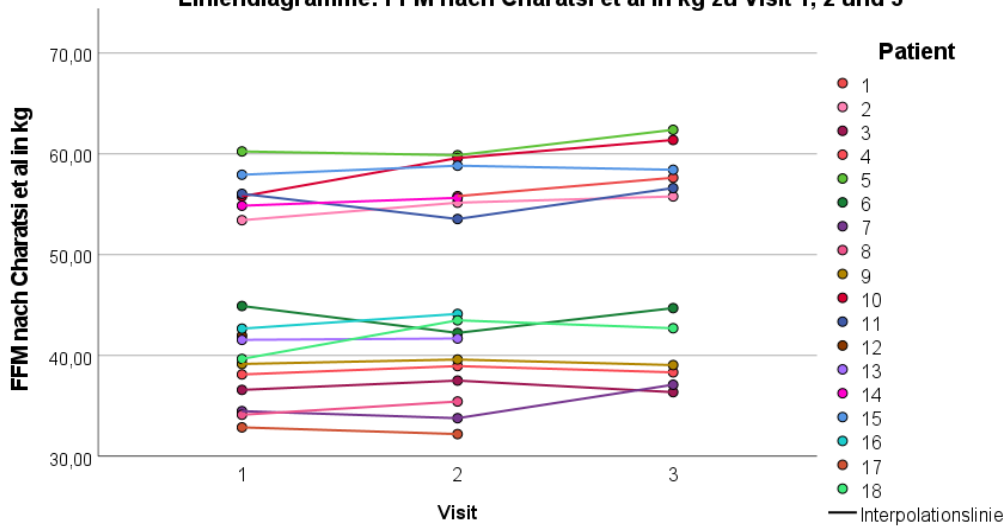


Abbildung 16: Individueller Verlauf der FFM über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Im Median war der absolute Wert der FFM innerhalb des Kollektivs zum Zeitpunkt V3 um 8,26 kg höher als zu V1. Dabei ist zu beachten, dass sich die Studienteilnehmerzahl über den Studienzeitraum verringert hat und in dieser Betrachtung die drop-outs nicht berücksichtigt werden. Die FFM lag bei letztmöglicher Messung bei 8 Patienten und Patientinnen oberhalb der zum Zeitpunkt von V1 gemessenen Werte.

Zur besseren Darstellung der Veränderung gemessener FFM-Werte im Gesamtkollektiv dient die Tabelle der medianen Differenzen von FFM zwischen V1 und V2, sowie V2 und V3 und über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3). Hier zeigt sich ein deutlicher Trend der Zunahme von FFM im Gesamtkollektiv über den Studienzeitraum.

Bei intensiverer Betrachtung der intraindividuellen Parameterverläufe ist die höchste Zunahme der FFM von V1 zu V3 von 5,58 kg bei P10 festzustellen. P5 zeigte die höchsten FFM-Werte. Die größte Abnahme innerhalb des Studienzeitraumes betrug -2,67 kg, bei P6. Die FFM stieg bei 6 Patienten am stärksten von V1 bis V2 an. Ein stärkerer Anstieg der FFM von V2 bis V3 war bei 4 Patienten zu beobachten.

Die medianen Änderungen der FFM, welche in den Liniendiagrammen dargestellt sind, sind in folgender Tabelle gezeigt:

Tabelle 12: Differenzen der FFM zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median und Range (min. bis max.)

	Δ FFM V1-V2	Δ FFM V2-V3	Δ FFM V1-V3
n	16	12	11
Median	0,81 kg	1,19 kg	0,57 kg
Range	-2,67 kg bis +3,83 kg	-1,15 kg bis +3,32 kg	-0,23 kg bis + 5,58 kg

Deutlich wird in oben dargestellter Tabelle, dass die mediane Zunahme der FFM im 3-monatigen Zeitraum von V1 zu V2 weniger deutlich ist als im 9-monatigen Zeitraum von V2 zu V3. Die Abnahme der FFM ist im gesamten Studienzeitraum betrachtet geringer als zwischen den ersten beiden und dem zweiten und drittem Messzeitpunkt.

4.2.2 FFMI

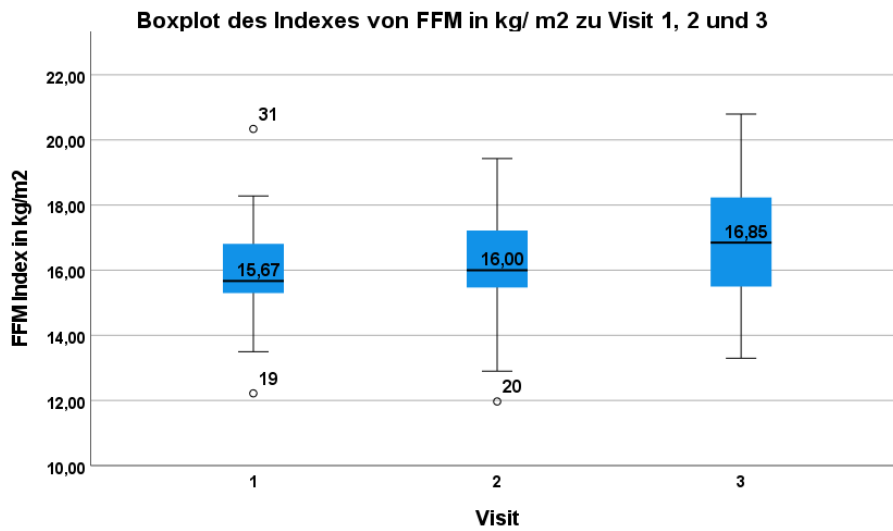


Abbildung 17: Verlauf der Mediane von FFMI, dargestellt in Boxplots

Tabelle 13: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range des FFMI zu V1, V2 und V3

	FFMI V1	FFMI V2	FFMI V3
N	17	17	12
GÜLTIG FEHLEND	1	1	6
MEDIAN	15,67	16,00	16,85
STD.-ABWEICHUNG	1,95	1,99	2,16
MINIMUM	12,22	11,97	13,3
MAXIMUM	20,34	19,43	20,8

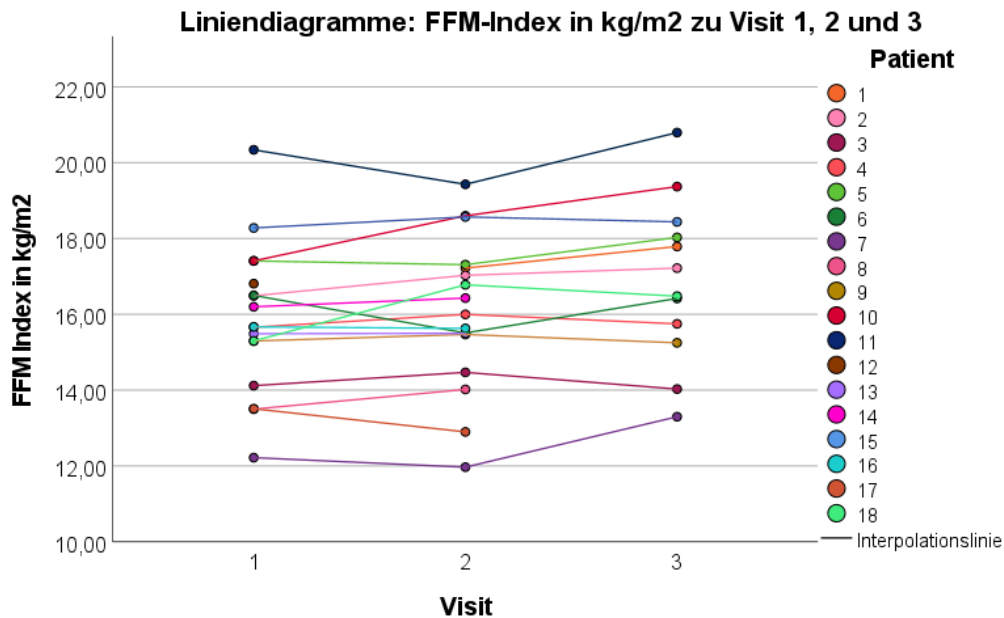


Abbildung 18: Individueller Verlauf des FFMI über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Da der FFMI diese in Bezug auf die Körpergröße der einzelnen Studienteilnehmer*innen angibt, lassen sich die entsprechenden Werte besser miteinander vergleichen. Sie unterscheiden sich in ihrem intraindividuellen Verlauf nicht wesentlich.

Der Verlauf des FFMI unterscheidet sich bei den einzelnen Patient*innen nicht von dem der absoluten FFM in Kilogramm. Die Patient*innen, welche eine Steigung der FFM aufwiesen, zeigen auch eine Steigung des FFMI. Deutlich wird allerdings, dass sich die Verteilung der Patienten und Patientinnen im Hinblick auf die höchsten Werte und deutlicheren Anstiege unterscheidet, sobald man die FFM auf die Körpergröße bezieht.

Den höchsten FFMI zeigte jetzt Patient 11, während der höchste absolute FFM-Wert bei P5 zu beobachten war. Bei P5, P7 und P11 sind deutlich stärkere Anstiege des FFMI zwischen den Zeitpunkten V2 und V3 zu beobachten.

Mit den oben graphisch dargestellten Werten ist eine Einteilung bezüglich des Ernährungsstatus nach den von Kyle *et al.*, 2003 erstellten Normwerten des FFMI, welche sich am BMI orientieren, möglich. Folgende Tabelle ordnet die einzelnen Patienten in den Kontext der von Kyle *et al.*, 2003 definierten Normwerte der FFMI ein.

Tabelle 14: Vergleich des Patientenkollektivs mit dem von (Kyle et al., 2003) festgelegten normalen FFMI-Werten. Einordnung der einzelnen Studienteilnehmer*innen in „niedriger“, „gleich“ oder „höher“ anhand der Normwerte des FFMI. Aufteilung nach Geschlecht.

Visit	Niedriger	Normwert: FFMI ♂= 16,7-19,8kg/m ²	Höher
1	P2, P14, P16, P17	P5, P10, P12, P15,	P11
2	P14, P16, P17	P1, P2, P5, P10, P11, P15	
3		P1, P2, P5, P10, P15	P11

Visit	Niedriger	Normwert: FFMI ♀=14,6-16,8kg/m ²	Höher
1	P3, P7, P8	P4, P6, P9, P13, P18	
2	P3, P7, P8	P4, P6, P9, P13, P18	
3	P3, P7	P4, P6, P9, P18	

Tabelle 15: Differenzen der FFM zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median und Range (min. bis max.)

	Δ FFMI V1-V2	Δ FFMI V2-V3	Δ FFMI V1-V3
n	16	12	11
Median	0,20kg/m ²	0,38 kg/m ²	0,46 kg/m ²
Range	-0,98 bis + 1,48 kg/m ²	-0,44 bis + 1,37 kg/m ²	-0,09 bis + 1,69 kg/m ²

4.2.3 ppFEV1

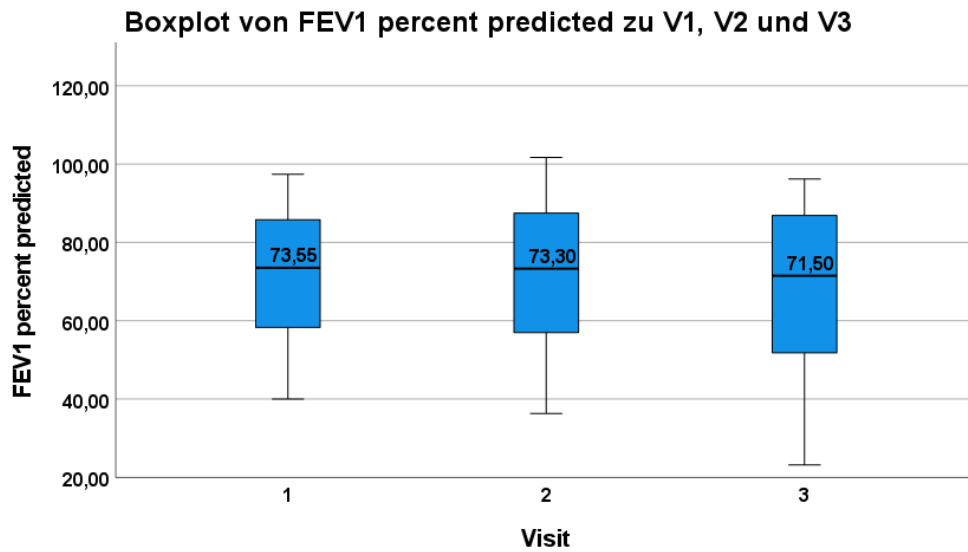


Abbildung 19: Verlauf der Mediane von ppFEV₁, dargestellt in Boxplots

Tabelle 16: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range von ppFEV₁ zu V1, V2 & V3

	PPFEV1 V1	PPFEV1 V2	PPFEV1 V3
N	18	17	15
GÜLTIG			
FEHLEND	0	1	3
MEDIAN	73,550	73,300	71,500
STD.-ABWEICHUNG	17,698	19,991	22,964
MINIMUM	40	36,30	23,20
MAXIMUM	97,4	101,7	96,2

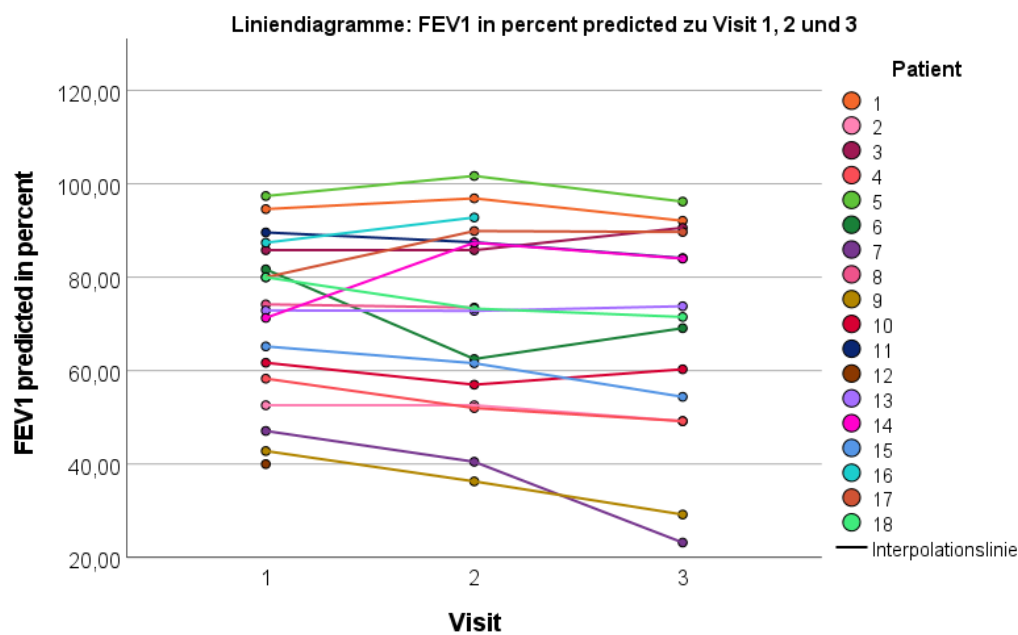


Abbildung 20: Individueller Verlauf der ppFEV₁ in percent über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Die ppFEV₁, angegeben in Prozent, fällt im Median vom ersten Messzeitpunkt bis zum letzten um 2,05 % ab. Da die Lungenerkrankung bei CF degenerative Verläufe nimmt, war mit einem Abfall dieses Parameters innerhalb eines Jahres zu rechnen.

Bei P7 und P9 zeigten sich die niedrigsten gemessenen ppFEV₁-Werte, während P5 die höchsten aufwies. Bei P7 kam es außerdem zum größten gemessenen Abfall der ppFEV₁. Zwischen V1 und V3 sank diese im Fall von P7 um 23,9 %. Interessant ist, dass P7 zu denjenigen im Kollektiv gehört, welche mit *P. aeruginosa* $\frac{3}{4}$ MRGN besiedelt sind. Gleichzeitig weist P7 zu jedem Messzeitpunkt einen FFMI auf, welcher unterhalb der von (Schutz, Kyle and Pichard, 2002) festgelegten Normwerte lag. Der zweitgrößte Abfall der ppFEV₁ zeigte sich bei P6 zwischen den Visits V1 und V2. Hier ist anzumerken, dass P6 beim zweiten Visit eine *Pseudomonas aeruginosa* Infektion aufwies, welche weder bei V1 noch V3 bestand. P5, welcher die höchsten ppFEV₁ Werte aufwies, zeigte außerdem die höchsten Werte der FFM im Kollektiv. Bei P14 konnte die größte Steigung der ppFEV₁ gemessen werden. Zum Zeitpunkt von V2 konnte eine um 16,1 % höhere ppFEV₁ gemessen werden als zum Zeitpunkt V1.

Die in vorstehender Grafik enthaltenen Verläufe der Parameter sind in unten gezeigter Tabelle noch einmal in Zahlen dargestellt.

Tabelle 17: Differenzen der ppFEV₁ V1 zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.)

	Δ ppFEV ₁ V1-V2	Δ ppFEV ₁ V2-V3	Δ ppFEV ₁ V1-V3
n	17	15	15
Median \pm Std.-Abweichung	-0,7 \pm 7,78	-3,4 \pm 5,77	-3,4 \pm 9,41
Range	-19,2 bis + 16,1	- 17,3 bis +6,6 bis	-23,9 bis + 12,7

4.2.4 ppFVC

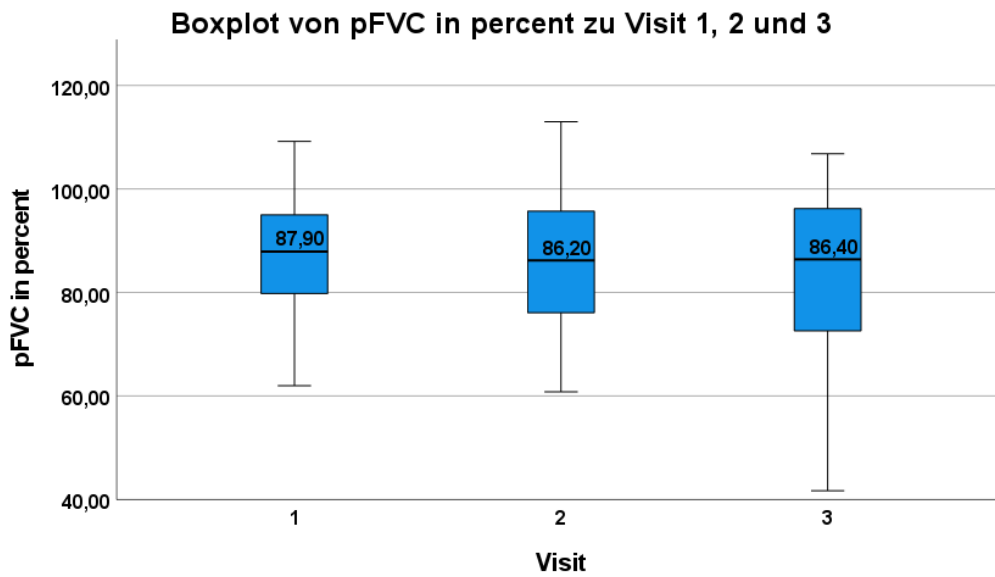


Abbildung 21: Verlauf der Mediane von ppFVC, dargestellt in Boxplots

Tabelle 18: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range von ppFVC zu V1, V2 & V3

N	GÜLTIG FEHLEND	PPFVC V1	PPFVC V2	PPFVC V3
		18	17	15
	0	1	3	
	MEDIAN	87,9	86,2	86,4
	STD.-ABWEICHUNG	13,052	15,238	18,335
	MINIMUM	62	60,8	41,7
	MAXIMUM	109,2	113	106,8

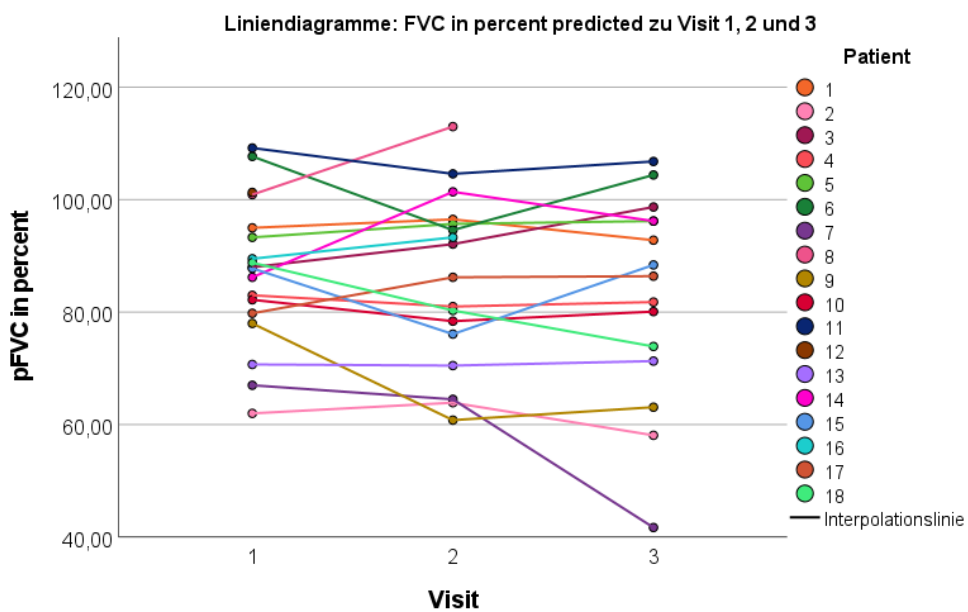


Abbildung 22: Individueller Verlauf der ppFVC über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Die ppFVC fällt im Median vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt innerhalb des Interventionszeitraumes um 1,5 Prozentpunkte. Auch bei diesem Lungenfunktionsparameter ist der stärkste Abfall bei P7 zwischen Visit 2 und Visit 3 zu beobachten. Die ppFVC fällt hier zwischen 2 aufeinanderfolgenden Visits noch stärker ab als die ppFEV₁, sie sinkt bei P7 von V2 bis V3 um 22,8 %. Bei P9 fällt die ppFVC von V1 zu V2 wesentlich stärker ab als es die ppFEV₁ tut. P9 verzeichnet hier den größten Abfall dieses Lungenfunktionsparameters. Zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten sinkt er um 17,2 Prozentpunkte. Wie graphisch in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt, verändert sich bei P9 zwischen V1 und V2 das Besiedelungsspektrum der Lunge. Ein Befall mit *Stenotrophomas Maltophilia* ist im Gegensatz zu V1 sowohl bei V2 als auch bei V3 feststellbar. Diese bakterielle Infektion schlägt sich deutlich mehr in der Abnahme der ppFVC als in der der ppFEV₁ nieder.

Die stärksten Anstiege der ppFVC zeigen die Patienten 4 und 14. Bei Patient 4 geht die Zunahme der Lungenfunktion damit einher, dass *P. aeruginosa* $\frac{3}{4}$ MRGN im Sputum nicht mehr nachgewiesen werden kann. Dieser war zum Zeitpunkt V1 noch nachweisbar.

Interessanterweise zeigen sich bei P4 und P14 zwar Anstiege in der FFM, diese sind jedoch minimal.

Tabelle 19: Differenzen der ppFVC zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.)

	Δ ppFVC V1-V2	Δ ppFVC V2-V3	Δ ppFVC V1-V3
n	17	15	15
Median \pm Std.-Abweichung	-0,2 \pm 8,55	+0,8 \pm 8,18	-2,1 \pm 9,61
Range	-17,2 bis +15,2	-22,8 bis +12,3	-25,3 bis +10,7

4.2.5 BMI

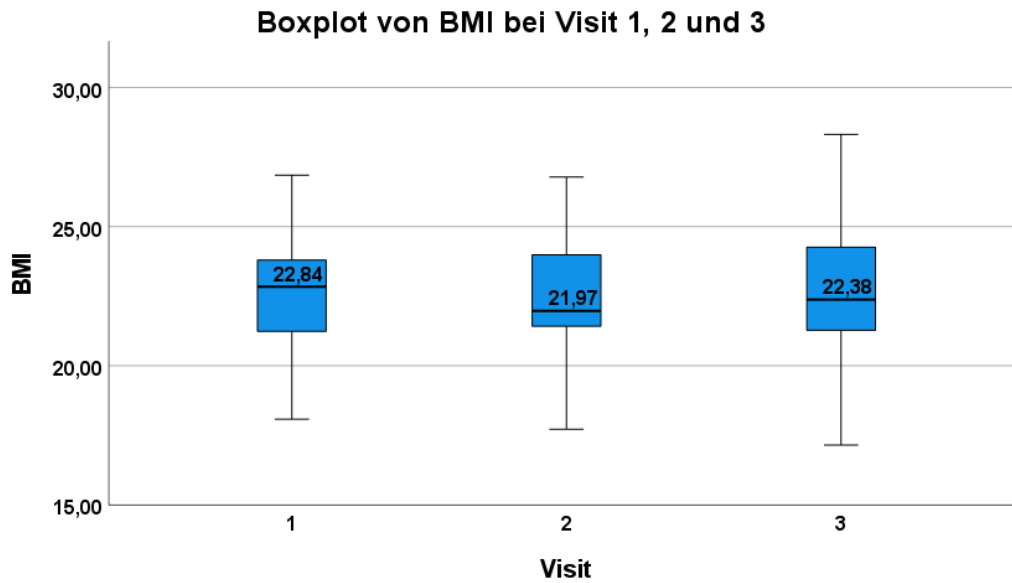


Abbildung 23: Verlauf der Mediane des BMI, dargestellt in Boxplots

Tabelle 20: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range des BMI zu V1, V2 und V3

N	GÜLTIG FEHLEND	BMI V1	BMI V2	BMI V3	
		18	17	15	
		0	1	3	
		MEDIAN	22,84	21,97	22,38
		STD.-ABWEICHUNG	2,136	2,302	2,908
		MINIMUM	18,08	17,72	17,15
		MAXIMUM	26,85	26,78	28,31

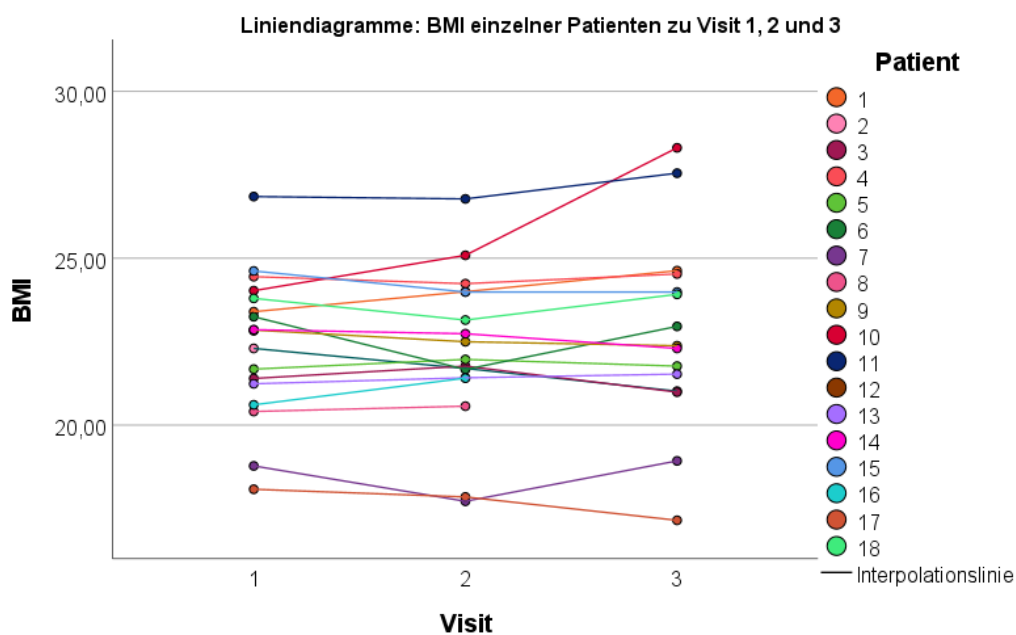


Abbildung 24: Individueller Verlauf des BMI über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Der BMI des untersuchten Kollektivs verändert sich durch die durchgeführte Intervention innerhalb des Studienzeitraumes nicht signifikant (siehe durchgeführte ANOVA und ihre Ergebnisse, S. 70). Im Median sinkt der BMI um $0,46 \text{ kg/m}^2$.

Die geringsten Werte des BMI zeigen sich bei P1 und P7. Da der BMI zu allen drei Messzeitpunkten signifikant mit dem Anteil FFM korreliert (Tabelle 21), findet man bei P1 und P7 auch die geringsten FFM-Werte des gesamten Kollektivs. Der größte Abfall des BMI innerhalb des Studienjahres beträgt $-1,58 \text{ kg/m}^2$ und findet von V1 zu V2 bei P6 statt. Genau dieser Patient zieht sich von V1 zu V2 eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* zu.

Die größte Zunahme des BMI ist bei P10 festzustellen. Der BMI nimmt um $4,28 \text{ kg/m}^2$ über den Zeitraum eines Jahres zu. P10 zeigt außerdem die größte Zunahme der FFM und einen deutlichen Anstieg der ppFEV_1 .

Tabelle 21: Differenzen des BMI zwischen den Zeitpunkten V1 und V2, V2 und V3 sowie über den gesamten Studienzeitraum (V1-V3) mit Median, Standardabweichung und Range (min.-max.)

	$\Delta\text{BMI V1-V2}$	$\Delta\text{BMI V2-V3}$	$\Delta\text{BMI V1-V3}$
n	17	15	15
Median \pm Std.-Abweichung	$-0,12 \pm 0,67$	$+0,11 \pm 1,04$	$+0,08 \pm 1,30$
Range	-1,58 bis +1,06	-0,78 bis +3,22	-1,28 bis +4,28

4.2.6 Fettmasse

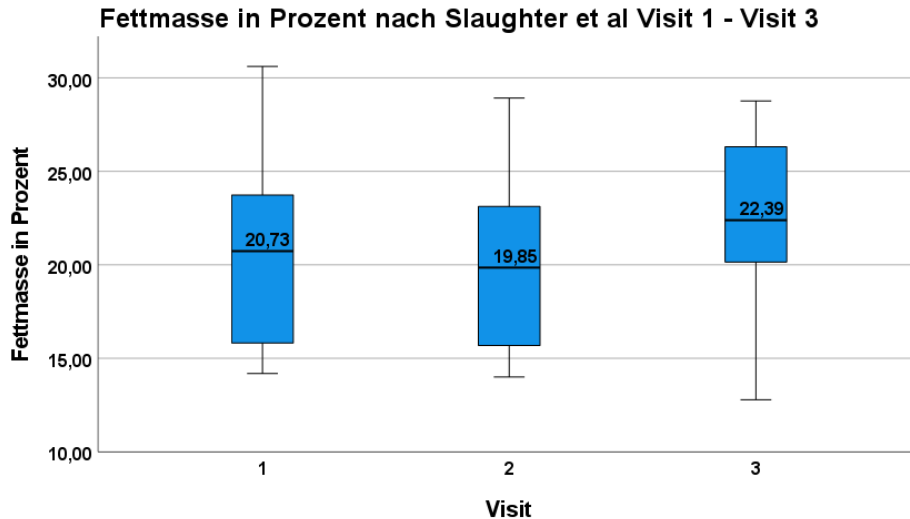


Abbildung 25: Verlauf der Mediane von FM, dargestellt in Boxplots

Tabelle 22: Darstellung von Median, Standardabweichung und Range der FM zu V1, V2 und V3

	FM V1	FM V2	FM V3
N	17	15	12
GÜLTIG FEHLEND	1	2	6
MEDIAN	20,37	19,85	22,39
STD.-ABWEICHUNG	5,244	4,89	5,23
MINIMUM	14,19	14	12,79
MAXIMUM	30,61	28,92	28,76

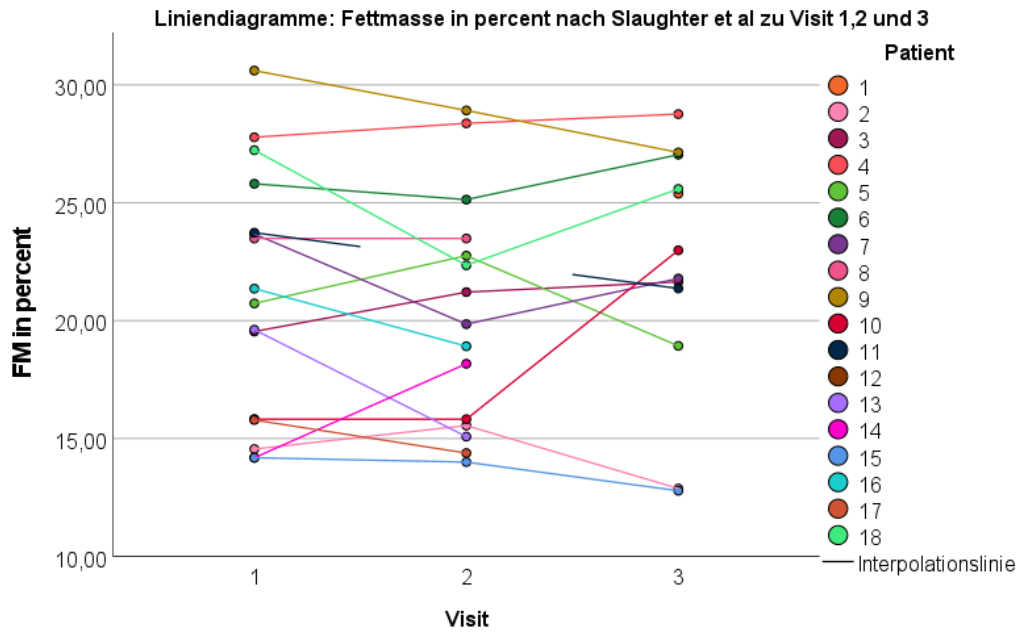


Abbildung 26: Individueller Verlauf der Fettmasse über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

4.2.7 Inflammationsparameter

Neutrophile

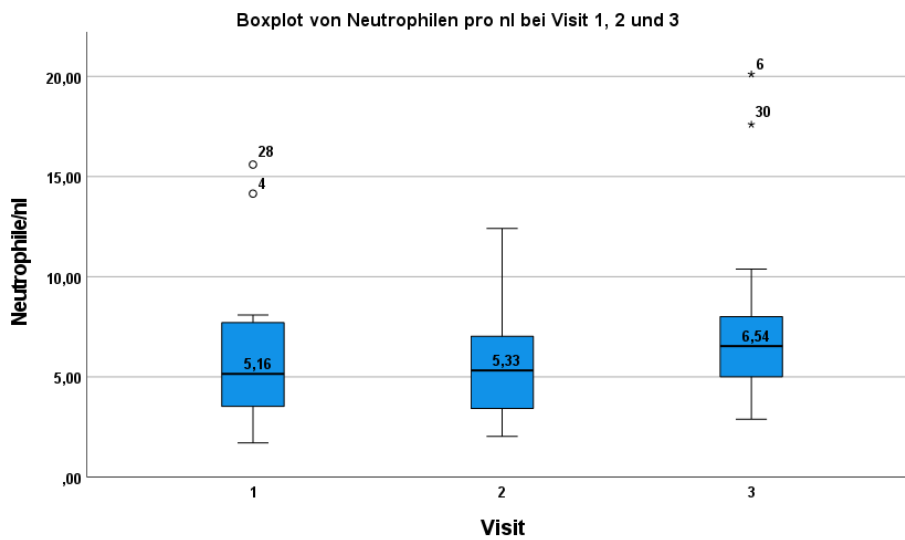


Abbildung 27: Verlauf der Mediane von Neutrophilen pro nl, dargestellt in Boxplots

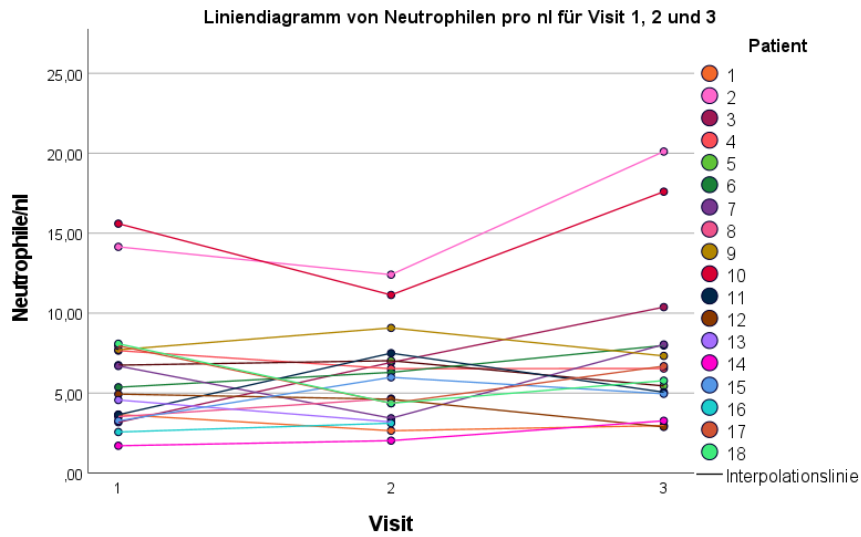


Abbildung 28: Individueller Verlauf der Neutrophilenzahl pro nl über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

IL 6

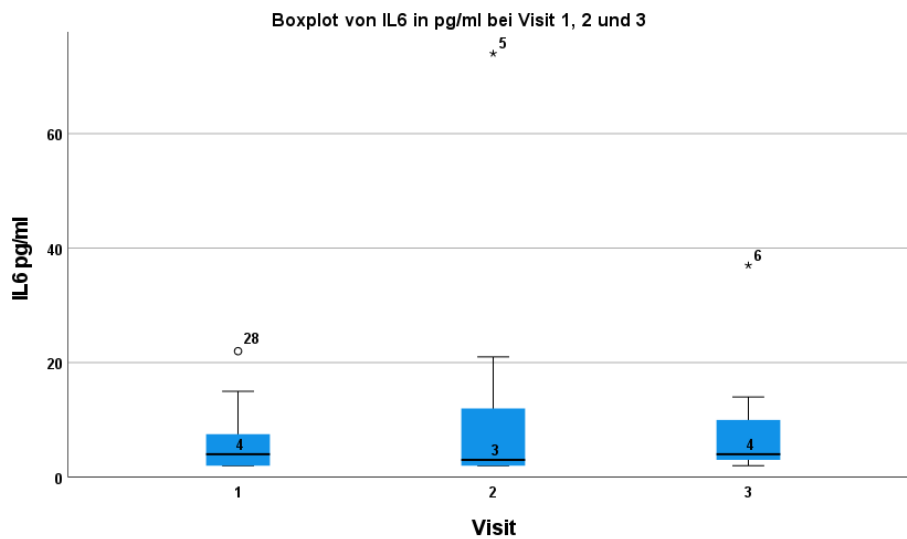


Abbildung 29: Verlauf der Mediane von IL-6 in pg/ml, dargestellt in Boxplots

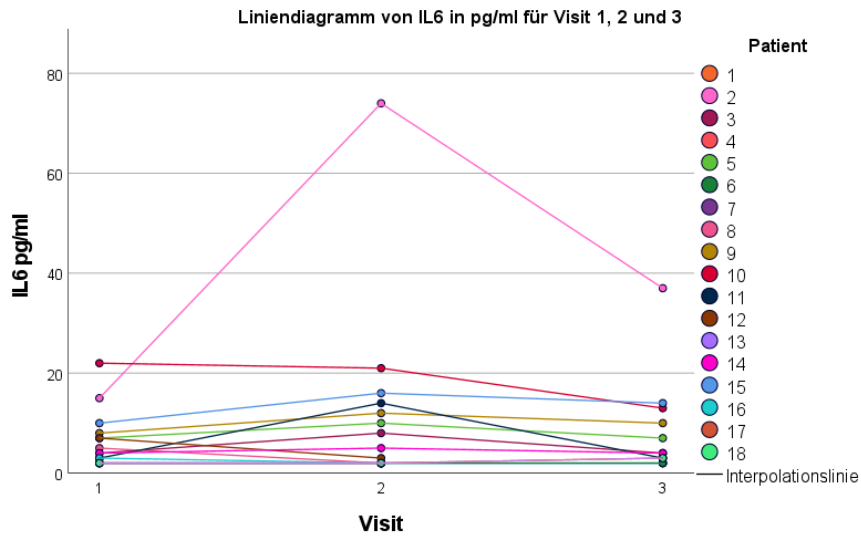


Abbildung 30: Individueller Verlauf von IL-6 in pg/ml über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

IL 8

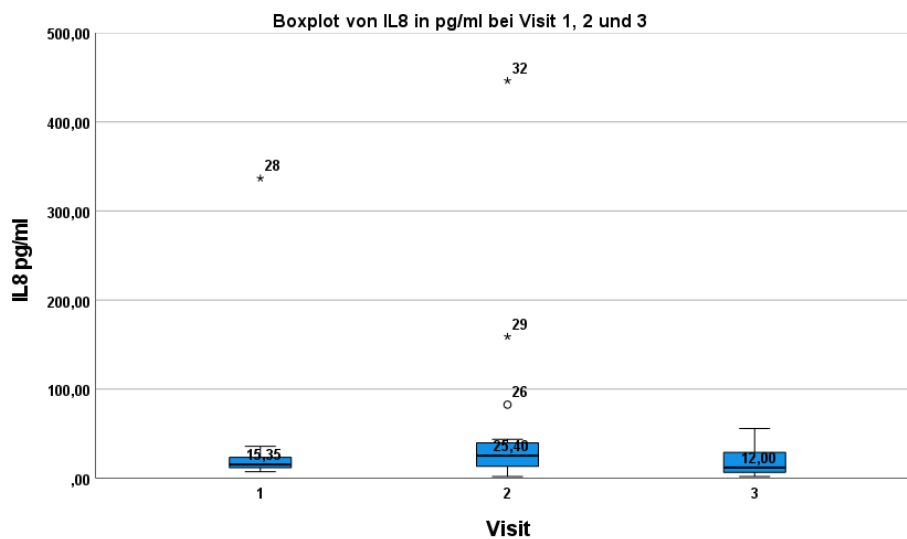


Abbildung 31: Verlauf der Mediane von IL-8 in pg/ml, dargestellt in Boxplots

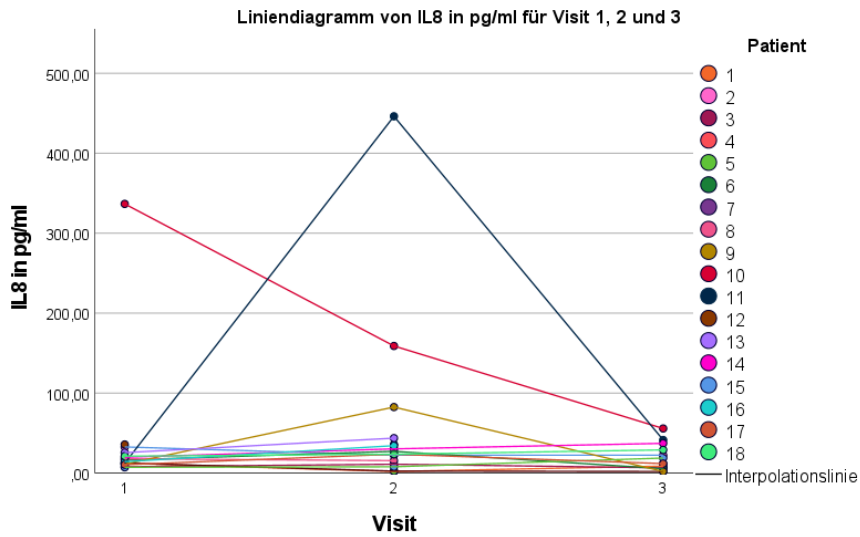


Abbildung 32: Individueller Verlauf von IL-6 in pg/ml über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

TNF-alpha

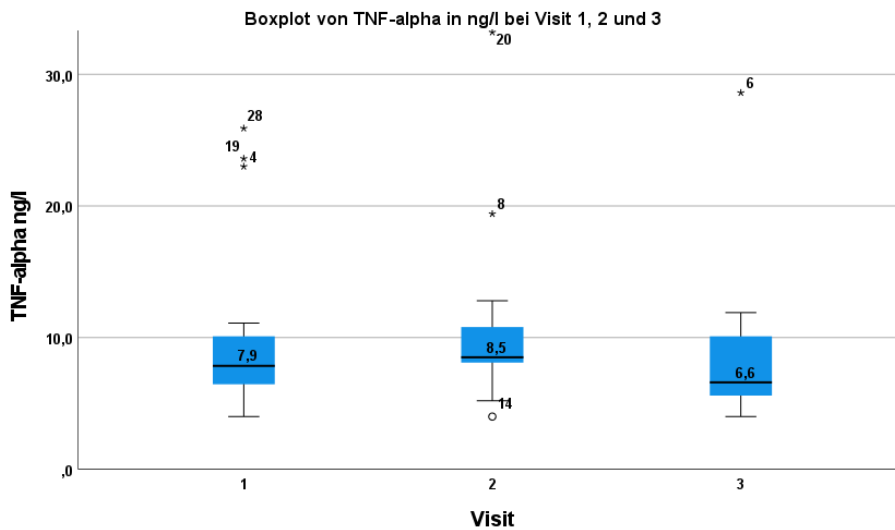


Abbildung 33: Verlauf der Mediane von TNF-alpha in ng/l, dargestellt in Boxplots

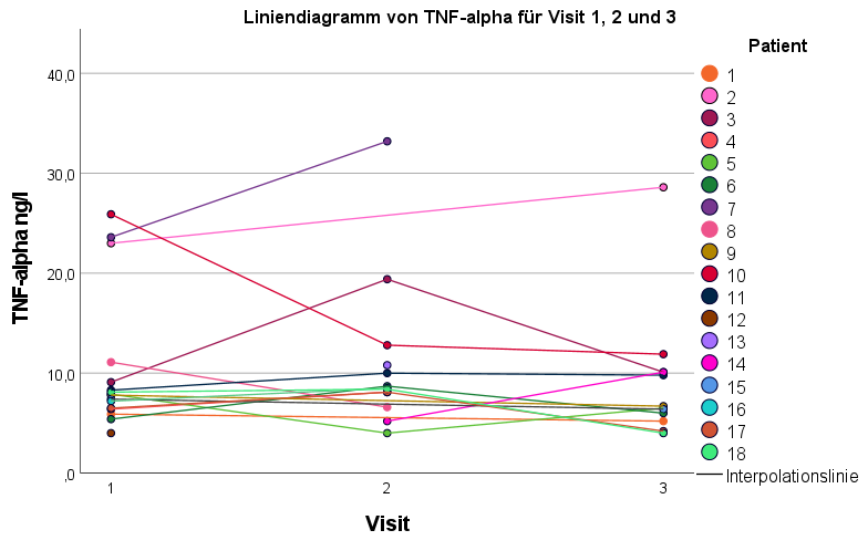


Abbildung 34: Individueller Verlauf von TNF-alpha in ng/l über den Studienzeitraum in Liniendiagrammen, nach Patienten aufgeteilt dargestellt

Bei Betrachtung der intraindividuellen Verläufe erhobener Inflammationsparameter wird deutlich, dass die IL-6-Konzentration im Plasma innerhalb des Studienzeitraumes sowohl intraindividuell als auch im Median den geringsten Schwankungen unterliegt. Der deutlichste Anstieg, sowie Abfall konnte bei Patient 2 dokumentiert werden.

Der mediane Abfall der IL-8-Konzentration im Plasma zwischen den Zeitpunkten V2 und V3 scheint bei Betrachtung der Liniendiagramme vor allem durch die Patienten 9, 10 und 11 verursacht zu sein. Während bei Patient 10 eine von Visit 1 bis Visit 3 deutlich fallende Tendenz des Inflammationsparameters festzustellen ist, zeigt sich bei P9 und P11 zunächst ein Anstieg der IL-8-Konzentration zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten. Zwischen den Messzeitpunkten V2 und V3 kommt es bei P11 dann zum stärksten Abfall der IL-8-Konzentration im gesamten Kollektiv. Auch die IL-6-Konzentration ist bei P11 zwischen V2 und V3 deutlich fallend, während bei diesem Patienten gleichzeitig die Zunahme des FFMI zwischen diesen beiden Visits deutlich stärker ist als zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten.

Interessanterweise sind die Inflammationsparameter IL-6, IL-8 und TNF-alpha bei P10 vom ersten Messzeitpunkt bis zum letzten Messzeitpunkt innerhalb des Studienjahres konstant fallend, während bei diesem Teilnehmenden gleichzeitig die größte Zunahme der FFM und ein Anstieg der ppFEV₁ zu verzeichnen sind.

Die Anzahl der Neutrophilen pro Nanoliter zeigt sich im Median des Kollektivs über den Studienzeitraum leicht zunehmend. Zu erwähnen ist hier, dass die auffälligsten Steigungen dieses Parameters zwischen den Messzeitpunkten V2 und V3 stattfanden.

Eine Abnahme der TNF-alpha-Konzentration im Plasma ist vor allem bei P10, P8 und P5 zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten festzustellen, während zwischen V2 und V3, P3 und P18 stärkere Abnahmen dieses Inflammationsparameters aufweisen.

4.3 Korrelationen zwischen den Parametern intraindividuelle Verläufe

4.3.1 Korrelation zwischen Parametern der Körperzusammensetzung und Lungenfunktionsparametern

Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten zwischen den gemessenen Parametern einzeln dargestellt

	FFM V1	FFM V2	FFM V3	FFMI V1	FFMI V2	FFMI V3	ppFE V ₁ V1	ppFE V ₁ V2	ppFE V ₁ V3	ppEV _C V1	ppEV _C V2	ppEV _C V3	BMI V1	BMI V2	BMI V3	FM V1	FM V2	FM V3
FFM V1	-	-	-	0,9**			0,2			0,3			0,6*			-0,3		
FFM V2	-	-	-		0,9**			0,3			0,1			0,6**			-0,2	
FFM V3	-	-	-			0,9**			0,4			0,3			0,5			-0,5
FFMI V1	0,9**			-	-	-	0,2			0,4			0,7**			-0,3		
FFMI V2		0,9**		-	-	-		0,2			0,2			0,8**			-0,2	
FFMI V3			0,9**	-	-	-			0,4			0,4			0,7**			-0,5
ppF EV ₁ V1	0,2			0,2			-	-	-	0,6*			0,004			0,1		
ppF EV ₁ V2		0,3			0,2		-	-	-		0,8**			-0,02			-0,1	
ppF EV ₁ V3			0,4			0,4	-	-	-			0,7**			-0,02			-0,2
ppF VC ₁ V1	0,3			0,4			0,6*			-	-	-	0,3			0,2		
ppF VC ₁ V2		0,1			0,2			0,8**		-	-	-		0,12			0,2	
ppF VC ₁ V3			0,3			0,4			0,7**	-	-	-			0,3			-0,1
BMI V1	0,6*			0,7**			0,004			0,3			-	-	-	0,1		
BMI V2		0,61*			0,8**			-0,02			0,1		-	-	-		0,1	
BMI V3			0,52			0,7**			-0,02			0,3	-	-	-			0,2
FM V1	-0,3			-0,3			0,09			0,2			0,1			-	-	-
FM V2		-0,2			-0,2			-0,1			0,2			0,1		-	-	-
FM V3			-0,5			-0,5			-0,2			-0,1			0,2	-	-	-

* $p \leq 0,005$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Legende: Einteilung der Spearman- Korrelationen. Hoch signifikant und signifikant nach p-Werten, mäßigen bis nichtigen Korrelationen nach (Mukaka, 2012)

	Hoch signifikante Korrelation ($p \leq 0,01$)
	Signifikante Korrelation ($p \leq 0,05$)
	Mäßige Korrelation
	Niedrige Korrelation
	Nichtige Korrelation

Die gezeigte Tabelle fasst die einzelnen Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen den Parametern zusammen, welche in den intraindividuellen Parameterverläufen erhoben wurden. Korrelationen wurden also gebildet zwischen den einzelnen Werten jedes Patienten zu jedem Zeitpunkt, jedoch sind keine Korrelationen der Parameter des kollektiven Medians angegeben. Die signifikant, positive Korrelation zwischen BMI und FFM der Teilnehmer*innen zeigt, dass sich bei höherer FFM auch der BMI bei den meisten Patienten erhöhte. Interessant ist, dass beide Indices (BMI und FFMI) zu jedem Zeitpunkt hoch signifikant miteinander korrelieren. Zwischen BMI und Fettmasse konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Des Weiteren zeigt sich eine von V1 zu V3 niedrig auf mäßig ansteigende negative Korrelation zwischen FM und FFM.






Zu sehen ist, dass die Lungenfunktionsparameter ungefähr in gleichem Maß mit den Werten der FFM in Kilogramm und dem FFMI korrelieren. Die Korrelation zwischen BMI und den Lungenfunktionsparametern ist wesentlich weniger stark ausgeprägt als die der FFM und des FFMI. BMI und ppFEV₁ weisen zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation auf, während der gemessene BMI und die ppFVC zu zwei Messpunkten zumindest eine niedrige Korrelation zeigen.

4.3.2 Korrelation zwischen Parametern der Inflammation und Lungenfunktionsparametern über den gesamten Studienzeitraum

Tabelle 24: Spearman-Korrelation erhobener Inflammationsparameter und Parameter der Lungenfunktion über den gesamten Studienzeitraum (alle Visits, Daten im Längsformat).

	IL-6	TNF-alpha	Neutrophile	IL-8
ppFEV ₁	-0,359 p=0,015	-0,3 p=0,071	-0,413 p=0,003	-0,323 p=0,031
ppFVC	-0,292 p=0,05	-0,346 P=0,027	-0,387 P=0,006	-0,181 P=0,235

Legende: Einteilung der Spearman- Korrelationen. Hoch signifikant und signifikant nach p-Werten, mäßigen bis nichtigen Korrelationen nach (Mukaka, 2012)

	Hoch signifikante Korrelation ($p \leq 0,01$)
	Signifikante Korrelation ($p \leq 0,05$)
	Mäßige Korrelation
	Niedrige Korrelation
	Nichtige Korrelation

Streudiagramme zu Korrelationen der Inflammationsparameter mit ppFEV₁

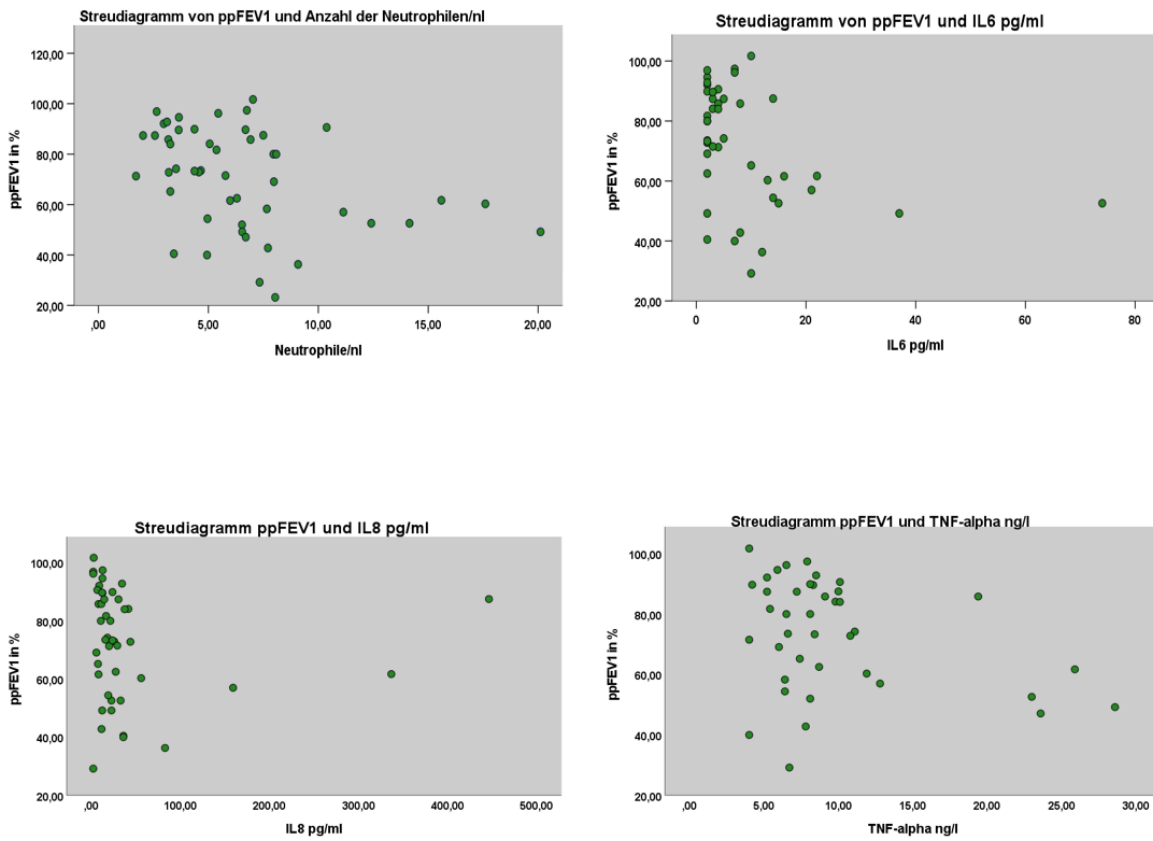
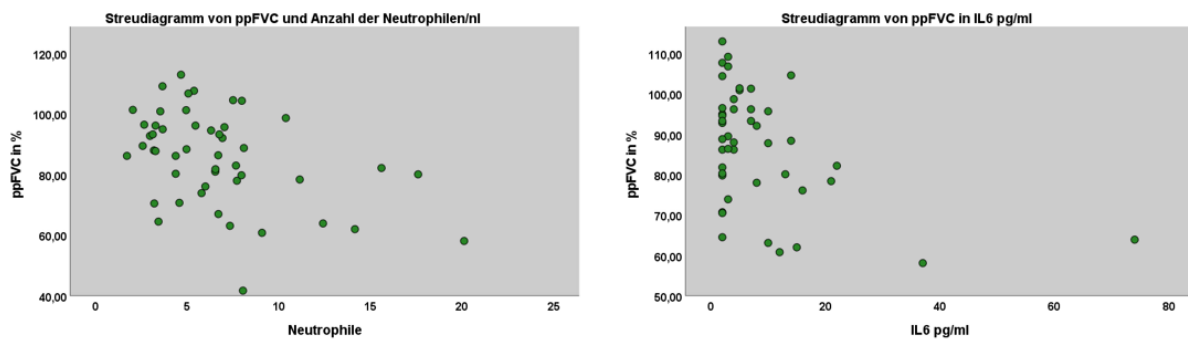


Abbildung 35: Korrelation zwischen Inflammationsparametern (Neutrophile, IL-8, IL-6 und TNF-alpha) und ppFEV₁

Streudiagramme zu Korrelationen der Inflammationsparameter mit ppFVC



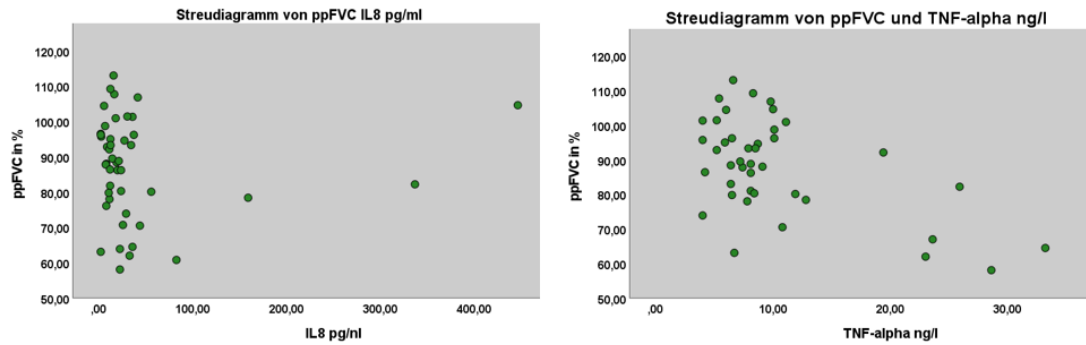


Abbildung 36: Korrelation zwischen Inflammationsparametern (Neutrophile, IL-8, IL-6 und TNF-alpha) und ppFVC

Nach intraindividuelle Darstellung der Inflammationsparameter-Verläufe und der Erkenntnis, dass die Konzentrationen dieser zu jedem Messzeitpunkt im Median keinen deutlichen Schwankungen unterliegen, wurden die vorausgehend dargestellten Korrelationen über den gesamten Studienzeitraum berechnet. Die Daten wurden hier also anders als in den weiteren untersuchten Korrelationen nicht zu jedem Messzeitpunkt verglichen, sondern im Längsformat über das Studienjahr.

Die berechneten Korrelationskoeffizienten nach Spearman zeigen in allen Fällen eine negative Korrelation zwischen jedem Inflammationsparameter und den die Lungenfunktion repräsentierenden Parametern.

In den Fällen von IL-6 mit ppFVC und ppFEV₁ und Neutrophilen mit ppFVC und ppFEV₁ zeigen sich errechnet signifikante Korrelationen. Im Fall von IL-8 besteht eine signifikant negative Korrelation mit der ppFEV₁, nicht aber mit ppFVC. Bei Betrachtung von TNF-alpha zeigt sich dagegen eine signifikante Korrelation nur mit der gemessenen ppFVC, nicht aber mit der ppFEV₁. Auffällig ist, dass während die berechneten Korrelationskoeffizienten zwar in den meisten Fällen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant sind, die absoluten Werte der Korrelationskoeffizienten nach Mukaka keine hohen negativen Korrelationen darstellen. Betrachtet man die Streudiagramme wird ersichtlich, dass deutliche Korrelationen häufig von einzelnen Messungen bestimmt zu sein scheinen und nicht das gesamte Kollektiv die deutliche Tendenz von negativer Korrelation zwischen den erhobenen Inflammationsparametern im Plasma und der Lungenfunktion aufweist.

Dennoch wird in der graphischen Darstellung hervorgehoben, dass in einigen Fällen sehr eindeutig eine schlechtere Lungenfunktion mit gegenüber dem restlichen Kollektiv erhöhten Inflammationsparametern einhergeht. Bei wie in vorliegender Studie geringer Kollektivgröße sind diese deutlichen Korrelationen einzelner Patienten ausreichend, um einen gesamten signifikant negativen Zusammenhang zu suggerieren. Um dieses Ergebnis einordnen zu können ist es aber unbedingt notwendig die graphische Darstellung ergänzend zu betrachten.

4.4 ANOVA mit Messwiederholungen

4.4.1 Überprüfung der Voraussetzungen

4.4.1.1 Überprüfung der Normalverteilung als Voraussetzung für die Anwendung einer ANOVA mit Messwiederholungen

Tabelle 25: Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung aller innerhalb der ANOVA mit Messwiederholungen überprüfter Werte, tabellarisch zusammengefasst

Tests auf Normalverteilung:

Shapiro-Wilk Test			
Statistik	df	Signifikanz	
FFM V1/FFMI V1	,871/	11/11	,080/,978
FFM V2/FFMI V2	,876/	11/11	,091/,730
FFM V3/FFMI V3	,856/	11/11	,050/,994
FM V1	,929	10	,437
FM V2	,942	10	,581
FM V3	,900	10	,217
BMI V1	,962	14	,748
BMI V2	,934	14	,350
BMI V3	,963	14	,764
ppFVC V1	,967	15	,808
ppFVC V2	,948	15	,495
ppFVC V3	,949	15	,504
ppFEV1 V1	,963	15	,751
ppFEV1 V2	,951	15	,534
ppFEV1 V3	,925	15	,230

In fast allen Fällen der drei getesteten Gruppen (= V1, V2 und V3) waren gemäß des Shapiro-Wilk-Tests die Daten normalverteilt und somit diese Voraussetzung für die Anwendung der ANOVA mit Messwiederholungen erfüllt. Die einzige Ausnahme bilden die Daten der zu Visit 3 gemessenen Werte der FFM. Diese zeigen sich als nicht normal verteilt. Da eine ANOVA mit Messwiederholung allerdings laut mancher Autoren robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme sein soll (Wilcox, 2016), wird im Folgenden ohne korrigierende Maßnahmen mit den zu Visit 3 erhobenen FFM Daten weiter verfahren.

4.4.1.2 Überprüfung der Sphärizität als Voraussetzung für die Anwendung einer ANOVA mit Messwiederholungen

Tabelle 26: Ergebnisse der Überprüfung von Sphärizität aller innerhalb der ANOVA mit Messwiederholungen überprüfter Werte, tabellarisch zusammengefasst

Mauchly-Tests auf Sphärizität^a

Maß: FFM

Innersubjekteffek	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,933	,629	2	,730	,937	1,000	,500

Maß: FFMI

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,967	,301	2	,860	,968	1,000	,500

Maß: FM

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,870	1,114	2	,573	,885	1,000	,500

Maß: BMI

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,536	8,115	2	,017	,683	,732	,500

Maß: ppFVC

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,952	,635	2	,728	,954	1,000	,500

Maß: ppFEV1

Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Ungefähres Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse- Geisser	Huynh-Feldt (HF)	Untergrenze
Visit	,737	3,970	2	,137	,792	,876	,500

Die Voraussetzung der Sphärizität ist in nahezu allen Fällen erfüllt. In allen Fällen, außer bei den Messungen des BMI, kann die Sphärizität als gegeben angenommen werden, da die Signifikanz jeweils Werte $> 0,05$ annimmt. Somit kann die Nullhypothese, welche besagt, dass in diesen Fällen Sphärizität vorliegt, nicht verworfen werden.

Im Fall des BMI, in welchem die Voraussetzung der Sphärizität verletzt wird, muss eine Greenhouse-Geissner-Korrektur angewendet werden.

4.4.2 Ergebnisse der ANOVA zu den einzelnen überprüften Werten

4.4.2.1 FFM

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: FFM

Da die Sphärizität der Werte von FFM nachgewiesen werden konnte, muss beim Test der Innersubjekteffekte keine Korrektur vorgenommen werden. Die durchgeführte ANOVA mit Messwiederholungen zeigt, dass sich die FFM zwischen den gemessenen Zeitpunkten, sprich innerhalb des Interventionszeitraumes, signifikant unterscheidet ($F=3,49$, $p=0,05$). Somit hat der unabhängige Faktor Zeit, welcher in diesem Fall für den einjährigen Interventionszeitraum steht, einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable, sprich die FFM.

Der gleiche Test wurde auch für den FFMI wiederholt. Hier zeigt sich, dass die Werte sich innerhalb des Interventionszeitraumes noch etwas deutlicher signifikant unterscheiden als die der FFM ($F=3,55$, $p=0,048$). Um feststellen zu können welche Gruppen/Messzeitpunkte sich signifikant voneinander unterscheiden wird ein post-hoc Test angeschlossen, dessen Ergebnisse in nachfolgender Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 27: Ergebnisse des post-Hoc Tests. Angeschlossen an Feststellung eines signifikanten Haupteffektes im Test, der Vergleich aller gemessener Zeitpunkte miteinander.

Paarweise Vergleiche der Messungen von FFM^a und FFMI^b

(I) time	(J) time	Mittelwertdifferenzen			95 % Konfidenzintervall für Differenz*	
		z (I-J)	Std.-Fehler	Sig.*	Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,56 ^a /-,19 ^b	,64 ^a ,23 ^b	1,00 ^{ab}	-2,41 ^a /-,84 ^b	1,28 ^a ,46 ^b
	3	-1,5 ^a /-,55 ^b	,55 ^a ,196 ^b	,065 ^a ,055 ^b	-3,08 ^a /-1,11 ^b	,085 ^a ,011 ^b
2	1	,56 ^a /-,19 ^b	,64 ^a ,23 ^b	1,00 ^{ab}	-1,28 ^a /-,46 ^b	2,40 ^a ,84 ^b
	3	-,93 ^a /-,36 ^b	,52 ^a ,21 ^b	,307 ^a ,33 ^b	-2,43 ^a /-,95 ^b	,556 ^a ,23 ^b
3	1	1,5 ^a ,55 ^b	,55 ^a ,196 ^b	,065 ^a ,055 ^b	-,085 ^a /-,011 ^b	3,08 ^a ,1,11 ^b
	2	,93 ^a ,36 ^b	,52 ^a ,205 ^b	,307 ^a ,33 ^b	-,556 ^a /-,23 ^b	2,43 ^a ,98 ^b

Basiert auf geschätzten Randmitteln.

*Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Der Bonferroni-korrigierte post-Hoc-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen gemessenen Zeitpunkten. Den größten Unterschied beziehungsweise Anstieg der FFM sieht man dennoch deutlich zwischen den Zeitpunkten V1 und V3. Sprich, die größte Veränderung findet zwischen erster und letzter Messung der Werte statt.

Bei anschließend durchgeführtem post-Hoc-Test, welcher für Mehrfachvergleiche geeignet ist, allerdings keine Bonferroni-Korrektur vornimmt (Fisher-LSD), zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der FFM zum Zeitpunkt V1 und zum Zeitpunkt V3 ($p=0,02$), sowie ein signifikanter Unterschied des FFMI zwischen den gleichen Zeitpunkten ($p=0,018$).

4.4.2.2 BMI

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: BMI

Für die Werte des BMI wurde die Voraussetzung der Sphärizität verletzt, daher musste die Greenhouse-Geissner Korrektur angewendet werden. Nach Anwendung der Korrektur ergab die ANOVA mit Messwiederholung kein signifikantes Ergebnis ($F= 1,01$, $p=0,356$).

Da sich der Haupteffekt der ANOVA, also der Nachweis eines bestehenden Unterschiedes der Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten als nicht signifikant erwies, wurde kein post-Hoc Test zur weiterführenden Analyse der einzelnen Zeitpunkte angeschlossen.

4.4.2.3 Fettmasse, ppFEV₁, ppFVC

Tabelle 28: Ergebnisse der ANOVA zu den Werten der Fettmasse, ppFEV₁ und ppFVC. Visit/Zeitpunkt = unabhängiger Faktor, Fettmasse, ppFEV₁ und ppFVC = abhängige Faktoren

	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
	Sphärizität angenommen	
<i>Fettmasse</i>	0,251	0,780
<i>ppFEV₁</i>	2,265	0,123
<i>ppFVC</i>	0,756	0,479

In oben dargestellten Fällen ist die Voraussetzung der Sphärizität erfüllt und somit keine Korrektur notwendig. Die durchgeführte ANOVA ergab in diesen drei Fällen keine signifikanten Ergebnisse woraus sich schließen lässt, dass sich weder die Fettmasse noch die Lungenfunktionsparameter über den Studienzeitraum in Abhängigkeit der Zeit signifikant veränderten. Zu diskutieren ist ob diese Ergebnisse, also das Ausbleiben einer signifikanten Zunahme der Fettmasse bzw. Abnahme der Lungenfunktion, innerhalb des betrachteten Kollektivs positiv bewertet werden können.

4.5 Korrelationen von Δ spezifischer Inflammationsparameter und Δ der FFM

Tabelle 29: Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Werteveränderungen der Inflammationsparameter und der FFM von Visit 1 bis Visit 2

Zeitraum: V1 bis V2	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Δ IL-8 mit Δ FFM	-0,587*	0,027*
Δ TNF-alpha mit Δ FFM	-0,434	0,106
Δ Neutrophile mit Δ FFM	0,009	0,974
Δ IL-6 mit Δ FFM	-0,229	0,430

Streudiagramm der Differenzen Neutrophiler und Fettfreier Masse von V1 zu V2

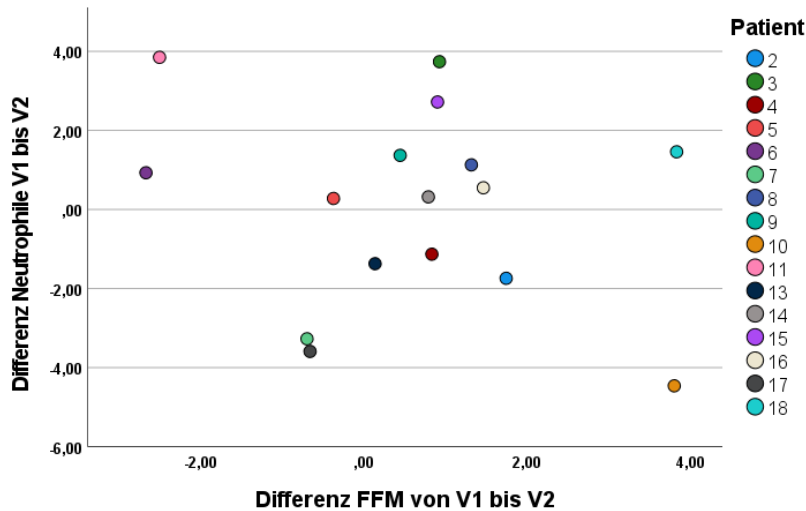


Abbildung 37: Streudiagramm zur Korrelation Neutrophiler und FFM (V1-V2)

Streudiagramm der Differenzen von TNF-alpha und Fettfreier Masse von V1 zu V2

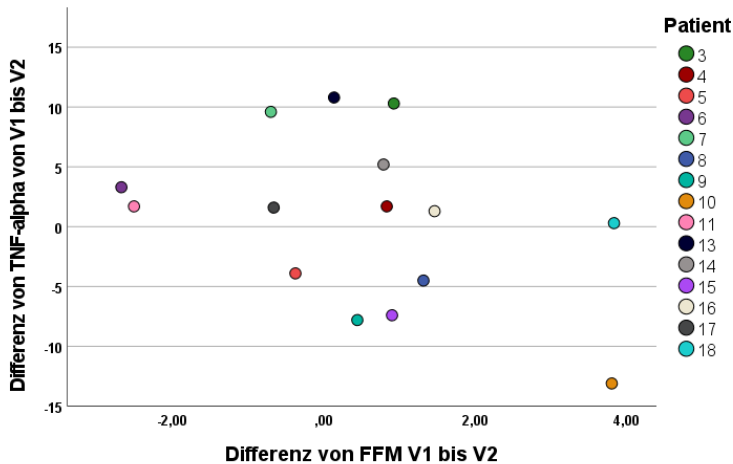


Abbildung 38 Streudiagramm zur Korrelation von TNF-alpha und FFM (V1-V2)

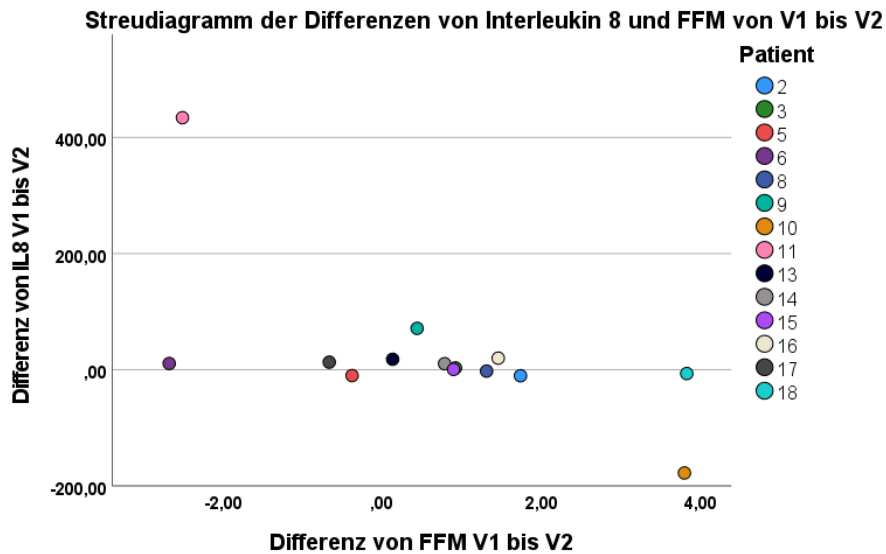


Abbildung 39: Streudiagramm zur Korrelation von IL-8 und FFM (V1-V2)

Die Differenzen von IL-8 zwischen V1 und V2 korrelieren signifikant negativ mit den Differenzen (Anstieg) der FFM von V1 zu V2. Es lässt sich also sagen, dass IL-8 in einer signifikanten Anzahl von Fällen sinkt, während die FFM steigt. Nach Feststellung des signifikanten Zusammenhangs wurde auch eine mögliche Beziehung zwischen der Veränderung des FFMI und der Differenz von IL-8 untersucht. Interessanterweise zeigt sich hier ein noch höherer Korrelationskoeffizient, von $-0,684$. Dieser ist auf einem Signifikanzniveau von $p=0,01$ signifikant.

Die stärkste Korrelation von steigender IL-8-Konzentration von V1 bis V2 und sinkender FFM beobachtet man bei P11. Die am stärksten sinkende IL-8-Konzentration (-200 pg/ml), welche mit stark steigender FFM korreliert, zeigt sich von V1 bis V2 bei P10. P10 ist außerdem derjenige Teilnehmende, bei welchem die insgesamt höchste Zunahme der FFM von V1 zu V3 von $5,58$ kg festzustellen ist.

Da der Korrelationskoeffizient von Δ TNF-alpha und Δ FFM im Zeitraum von V1 bis V2 einen negativen Wert annimmt lässt sich feststellen, dass ein negativer Zusammenhang zwischen den Änderungen beider überprüfter Parameter besteht. Dieser ist jedoch nicht signifikant. Deutlich graphisch sichtbar sind die abfallenden TNF-alpha-Konzentrationen bei gleichzeitig steigenden FFM-Werten vor allem bei den Patient*innen 8, 10 und 15.

Der geringste Zusammenhang lässt sich zwischen den Messungen der Neutrophilenzahl und der FFM feststellen. Der Anstieg von FFM scheint mit der Infiltration von Blut mit Neutrophilen nicht in Zusammenhang zu stehen.

Tabelle 30: Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Werteveränderungen der Inflammationsparameter und der FFM von Visit 2 bis Visit 3

Zeitraum: V2 bis V3	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Δ IL-8 mit Δ FFM	-0,48	0,19
Δ TNF-alpha mit Δ FFM	-0,05	0,898
Δ Neutrophile mit Δ FFM	0,15	0,67
Δ IL-6 mit Δ FFM	-,343	0,366

Streudiagramm der Differenzen von Neutrophilen und Fettfreier Masse von V2 zu V3

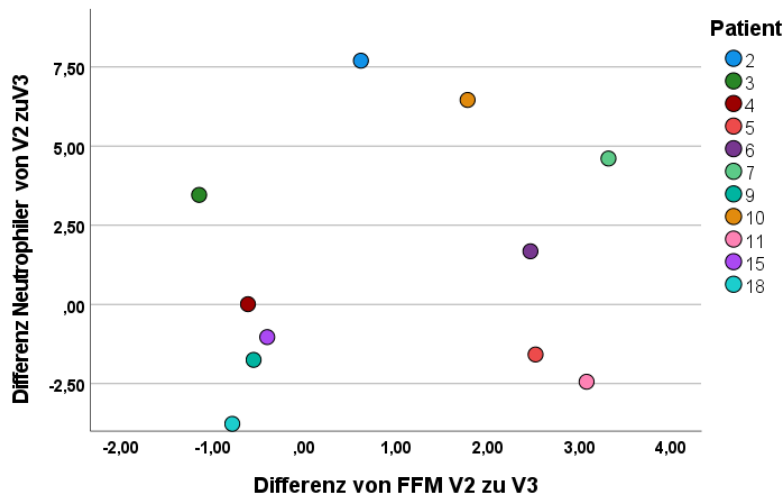


Abbildung 40: Streudiagramm zur Korrelation von Neutrophilen und FFM (V2-V3)

Streudiagramm der Differenzen von TNF alpha und Fettfreier Masse von V2 zu V3

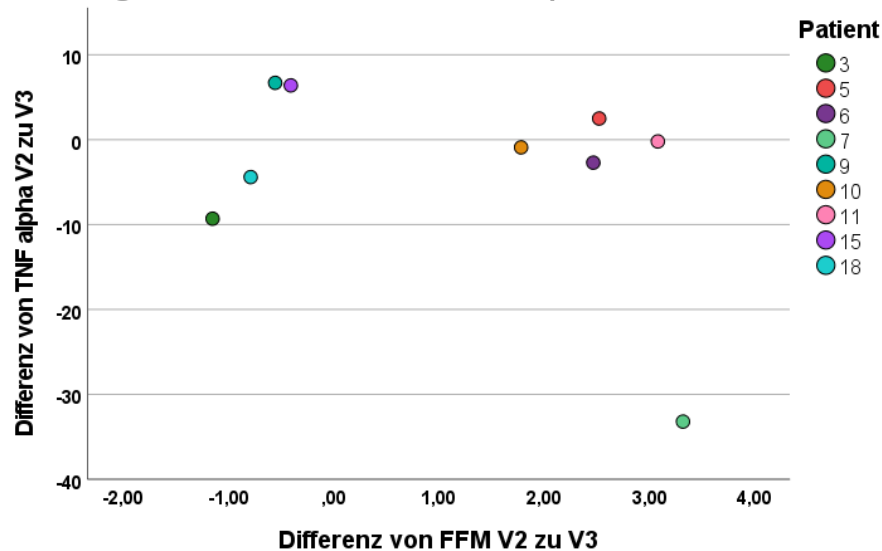


Abbildung 41: Streudiagramm zur Korrelation von TNF-alpha und FFM (V2-V3)

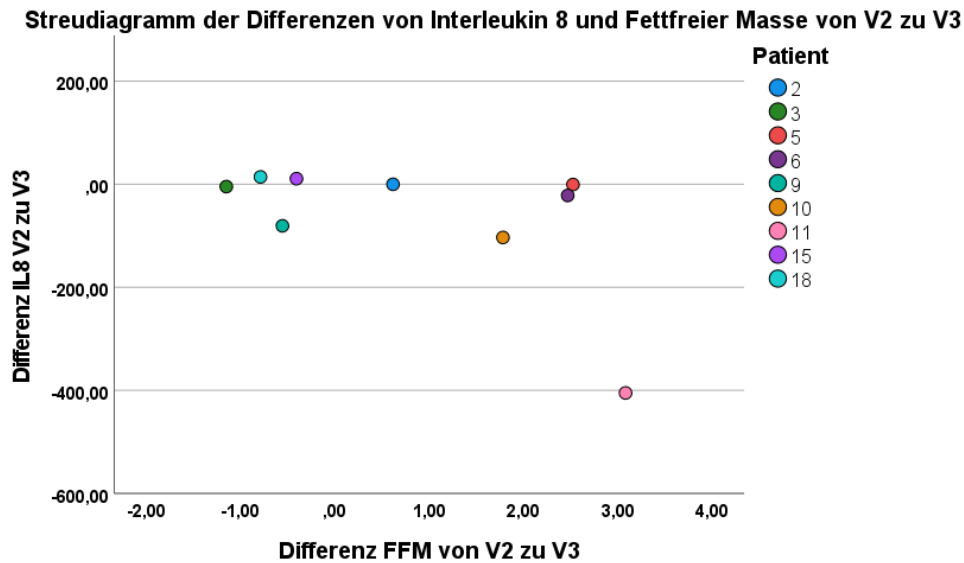


Abbildung 42: Streudiagramm zur Korrelation von IL-8 und FFM (V2-V3)

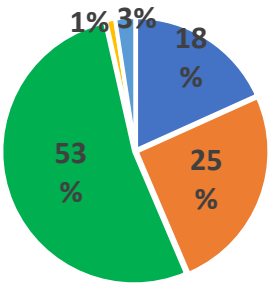
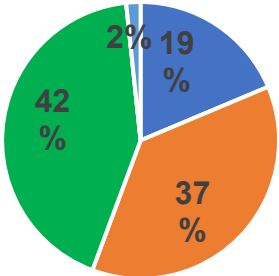
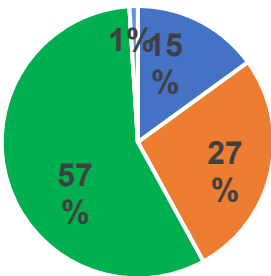
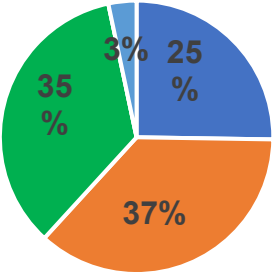
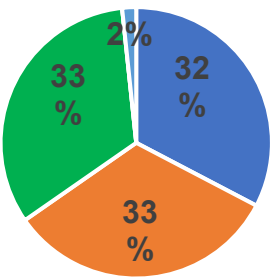
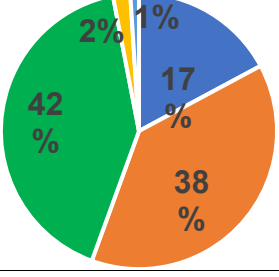
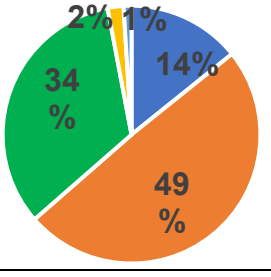
Bei der Analyse möglicher Korrelationen von Parameteränderungen zwischen dem zweiten und dritten Visit ist zu beachten, dass sich bis zum Zeitpunkt der dritten Messung die Teilnehmeranzahl durch einen weiteren dropout verringert hat und die Entzündungsparameter weiterer Patienten nicht erhoben werden konnten. Somit verringert sich das zu betrachtende Kollektiv und ist nicht ohne Einschränkungen mit den Korrelationen der Werteänderungen zwischen V1 und V2 zu vergleichen. Dennoch zeigt sich auch zwischen diesen beiden Zeitpunkten die stärkste (negative) Korrelation zwischen dem Abfall der IL-8-Konzentration im Blut und der Zunahme von FFM. Dieser Zusammenhang erweist sich hier nicht als signifikant, kann aber als mäßig eingestuft werden.

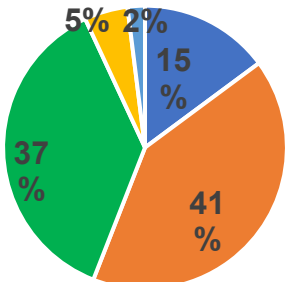
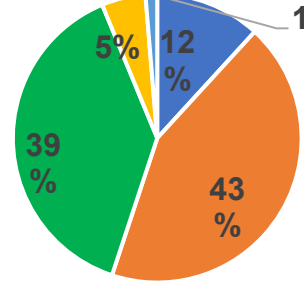
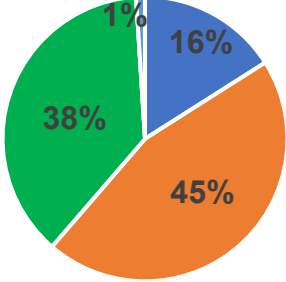
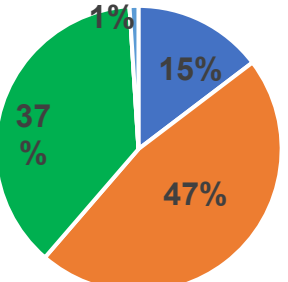
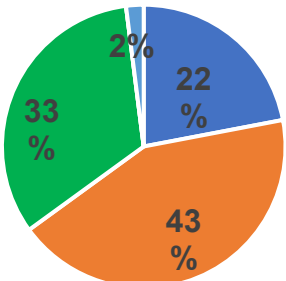
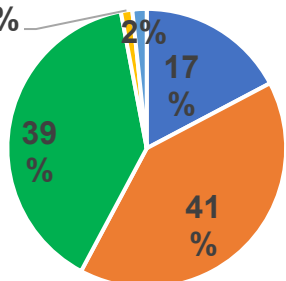
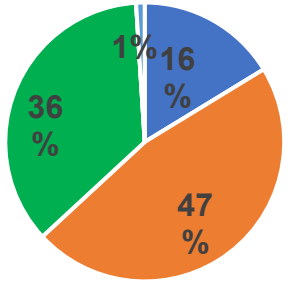
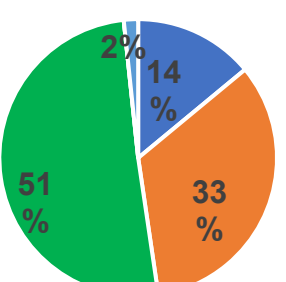
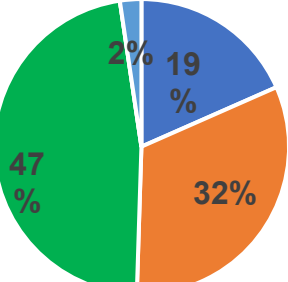
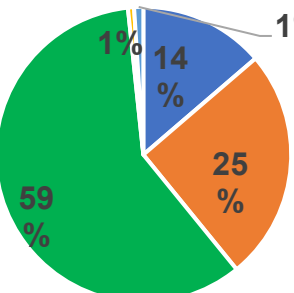
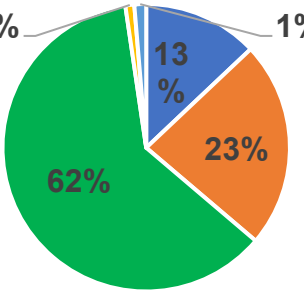
Interessant ist hier, dass P11, bei welchem von V1 zu V2 die stärkste Zunahme von IL-8 im Blut mit einer der stärksten Abnahmen der FFM im Kollektiv korrelierte, jetzt die stärkste Abnahme von IL-8 zeigt. Eine Veränderung des IL-8-Wertes im Blut von -400pg/ml bei P11 korreliert mit der stärksten Zunahme der FFM im Kollektiv von V2 bis V3.

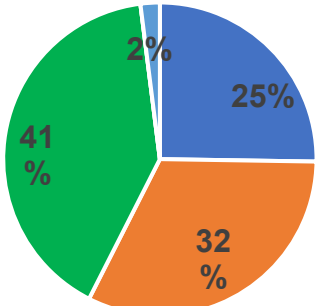
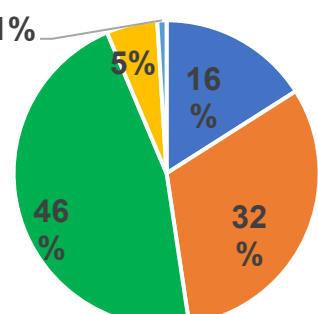
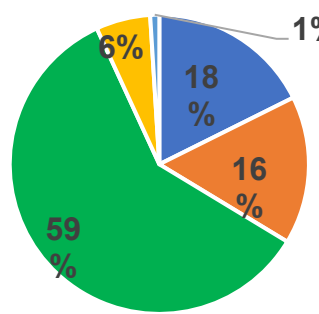
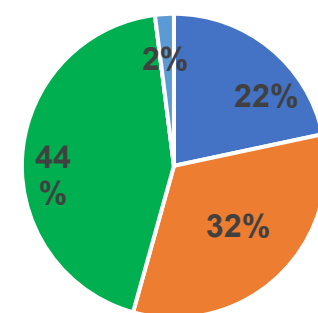
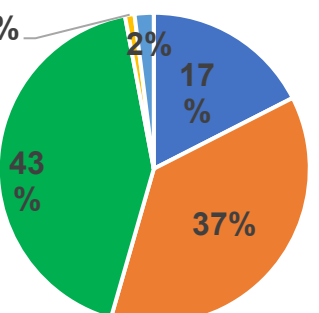
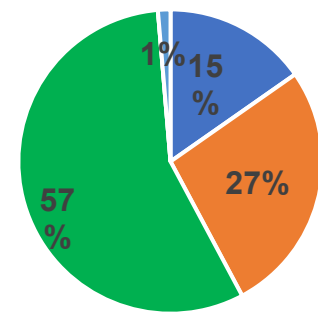
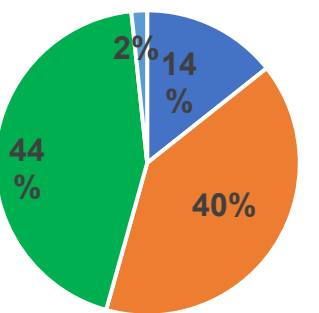
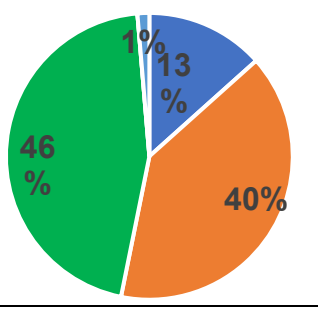
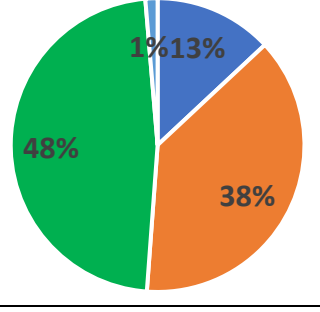
Bei der Bewertung von Korrelationen der Parameteränderungen über den Studienzeitraum ist also die intraindividuelle Betrachtung dieses Kollektivs oftmals aussagekräftiger und möglicherweise auch sinnvoller, als eine Aussage über das gesamte Kollektiv treffen zu wollen. Dies wird nochmals deutlich bei Betrachtung der Werteveränderung von TNF-alpha. Diese korreliert nicht mit der Änderung von FFM bei Betrachtung des Gesamtkollektivs. Bei graphischer Analyse von P7 zeigt sich allerdings, dass eine starke Abnahme von TNF-alpha mit einer starken Zunahme der FFM einhergeht.

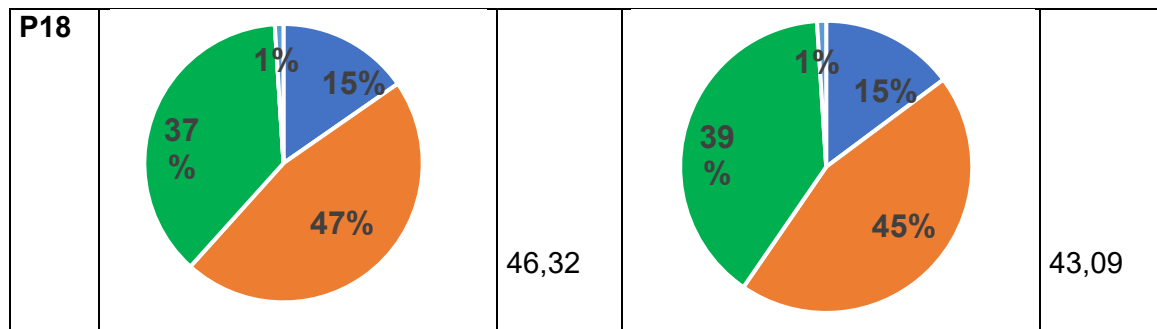
4.6 Auswertung der Ernährungsprotokolle

Tabelle 31: Darstellung der prozentualen Nahrungsbestandteile anhand ausgewerteter Ernährungsprotokolle. Angegebene Bestandteile der Nahrung sind: Kohlenhydrate, Fette, Eiweiß, Ballaststoffe und Alkohol.

ID	Visit 2	Økcal/ d/kg	Visit 3	Økcal/ d/kg
P1		28,93		
P2		63,30		53,61
P3		27,16		18,79
P4		68,576		42,71

<p>P5</p>		<p>42,53</p>		<p>38,88</p>
<p>P7</p>		<p>47,17</p>		<p>46,11</p>
<p>P8</p>		<p>37,269</p>		
<p>P9</p>		<p>45,72</p>		<p>47,76</p>
<p>P10</p>		<p>39,86</p>		<p>22,79</p>
<p>P11</p>		<p>60,64</p>		<p>48,56</p>

P13		42,67		
P14		30,77		34,37
P15		37,97		38,68
P16		52,51		Gewicht fehlend
P17		66		68,11



Legende zu den Graphiken der Ernährungszusammensetzung:






Tabelle 32: Deskriptive Auswertung der Ernährungsprotokolle. Angegeben sind Median, Standard-Abweichung und Range = min. bis max. von Gesamtenergiezufuhr und den einzelnen Ernährungsbestandteilen

Ernährungszusammensetzung	Visit 2	Visit 3
n =	16	13
Kalorien (kcal/kg/d)		
Median ± SD	42,67±13,37	42,9±13,14
Range	27,2-68,6	18,8-63,1
Kohlenhydrate (Anteil in %)		
Median ± SD	41,5±7,3	43±9,8
Range	33-59	33-62
Fette (Anteil in %)		
Median ± SD	37,5± 6,2	38±10,1
Range	25-46	16-50
Proteine (Anteil in %)		
Median ± SD	16,2±3,98	14,7±5,3
Range	13-25	12-33
Ballaststoffe (Anteil in %)		
Median ± SD	1,5	1,33
Range	1-2	1-1,7

Turck *et al.*, 2016 empfehlen eine Fettzufuhr von 35-40 %, eine Kohlenhydratzufuhr von 40-45 % und eine Proteinzufuhr von 20 %. Nach diesen Empfehlungen nahm das Kollektiv im Median die empfohlene Menge an Kohlenhydraten und Fetten zu sich. Die Proteinzufuhr stellte sich im Gesamtkollektiv niedriger dar als empfohlen. Die individuelle Ernährung zu Visit 2 und 3 in Bezug auf die oben genannten Empfehlungen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 33: Individuelle Auswertung der Ernährungsprotokolle in Bezug auf die Empfehlungen von (Turck et al., 2016). Angegeben sind die einzelnen Ernährungsbestandteile: Kohlenhydrate, Fette und Proteine, eingeteilt in optimal, unterhalb der Empfehlung und oberhalb der Empfehlung.

	Fette		Kohlenhydrate		Proteine	
	V2	V3	V2	V3	V2	V3
P1	erhöht	/	erhöht	/	optimal	/
P2	optimal	erhöht	optimal	erhöht	optimal	optimal
P3	optimal	optimal	erhöht	erhöht	optimal	optimal
P4	optimal	erhöht	optimal	erhöht	optimal	erhöht
P5	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
P6	/	/	/	/	/	/
P7	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
P8	erhöht	/	erhöht	/	optimal	/
P9	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
P10	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	optimal
P11	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
P12	/	/	/	/	/	/
P13	erhöht	/	optimal	/	optimal	/
P14	erhöht	erhöht	optimal	erhöht	erhöht	optimal
P15	erhöht	optimal	optimal	optimal	optimal	erhöht
P16	erhöht	optimal	erhöht	optimal	erhöht	erhöht
P17	optimal	optimal	optimal	erhöht	erhöht	erhöht
P18	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht

	optimal
	erhöht
	vermindert

Bei Betrachtung einzelner Patienten über den Zeitraum nach stattgefundener Ernährungsberatung und -intervention ist zu beobachten, dass es bei der Mehrheit der Teilnehmenden nicht zu deutlichen Änderungen in der Zusammensetzung individuell konsumierter Nahrung kam.

Patienten 10 und 14 konnten nach der Ernährungsintervention zu Visit 2 ihre Proteinzufuhr bis zum nächsten Zeitpunkt der Datenerhebung (V3) optimieren. Patient 16 gelang es sowohl Fett- als auch Kohlenhydratzufuhr im Zeitraum V2 bis V3 in den von Turck et al., 2016 empfohlenen Bereichen zu verändern. Interessanterweise nahmen zu beiden Zeitpunkten der Ernährungsanalyse 9 Patient*innen weniger proteinhaltige Nahrung zu sich als empfohlen. Die Gesamtenergiezufuhr pro kg/Tag erhöhte sich zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten nur bei P9, P14, P15 und P17.

5 Diskussion

In der folgenden Diskussion werden die zentralen Ergebnisse der Datenauswertung in den Kontext weiterer CF-Forschung eingeordnet. Sowohl die Analyse der Kollektivcharakteristika als auch die Schwerpunkte – CF und chronische Inflammation, CF und Körperzusammensetzung, CF und Ernährung, sowie CF und Sport – sollen beleuchtet werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zu den genannten Schwerpunkten werden vor dem Hintergrund weiterer Studien mit ähnlichem Forschungsfokus kritisch betrachtet.

5.1 Analyse der Kollektivcharakteristika

Um die Ergebnisse dieser Arbeit in den Kontext weiterer CF-Forschung mit ähnlichen Forschungsschwerpunkten einordnen zu können, ist die Analyse der demografischen und klinischen Charakteristika des betrachteten Kollektivs wichtig.

Heterogenität des Kollektivs

Ein maßgeblicher, bei der Ergebnisbeurteilung sowie dem Vergleich mit anderen Studien zu bedenkender Faktor, ist die Heterogenität des in vorliegender Studie untersuchten Kollektivs. Sowohl die Spannweite der demographischen Daten wie zum Beispiel des Alters, als auch die der klinischen Parameter, wie Lungenfunktionsparameter und der Körperzusammensetzung zum Studienbeginn, ist weit. Dies ist vor allem im Vergleich zu anderen, ähnlich aufgebauten Studien auffällig, welche homogenere Kollektive betrachteten. Bei diesen lagen zum Beispiel Alters oder Lungenfunktion zum Studienzeitpunkt näher beieinander (Gruber *et al.*, 2014a; Schneiderman *et al.*, 2014).

Der Studienaufbau der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie beinhaltet daher den Versuch, eine homogenere Verteilung der Krankheitsschwere durch Ausschluss von Patienten mit pulmonaler Exazerbation herzustellen. Dieser Ansatz ist ebenfalls in anderen Studien zu finden (Gruber *et al.*, 2014b). Die Rekrutierung möglichst homogener Kollektive macht den Vergleich innerhalb der Gruppe und die Betrachtung der Entwicklung bestimmter Parameter im gesamten Kollektiv leichter. Die Auswertung der im Rahmen vorliegender Studie erhobenen Daten fokussierte sich allerdings in vielen Fällen auf die Betrachtung der intraindividuellen Entwicklung bestimmter Parameter. So konnten einzelne Patient*innen problemlos betrachtet werden, auch wenn sich bestimmte Ausgangsparameter deutlich vom Median des Gesamtkollektivs unterschieden.

Einordnung der klinischen Charakteristika des Kollektivs in den Kontext der CF-Forschung

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv um eine eher heterogene Gruppe. Beim Durchführen der Kollektivanalyse ließen sich innerhalb des Kollektivs aber auch wichtige Gemeinsamkeiten feststellen.

So ist zum einen ersichtlich, dass im Durchschnitt der drei Messzeitpunkte bei der Hälfte der an CF-Erkrankten, *P. aeruginosa* im Sputum nachweisbar war. Dieses Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien, welche diesen Keim auch als einen der bedeutendsten die Lunge besiedelnden Keime bei CF-Erkrankten definierte (Davies, 2002). Außerdem bestätigt sich in weiteren Studien, dass sich das Keimspektrum der Lunge zu den drei Messzeitpunkten bei den untersuchten Patienten und Patientinnen intraindividuell nicht vollständig ändert (Knoll *et al.*, 2023). Besonders hervorzuheben ist eine Studie, welche dasselbe Patientenkollektiv mit anderer Schwerpunktsetzung untersuchte. Ein Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob die Intervention Auswirkungen auf das Mikrobiom von Stuhl und Sputum hatte (Knoll *et al.*, 2023). Hier zeigte sich nach eingehender Stuhl- und Sputumanalyse, dass die Zusammensetzung des Sputum- und Stuhlmikrobioms während des Sport- und Ernährungsinterventionszeitraumes (V1-V3) stabil und sehr spezifisch für jeden Patienten blieb. Außerdem wurde deutlich, dass krankheitsassoziierte Erreger, wie *P. aeruginosa*, die Sputumzusammensetzung dominierten (Knoll *et al.*, 2023).

Dieser Umstand weist auf eine abnehmende Diversität der die Lunge besiedelnden Keime hin.

Dass die durchgeführte Intervention das Keimspektrum der Lunge nicht maßgeblich beeinflusste bestätigt sich sowohl durch die von Knoll *et al.*, 2023 durchgeführte Studie, welche einen Schwerpunkt auf diese Fragestellung legte, als auch im Rahmen der durchgeführten Sputumanalyse im Rahmen dieser Arbeit. So waren über der Hälfte der teilnehmenden Patienten über alle drei Visits mit *Staphylococcus aureus* besiedelt. In einer weiteren Studie bestätigte sich das konstante Vorkommen prominenter Keime in der Lunge CF-Erkrankter (Schwerdt *et al.*, 2018). In dieser Langzeitstudie, welche über mehrere Jahre Sputumanalysen eines Kollektivs von CF-Erkrankten durchführte, stellte man fest, dass 61 % der Untersuchten persistierend mit *Staphylococcus aureus* besiedelt waren (Schwerdt *et al.*, 2018). Weitere Studien bewiesen sogar eine Korrelation zwischen der abnehmenden Diversität des Lungenmikrobioms und der Lungenfunktion bei CF-Erkrankten (Cuthbertson *et al.*, 2020). Dieses Erkenntnis ist als die Lungenfunktion beeinflussender Faktor bei der Betrachtung der Ergebnisse zu bedenken. Vor allem vor dem Hintergrund, dass die einjährige Intervention keinen Einfluss auf die pulmonale Keimbesiedelung zu haben schien.

Im Kontext der Kollektivanalyse ist ferner zu erwähnen, dass die bestehenden Begleiterkrankungen der Studienteilnehmenden denjenigen entsprechen, die auch in anderen Studien festgestellt wurden (Naehrig, Chao and Naehrlich, 2017b).

Ein weiterer Analyseschwerpunkt der klinischen Charakteristika des Kollektivs war die genaue Bestimmung der der CF zugrundeliegenden, genetischen Mutation der einzelnen Patient*innen. Denn andere Studien erbrachten bereits den Nachweis eines Zusammenhangs von CF-Genotyp und der Körperzusammensetzung (King *et al.*, 2014). So fand man einen signifikanten Zusammenhang zwischen Höhe der FFM-Abnahme pro Jahr und dem Genotyp (King *et al.*, 2014). Bei Patient*innen mit einer homo- oder heterozygoten F508del-Mutation wurde eine Abnahme der FFM pro Jahr nachgewiesen. Diejenigen ohne F508del-Mutation hatten eher eine FFM-Zunahme.

Bei Betrachtung der Verteilung von Mutationen des CFTR-Gens im Kollektiv zeigte sich bei 43,75 % der Teilnehmenden eine homozygote Mutation von F508del, bei 37,5 % eine heterozygote F508del-Mutation und 18,75 % der Studienteilnehmenden wiesen andere Mutationen auf. Dieser Zusammenhang ist interessant zu erwähnen, wurde in vorliegender Studie, bei der Fülle bereits analysierter Parameter allerdings nicht genauer beleuchtet. Ein interessanter Analyse-Schwerpunkt einer weiteren dieses Kollektiv betrachtenden Studie könnte die Korrelation der FFM-Veränderung über den Studienzeitraum mit jeweils bestehendem Genotyp sein.

Der zuletzt zu erwähnende analysierte klinische Parameter ist die Lungenfunktion. In dieser Studie gemessen in ppFEV₁ und ppFVC. Die Lungenfunktion des Kollektivs betrug zu Studienbeginn im Median: ppFEV₁ = 73,55 % und ppFVC = 87,9 %. Verglichen mit ähnlich aufgebauten Studien, welche ebenfalls den Einfluss von körperlicher Aktivität auf den Krankheitsverlauf der CF untersuchten (Selvadurai *et al.*, 2002; Prévotat *et al.*, 2019), sind diese Mediane der Lungenfunktionsparameter eindeutig besser. In vergleichbaren Studien (Gruber *et al.*, 2014b; Prévotat *et al.*, 2019; Van Biervliet *et al.*, 2021) zeigt sich allerdings auch, dass die mediane Lungenfunktion der in diesen Studien eingeschlossenen Patient*innen nie unterhalb von 50 % des prozentualen Anteils, verglichen mit der Lungenfunktion gesunder Menschen, liegt. Dies ist mutmaßlich darin begründet, dass Sportprogramme eine gewisse pulmonale Leistungsfähigkeit voraussetzen, um über einen bestimmten Zeitraum durchführbar zu sein und so nur Patient*innen mit entsprechender Lungenfunktion eingeschlossen werden können.

Eine andere Studie untersuchte die Verbesserung der Lungenfunktion und Körperzusammensetzung durch Sport, bei zu Studienbeginn deutlich stärker eingeschränkter pulmonaler Funktion als in oben genannten Studien (Selvadurai *et al.*, 2002). Betrachtet wurden in diesem Fall CF-Erkrankte, welche, kurz nach durchgemachter pulmonaler Exazerbation, im Rahmen des stationären Aufenthaltes an einem supervidierten Sportprogramm teilnahmen. Hier wurde sowohl eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion als auch der FFM sowie der Muskelkraft festgestellt (Selvadurai *et al.*, 2002).

Daher stellt sich die Frage, ob der Einfluss eines Sport- und Ernährungsprogrammes innerhalb eines klinisch stärker eingeschränkten Kollektivs noch deutlicher hervortreten würde. Die Durchführung eines individualisierten Sportprogrammes im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, bei klinisch deutlicher eingeschränktem Kollektiv, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

5.2 Analyse der Körperzusammensetzung

Um die Veränderung und den intraindividuellen Verlauf der Körperzusammensetzung im Rahmen der Intervention zu erheben und zu beobachten, wurden vier Parameter untersucht: die FFM, der FFMI, der BMI und die Fettmasse. Diese Parameter wurden verschiedenen statistischen Tests unterzogen, die unterschiedliche Erkenntnisse zutage förderten. Die intraindividuelle Betrachtung der Daten ließ die genauere Analyse der Parameterverläufe einzelner Patient*innen zu, die Betrachtung der Mediane erlaubte eine Aussage der Wertveränderung innerhalb des Kollektivs, während sich die ANOVA-Analyse mit der statistischen Untersuchung des Einflussfaktors „Studienzeitraum“ auf die abhängigen Variablen FFM und FFMI befasste.

Signifikante Zunahme der FFM in ANOVA-Analyse und im Vergleich zu anderen Studien

Eine der zentralen Fragestellungen dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Sport- und Ernährungsintervention auf vor allem zwei der oben genannten Parameter, die FFM und den FFMI. Somit ist eines der bedeutendsten Ergebnisse dieser Arbeit die signifikante Zunahme sowohl der FFM als auch der FFMI. Beide Parameter stiegen über den Studienzeitraum und somit den Interventionszeitraum im Kollektiv signifikant an (FFM: $F=3,49$, $p=0,05$, FFMI: $F=3,55$, $p=0,048$). Dies ist bei der bereits beschriebenen Bedeutsamkeit des Anteils der FFM an der Körperzusammensetzung ein wichtiges Ergebnis. Besonders ist dies unter dem Gesichtspunkt hervorzuheben, dass diese Studie die individuelle Sport- und

Ernährungsintervention als Therapiemodalität erforscht, welche den Krankheitsverlauf der CF potenziell positiv beeinflussen kann. Dafür sind die Zunahme der FFM und des FFMI wichtige Indikatoren.

Weitere Studien, welche die Veränderung der Körperzusammensetzung bei CF-Patient*innen im Verlauf bestimmter Interventionen untersuchten, sind mit der ANOVA-Analyse und der Untersuchung der medianen Änderung von FFM in dieser Arbeit zu vergleichen. Die in vorliegender Studie festgestellte mediane Zunahme der FFM von 0,57 kg und die mediane Zunahme des FFMI von 0,46 kg/m² über den gesamten Studienzeitraum, sind, verglichen mit diesen Studien deutlich hervorzuheben. Eine dieser Studien untersuchte die Veränderung der Körperzusammensetzung von erwachsenen an CF-Erkrankten mittels Bioimpedanzanalyse, nachdem diese ein 8-wöchiges, kontrolliertes Sportprogramm durchgeführt hatten (Prévotat *et al.*, 2019). Dieses Sportprogramm bestand aus aerobem Training, Krafttraining und Relaxationsübungen. Nach durchgeführter Sportintervention zeigte sich ein signifikanter Anstieg der FFM und Muskelkraft, während BMI, Gewicht und die Fettmasse sich nicht signifikant veränderten. Die Ergebnisse der Interventionsgruppe wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen und es stellte sich ein signifikanter Unterschied in Muskelkraft, FFM und Belastungstoleranz zwischen beiden Gruppen heraus (Prévotat *et al.*, 2019). Bereits die Zunahme der FFM durch ein spezifisches Sportprogramm um 0,62 kg über den Studienzeitraum von acht Wochen konnte als signifikant definiert werden (Prévotat *et al.*, 2019). Eine weitere Studie, welche sich spezifischer mit der Zunahme des FFMI durch Sport- und Ernährungsintervention beschäftigte, bestätigte die Signifikanz der FFMI-Zunahme mit einem Anstieg von +0,26 kg/m² über einen Studienzeitraum von drei Wochen (Van Biervliet *et al.*, 2021).

Die vorliegende Studie konnte eine Zunahme der FFM von 0,57kg über den Studienzeitraum als signifikant definieren und ist damit mit der Erkenntnis von Prévotat *et al.*, 2019, vergleichbar. Die Zunahme des FFMI um 0,46kg/m² ist sogar deutlich höher als die von Van Biervliet *et al.*, 2021, bereits als signifikant definierte Zunahme der FFMI. Neben der im Rahmen der ANOVA-Analyse bestätigten Signifikanz der FFM-Zunahme stützen weitere Studien diese Erkenntnis.

FFM als Parameter der Krankheitsprogression?

Eine weitere Hauptfeststellung der oben genannten Studie von Prévotat *et al.* 2021, stellt den gleichermaßen signifikanten Anstieg von FFM und der Leistungsfähigkeit heraus, während der BMI sich nicht signifikant veränderte. Diese Beobachtung wird auch in den Ergebnissen der

vorliegenden Arbeit bestätigt, welche innerhalb der durchgeführten ANOVA-Analyse keinen signifikanten Einfluss der Intervention auf den BMI oder die Fettmasse feststellen konnte.

Dies begründet die Annahme, dass die FFM besser mit sportlicher Intervention und somit zunehmender sportlicher Leistung korreliert, als der BMI und die Fettmasse. Dies würde bedeuten, dass der Erfolg von Sportinterventionen bei CF-Patient*innen präziser in der Messung der genauen Körperzusammensetzung, insbesondere der FFM, zu bestimmen ist als anhand des BMI. Diese Schlussfolgerung steht in Einklang mit der Aussage, dass die FFM als besserer Indikator der Zunahme von Skelettmuskelmasse dient und somit den Erfolg von kräftigender körperlicher Aktivität, besser objektivierbar macht (Müller *et al.*, 2016).

Die hohe Relevanz der FFM für den Verlauf der Erkrankung, ist in diversen weiteren Studien zu erkennen. Diese Studien beschreiben den deutlichen Einfluss des FFM- Anteils an der Gesamtkörperzusammensetzung auf die Lungenfunktion, das chronische Inflammationsgeschehen und die Krankheitsprogression bei CF-Erkrankten (Enright *et al.*, 2007; King *et al.*, 2010; Alicandro *et al.*, 2014; Turck *et al.*, 2016). Zusätzlich stellte man fest, dass die Depletion von FFM durch die alleinige Bestimmung des BMI nicht detektierbar ist (King *et al.*, 2010). Die oft unentdeckte Verringerung der FFM wurde mit einer erhöhten Entzündungsaktivität und einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei chronischen Atemwegserkrankungen in Verbindung gebracht (Olveira *et al.*, 2012). Somit wird deutlich, dass die Relevanz der Bestimmung von genauer Körperzusammensetzung und das Erstellen von Interventionen zur Verbesserung dieser hoch ist. Auch die European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition erklärt daher, dass künftige Ernährungsrichtlinien für CF die BMI-Grenzwerte mit entsprechenden Grenzwerten für die FFM korrelieren sollten (Turck *et al.*, 2016).

Trotzdem wird diskutiert, ob sich die spezifische Körperzusammensetzung bei CF-Patient*innen als verlässlicher Krankheitsverlaufparameter eignet, welcher regelmäßig im Therapieverlauf bestimmt werden sollte, um Aussagen über Therapieerfolge treffen zu können. Bisher machen nur wenige Studien Aussagen über evidenzbasierte Empfehlungen der anzustrebenden Körperzusammensetzung, vor allem bei erwachsenen CF-Patient*innen. Des Weiteren zeigen aktuelle Metaanalysen, dass noch keine einheitliche Meinung über die Verwendung eines standardisierten Messverfahrens, beziehungsweise einer standardisierten mathematischen Gleichung zur Errechnung der Körperzusammensetzung aus BIA-Daten, besteht (Calella *et al.*, 2019).

Die Erhebung der Körperzusammensetzung kann zum jetzigen Zeitpunkt kein Teil der standardisierten Krankheits-Verlaufskontrollen von CF-Patient*innen sein, solange keine zuverlässigen CF-spezifischen Vorhersagegleichungen und einheitliche Messmethoden zur Verfügung stehen (Alicandro *et al.*, 2015). Auch wenn das Fehlen einer standardisierten Messmethode und evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der anzustrebenden FFM einen Vergleich mit anderen Patient*innen noch nicht möglich macht sollte auf die Erhebung eines intraindividuellen Verlaufs der FFM nicht verzichtet werden. So können zunächst mit den bereits zur Verfügung stehenden Methoden individualisierte Therapieziele definiert werden und noch wichtiger, eine Depletion der FFM detektiert werden.

5.3 Sportintervention bei CF-Erkrankten

Es wurde versucht, den Einfluss sportlicher Intervention auf den Krankheitsverlauf sowohl durch die Betrachtung individueller Verläufe als auch durch die ANOVA-Analyse messbar zu machen. Die Analyse individueller Verläufe ließ zu, besonders auffällige Patienten genauer zu betrachten und in den Kontext weiterer Studien einzuordnen, während die ANOVA-Analyse den Einfluss der gesamten Intervention auf das gesamte Kollektiv betrachtete.

Analyse individueller Verläufer

Bei der Analyse individueller Verläufe konnte ein deutlich positiver Einfluss von Sport auf die FFM am deutlichsten in einem Fall bestätigt werden. Die Verläufe der FFM dieser Person lassen den Vergleich mit den Ergebnissen der Sportstudie zu, welche dasselbe Patientenkollektiv untersuchte.

Betrachtet man die besonders auffällige Zunahme des FFMI von P11, welcher – neben P18 – nicht nur den stärksten Anstieg des FFMI, sondern auch die höchsten absoluten Werte des FFMI zu jedem Messzeitpunkt zeigte, fällt auf, dass P11 in oben genannter Sportstudie aus dem gesamten Studienkollektiv an den meisten vorgegebenen Trainingswochen/-einheiten (88 %) teilnahm (Hillen *et al.*, 2021). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen Compliance der Intervention, also der Durchführung des individuellen Sportprogrammes, und der Signifikanz der Zunahme von FFM und FFMI besteht.

Bewertung der ANOVA-Analyse in Bezug auf den Einfluss der Sportintervention

Ein bei der Ergebnisinterpretation der ANOVA-Analyse wichtiger zu diskutierender Punkt, ist die Annahme, die Variable „Studienzeitraum“ mit der Variable „Intervention“ (vor allem „Sportlicher Intervention“) gleichzusetzen. Die ANOVA-Analyse betrachtet den Einfluss von

Sport nicht isoliert. Hintergrund ist, dass es in einem multimodalen Interventionsaufbau, wie dem, der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie, nicht möglich ist, den Einfluss genau eines Interventionsbestandteiles auf die abhängigen Variablen herauszuarbeiten. Viel eher musste in diesem Fall davon ausgegangen werden, dass sowohl Sport- als auch Ernährungsintervention über den Studienzeitraum einen gemeinsamen Einfluss auf die definierten abhängigen Variablen nehmen.

Während sich das Ernährungsverhalten über den Studienzeitraum aber kaum änderte, konnte für 11 der 18 Patient*innen, deren Trainingsverhalten im Rahmen der Sportstudie untersucht wurde, eine durchschnittliche Trainingszeit von 178 Minuten pro Woche dokumentiert werden (Hillen *et al.*, 2021). In den ersten vier Trainingswochen nahm die Trainingszeit der Teilnehmenden im Median um 42 % zu (Hillen *et al.*, 2021). Zu diskutieren ist also, ob diese Erkenntnis die Annahme begründen kann, dass die Sportintervention einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Körperzusammensetzung gehabt haben muss als die Ernährungsintervention. Dafür sprechen würde, dass für die gemessenen Parameter Sport und Körperzusammensetzung deutliche Veränderungen dokumentiert wurden, während das Ernährungsverhalten weitestgehend unverändert blieb.

Der vermutlich bedeutendere Einfluss von Sport ist jedoch schwer als isolierten Einflussfaktor darstell- und messbar zu machen. Somit ist der Einflussfaktor Zeit im vorliegenden Studiendesign am ehesten der, welcher die über ein Jahr durchgeführte Intervention darstellt und daher untersucht wird. Gleichzeitig kann aber der Einfluss anderer Faktoren, wie zum Beispiel Krankheitsexazerbationen, non-Compliance oder auch die chronische Keimbesiedelung der Lunge, auf die abhängigen Variablen über den Zeitraum eines Jahres nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bei der Ergebnisinterpretation mit bedacht werden.

Bewertung der Form der Sportintervention

Wie bereits erwähnt, ergab sich bei Durchführung der ANOVA-Analyse ein signifikanter Einfluss der Intervention auf die FFM.

Während die vorliegende Studie die Verbesserung der Körperzusammensetzung mittels individualisiertem, internetgestütztem Sportprogramm erreichte, existiert in der Literatur noch eine Debatte darüber, welche spezifische Art von sportlicher Intervention den maßgeblicheren Einfluss auf die FFM hat. Es gibt bisher keine spezifischen Leitlinien dahingehend, welche sportlichen Aktivitäten sich für CF-Erkrankte am besten eignen (Burtin and Hebestreit, 2015).

Einige Studien verglichen vor dem Hintergrund eben dieser Fragestellung verschiedene sportliche Modalitäten. So bewies eine Studie, dass Ausdauertraining bei Kindern zu einer geringeren Zunahme der FFM führte als Krafttraining (Selvadurai *et al.*, 2002). Dies ist auch dadurch zu erklären, dass, wie bereits erwähnt, Muskelmasse einen großen Teil der FFM ausmacht (Müller *et al.*, 2016). Somit ist davon auszugehen, dass Muskelaufbau mit einem deutlicheren Anstieg der FFM einhergeht.

Andere Studien verweisen jedoch auch auf die Vorteile von aerobem Training (Selvadurai *et al.*, 2002; Cholewa and Paolone, 2012; Vendrusculo *et al.*, 2019). Eine wertvolle Erkenntnis ist, dass, trotz bereits krankheitsbedingt hoher Belastung der respiratorischen Muskulatur, auch bei intensivem aeroben Ausdauertraining keine bedenkliche Ermüdung der Atemmuskulatur festgestellt wurde (Reilly *et al.*, 2012). Weitere Studien legen den Schluss nahe, dass eine Kombination aus Krafttraining und aerobem Training die besten Resultate erzielen könnte (Selvadurai *et al.*, 2002; Burtin and Hebestreit, 2015). Deutlich wird auch hier, dass auf diesem Feld noch tiefer gehende Forschung notwendig ist.

Genannte Studien, die sich mit der hier vorliegenden vergleichen lassen, untersuchten den Einfluss von Sportinterventionen lediglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Nur wenige Studien untersuchen langfristige Verläufe der Körperzusammensetzung und den Einfluss von lang andauernder, konstanter körperlicher Aktivität auf die FFM und die Lungenfunktion. Weitere Studien zu Langzeit-Sportinterventionen sind notwendig, um den in dieser Arbeit dokumentierten Einfluss von individualisiertem Sport auf die FFM in den Kontext vergleichbarer Studien einzuordnen. Dies kann im besten Fall dazu führen einen Konsens über die Art langfristig durchführbarer Sportmodalitäten, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, zu treffen.

Im Ergebnis ist außerdem deutlich hervorzuheben, dass es im hier über ein Jahr hinweg untersuchten Patientenkollektiv zu keinem Abfall der FFM kam, sondern im Gegenteil, zu einem durch die Interventionen verursachten signifikanten Anstieg. Zwischen jedem einzelnen Messzeitpunkt zeigt sich ein aufsteigender Trend der FFM im Kollektiv. Dieses Ergebnis ist auch vor dem Hintergrund der durch King *et al.*, 2014, durchgeführten Studie als positiv zu bewerten. Hier wurden CF-Patient*innen über einen Zeitraum von vier Jahren untersucht, ohne dass diese eine spezifische sportliche Intervention durchführten. Hier fand man eine mediane Reduktion der FFM im Kollektiv von -0,2 % pro Jahr (King *et al.*, 2014).

Vor dem Hintergrund des deutlich positiven Einflusses einer höheren FFM auf den Krankheitsverlauf kann das alleinige Ausbleiben einer FFM-Depletion schon als positiv zu

werten sein. Ob der bloße Erhalt der FFM als langfristiges Ziel von Sport- und Ernährungsinterventionen bei CF-Patient*innen definiert werden kann, muss in weiteren Studien eruiert werden. Unklar ist nämlich, ob sich lediglich eine Zunahme der FFM, anstelle des reinen Erhalts dieser, langfristig positiver auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass bei der Auswahl der geeigneten Sportintervention die durch die Erkrankung immanenten Einschränkungen der Leistungsfähigkeit unbedingt zu beachten sind. So wird in vielen Studien weiterhin diskutiert, welche Art des Sports im Rahmen einer CF-Erkrankung überhaupt durchführbar ist, und den maximalen Vorteil bringt, ohne dabei schädigend zu sein.

5.4 Beurteilung der Lungenfunktion über den Studienzeitraum

Zwei weitere wichtige Zielparameter dieser Studie zur Beurteilung der Lungenfunktion über den Studienzeitraum waren die gemessene ppFEV₁ und die ppFVC. Diese können in Bezug auf ihre Entwicklung im Studienzeitraum sowie ihre Veränderung durch das Sportprogramm diskutiert werden.

Entwicklung der Lungenfunktionsparameter

Wie bereits beschrieben, besteht ein wichtiger Teil der Krankheitsausprägung einer CF in der progredienten Abnahme der Lungenfunktion. Die in Bezug auf die Lungenfunktion erhobenen Parameter sind also immer unter dem Gesichtspunkt zu diskutieren, ob die Lungenfunktionsparameter im Vergleich zu anderen großen Kollektiven stärker oder weniger stark abnehmen. Dazu fand eine aktuelle britische Studie, basierend auf der Analyse des nationalen CF-Registers, pro Jahr eine durchschnittliche Abnahme der ppFEV₁ von -0,55 % bei Pankreassuffizienz und zu -1,52 % bei Pankreasinsuffizienz (Caley *et al.*, 2021). Da im betrachteten Kollektiv 93,75 % der Patienten eine Pankreasinsuffizienz aufwiesen, kann der Vergleich mit dieser Gruppe der CF-Erkrankten erfolgen.

Die mediane Abnahme der ppFEV₁ im in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv betrug über den einjährigen Studienzeitraum -2 % und war somit höher als die durchschnittliche Abnahme in der britischen Referenzgruppe. Zu bedenken ist hier allerdings, dass bei Betrachtung der medianen Änderung innerhalb eines so kleinen Kollektivs große Abweichungen stärker ins Gewicht fallen. So beträgt die maximale Abnahme der ppFEV₁ über den Studienzeitraum von V1 bis V3 -23,9 % und die maximal dokumentierte Zunahme der ppFEV₁ von V1 bis V2 +16,1 %.

Einfluss der Sport- und Ernährungsintervention

Deutlich wird, dass die Sport- und Ernährungsintervention über das gesamte Studienjahr keinen messbar positiven Einfluss auf die Lungenfunktion gehabt zu haben schien. Die durchgeführte ANOVA-Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Intervention auf die Lungenfunktionsparameter (ppFEV₁ und ppFVC) der Studienteilnehmenden.

Andere Studien, welche den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Lungenfunktion bei CF-Patienten untersuchten, stellten eine Verbesserung der Lungenfunktion nach Durchführung der spezifischen Sportprogramme fest (Selvadurai *et al.*, 2002; Van Biervliet *et al.*, 2021). Diese Studien führten Interventionen allerdings nur über einen Zeitraum von einigen Wochen durch und schlossen Patient*innen ein, welche entweder aufgrund von einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert waren (Selvadurai *et al.*, 2002), oder an einem Rehabilitationsprogramm teilnahmen (Van Biervliet *et al.*, 2021). Diese Interventionsgruppen lassen sich also nicht direkt mit solchen vergleichen, welche sich in ambulanter Betreuung befinden.

Während die Sport- und Ernährungsintervention auf die Langzeit-Verlaufparameter der Lungenfunktion (ppFEV₁ und ppFVC) keinen signifikanten Einfluss genommen hat, ist es interessant, dass der maximale Sauerstoffverbrauch des Kollektivs mit Durchführung des Sportprogrammes im Median um 1.5 ml/min/kg gesteigert werden konnte (Hillen *et al.*, 2021).

Da es sich bei der CF um eine Erkrankung handelt, die mit progredienter Abnahme der Lungenfunktion einhergeht, ist im Rahmen von Langzeitstudien also potenziell eher zu untersuchen, ob und wie signifikant die Abnahme der Lungenfunktion durch Interventionen verlangsamt werden kann. Veränderungen der Lungenfunktion sollten besser in den Kontext durchschnittlicher Krankheitsprogression eingeordnet werden können, um somit überbeziehungsweise unterdurchschnittliche Zu- oder Abnahmen besser beurteilbar zu machen. Dafür könnte es sinnvoll sein, eine multizentrische Langzeitstudie, ähnlich der in England angelegten Studie von Caley *et al.*, 2021, durchzuführen.

5.4.1 Korrelation zwischen Parametern der Körperzusammensetzung und den Lungenfunktionsparametern

Bei der Auswertung möglicher bestehender Korrelationen zwischen den Parametern der Körperzusammensetzung und denjenigen, welche die Lungenfunktion abbilden, zeigte sich zwar eine deutliche Tendenz, jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Während die gemessenen BMI-Werte eine geringe bis nichtige Korrelation zu den

Lungenfunktionsparametern aufwiesen, zeigte die FFM und der FFMI eine deutlich stärkere Korrelation.

Der erheblich stärkere Einfluss der FFM auf die Lungenfunktion, im Gegensatz zu dem des BMIs, ließ sich in den Ergebnissen zahlreicher weiterer Studien finden. So fanden Wissenschaftler, dass CF-Patient*innen mit einem normalen BMI und niedrigen FFM-Werten, niedrigere ppFEV₁-Werte aufwiesen als CF-Patient*innen mit normalem BMI und normalen FFM-Werten (Ionescu *et al.*, 2003). Weitere Studien stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem FFMI und der ppFEV₁ fest, während keine Korrelation zum BMI zu beobachten war (King *et al.*, 2010).

Eine weitere Studie teilte die FFM-Messung in Körperkompartimente ein und stellte einen fehlenden signifikanten Zusammenhang zwischen der FFM des Rumpfes und der pFEV₁ fest. Interessanterweise ließ sich hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen der FFM der Extremitäten und der ppFEV₁ herausarbeiten (Alicandro *et al.*, 2014). An den Extremitäten besteht eine hohe Korrelation der FFM mit der Skelettmuskelmasse, während am Rumpf eher die Korrelation der FFM mit der Masse viszeraler Organe zu beobachten ist (Alicandro *et al.*, 2014). Dies suggeriert, dass die FFM der Extremitäten die Skelettmuskelmasse – und damit auch deren Zu-/Abnahme – besser abbilden kann. Diese Erkenntnis lässt den Schluss zu, dass der Anteil der Skelettmuskelmasse mit der Lungenfunktion korreliert.

In einer weiteren Studie wurde deutlich, dass die nachweisliche Stärkung der Atemmuskulatur durch Krafttraining eine direkte Wirkung von Körperzusammensetzung, im Sinne von Zunahme der Skelettmuskelmasse, auf die Lungenfunktion von CF-Patienten darstellt (Shaw *et al.*, 2016). Die zitierte Studie schloss 14 CF-Patient*innen im Alter von 16 bis 33 Jahren ein und führte die Messung der FFM mittels BIA durch. Im Rahmen dieser Studie fand man eine signifikante Kraftsteigerung folgender, an der Atmung beteiligter Muskeln: M. latissimus dorsi links und rechts, M. pectoralis major klavikularer Anteil, M. pectoralis major sternocostaler Anteil. Außerdem wurde eine bemerkenswerte Verbesserung der ppFEV₁ beobachtet. Da die ppFEV₁ eine anstrengungs-/kraft-/muskelabhängige Variable darstellt ist es möglich, dass sich diese auch bei jeglicher signifikanten Stärkung der Atemmuskulatur verbessert. Da eine Zunahme der FFM wie bereits erwähnt vor allem eine Zunahme der Skelettmuskelmasse bedeutet, kann eine steigende FFM auch die zunehmende Masse der Atemmuskulatur repräsentieren.

Ein weiterer Faktor, der die Korrelation zwischen FFM und Lungenfunktion zu verdeutlichen scheint, ist die geschlechterspezifische Betrachtung der Parameter. So fanden zwei Studien

einen weniger signifikant feststellbaren Zusammenhang zwischen FFM und ppFEV₁ bei Frauen, im Gegensatz zu dem bei Männern (Alicandro *et al.*, 2014; Sheikh *et al.*, 2014).

Abschließend ist zu sagen, dass die spezifische Zunahme der Skelettmuskelmasse bestimmter Körperregionen besser durch eine DXA-Messung möglich ist und nicht durch die BIA-Messung, die im Rahmen dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie zur Anwendung kam. Außerdem wurde in der Auswertung der FFM-Daten dieser Arbeit keine geschlechterspezifische Bewertung vorgenommen. Somit besteht die Möglichkeit, dass bei deutlicherer Abbildung des Kompartiments der Skelettmuskelmasse und der Einbeziehung des Geschlechts eine deutlichere Korrelation der Körperzusammensetzung und Lungenfunktion auch in diesem Kollektiv feststellbar gewesen wäre.

5.5 Untersuchung des Zusammenhanges von Inflammation auf krankheitsmodulierende Faktoren

Wie bereits beschrieben sind die Körperzusammensetzung und die Lungenfunktion bei CF-Erkrankten zwei der den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussenden Faktoren. Lungenfunktion und Körperzusammensetzung wiederum werden durch die bestehende Inflammation beeinflusst. Ein Schwerpunkt der Datenauswertung bestand darin zu eruieren, ob die einjährige Intervention Einfluss auf das Inflammationsgeschehen nehmen kann und ob eine Zunahme der Körperzusammensetzung mit einer Abnahme der Lungenfunktion einhergeht. Die im Rahmen dieser Auswertung gewonnenen Erkenntnisse werden im Folgenden diskutiert.

Ein weiteres Ziel war die Analyse der Korrelation gemessener Inflammationsparameter im Serum und der Lungenfunktion. Die Ergebnisse können mit Resultaten ähnlicher Studien verglichen und diskutiert werden.

5.5.1 Individuelle Betrachtung der Korrelation von Änderung der Inflammation und Änderung der FFM

Die Zunahme von FFM im Kollektiv wird über den Studienzeitraum – wie bereits dargelegt – signifikant durch die durchgeführte Sport- und Ernährungsintervention beeinflusst. Studien beschreiben, neben dem positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die FFM, auch den generellen Einfluss von Sport auf Inflammation (Marie, Petersen and Pedersen, 2005; Dalbello Tir, Labor and Plavec, 2017; Haider *et al.*, 2017). Dagegen beschäftigen sich nur wenige Studien mit den direkten Zusammenhängen zwischen Änderung der FFM und einer positiven Veränderung der chronischen Inflammation speziell bei an CF-Erkrankten (King *et al.*, 2014; Nigro *et al.*, 2021).

Bei an COPD erkrankten Menschen konnten Forschende bereits eine Korrelation zwischen chronischer Inflammation und dem (Funktions-)Verlust von Skelettmuskulatur nachweisen. So fand man, dass bei einer Gruppe von älteren Patienten mit COPD die Stärke der Quadrizeps-Muskulatur invers mit der Höhe von IL-6 und TNF-alpha-Konzentrationen assoziiert war. Gleichzeitig korrelierte die Stärke der Quadrizeps-Muskulatur signifikant mit der ppFEV₁ (Yende *et al.*, 2006).

In weiteren vorangegangenen Studien wurden auch Zusammenhänge zwischen bestehender Inflammation und erhöhter Proteolyse und somit Verlust von Muskelmasse bei CF-Erkrankten

nachgewiesen. Eine dieser Studien definierte die Exkretion von Pseudouridin als Marker der Proteolyse. Hier konnten signifikante Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von löslichem IL-6-Rezeptor, löslichem TNF-alpha-Rezeptor und der Ausscheidung von Pseudouridin festgestellt werden (Ionescu *et al.*, 2002). In gleicher Studie wurden außerdem bei Patienten mit niedriger FFM eine wesentlich höhere Konzentration von IL-6 und dem löslichen TNF-alpha-Rezeptor-2 nachgewiesen.

Wichtig ist zu ergründen, ob eine Zunahme der Skelettmuskelmasse, welche den größten Teil der FFM ausmacht, wiederum die Abnahme der chronischen Inflamationsparameter im Blut beeinflusst.

Im dreimonatigen Zeitraum von Visit 1 bis Visit 2 war im betrachteten Kollektiv ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Konzentration von IL-8 im peripheren Blut und der Zunahme von FFM darstellbar. Zu diskutieren ist, ob diese Signifikanz der Korrelation vor allem durch zwei deutliche Ausnahmen entsteht: Bei P11 stieg IL-8 um 400pg/ml und die FFM nahm ab. P10 zeigte eine Abnahme der IL-8-Konzentration um 200pg/ml, welche mit dem stärksten Anstieg der FFM im Kollektiv von V1 bis V2 einherging. In diesem Fall lässt sich daher ein Zusammenhang zwischen Inflammation, genauer der Plasma-IL-8-Konzentration, und der Zunahme von FFM vermuten.

Deutlich sichtbar scheint dieser Zusammenhang auch bei Betrachtung von P11 zu werden, welcher im neunmonatigen Studienzeitraum von V2-V3 die stärkste Abnahme von IL-8 bei stärkster Zunahme der FFM zeigte. Interessant ist außerdem, dass P11 in der mit dem gleichen Kollektiv durchgeführten Sportstudie zusammen mit P8 die meiste Trainingszeit (> 300 min/Woche) erreichte. Außerdem machte P11 im gesamten Kollektiv am meisten Sport (> 4 Sitzungen/Woche) und nahm an 88 % der vorgegebenen Trainingswochen teil (Hillen *et al.*, 2021). Bei individueller Betrachtung dieses Patienten zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der sportlichen Aktivität, Zunahme der FFM und Plasmakonzentration von IL-8 ab.

Auch andere Studien belegen den deutlichen Einfluss von regelmäßiger sportlicher Aktivität auf das chronische Inflammationsgeschehen bei CF-Erkrankten (Nigro *et al.*, 2013, 2021; Polito *et al.*, 2019). Eine klare Herausstellung, welcher spezifische Inflammations-Biomarker am deutlichsten, aussagekräftigsten und reproduzierbar innerhalb des gesamten Kollektivs mit der FFM korreliert, gelingt aber nicht. Ob ein solcher spezifischer Inflammationsmarker oder eine Kombination solcher existiert, deren Veränderungen im Blut deutlich mit dem Verlauf von FFM bei CF-Patient*innen korreliert, muss Gegenstand weiterführender Studien sein.

Eine Studie machte bereits den Versuch, einen Zusammenhang zwischen spezifischer Inflammationsbiomarker und der Veränderung der FFM bei CF-Patient*innen über einen Studienzeitraum von vier Jahren zu erforschen (King *et al.*, 2014). In diesem Kollektiv wurde allerdings keine spezifische Intervention durchgeführt. Das Treiben von Sport wurde zwar abgefragt, allerdings nicht individuell betreut oder quantifiziert, und so fand man keinen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, FFM und Inflammation. Deutlich wurde hier jedoch, dass die Konzentration von IL-6 im Blutplasma bei 40 % der Studienteilnehmenden konstant eleviert war und deutlich negativ mit FFM-Verlust einherging, während in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen TNF-alpha-Konzentration im Plasma und einem FFM-Verlust nachweisbar war (King *et al.*, 2014).

Fluktuationen der Inflammationsparameter

King *et al.*, 2014, postulieren in ihrer Studie auch, dass die Schwankungen der Konzentrationen von Entzündungszytokinen, die bei CF nachweislich auftreten, über einen längeren Zeitraum schwer zu quantifizieren seien. Es sei in der Studie nicht möglich gewesen, während des gesamten Beobachtungszeitraums eine serielle Zytokinüberwachung in häufigen Abständen durchzuführen. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden hier die Inflammationsparameter dreimal gemessen. Dieser Ansatz habe die Schwankungen der systemischen Entzündung, die über einen längeren Zeitraum auftreten, nicht erfassen können (King *et al.*, 2014).

Eine andere Studie widerspricht dieser Erkenntnis, postuliert aber, dass ein einjähriger Beobachtungszeitraum definitiv zu kurz ist, um deutliche Schwankungen innerhalb der chronisch elevierten Inflammationsparameter aufzudecken (Frey *et al.*, 2022). Diese Studie untersuchte die Schwankungen der Mikrobiom-Diversität und der Inflammationsparameter in einer Gruppe über den Zeitraum eines Jahres, in einer anderen Gruppe über drei Jahre. Während die Inflammationsparameter-Schwankungen innerhalb des einjährigen Zeitraumes nicht mit der Zeit und klinischen Parametern (ppFEV₁) korrelierten, korrelierten sie über den dreijährigen Beobachtungszeitraum signifikant sowohl mit der Zeit als auch mit den erhobenen klinischen Parametern (Frey *et al.*, 2022).

Ähnlich dem Studiendesign in der durch King *et al.* 2014, durchgeführten Studie, war es auch im Design der vorliegenden Studie nicht vorgesehen, den Inflammationsstatus im peripheren Blutplasma häufiger als zu den drei Messzeitpunkten zu erheben. Der Messzeitraum beschränkte sich allerdings auf ein Jahr.

In der Darstellung der Inflammationsparameter-Verläufe in Form von Liniendiagrammen konnten bei den meisten Patient*innen keine deutlichen Schwankungen über den Studienzeitraum festgestellt werden. Vor dem Hintergrund der oben erwähnten Studien kann angenommen werden, dass eine deutlichere Verlaufsdarstellung der Inflammation häufigere Messungen und/oder einen längeren Studienzeitraum erfordert hätte. Somit hätten häufigere oder langfristige Kontrollen der Zytokine möglicherweise einen Zusammenhang dieser mit FFM und sportlicher Intervention deutlicher herausstellen können. Dies hätte aber für die Teilnehmenden auch wesentlich mehr invasive Diagnostik bedeutet. Bei bisher unklarer therapeutischer Konsequenz von spezifischen erhöhten Inflammationsparametern und deren konkretem Einfluss auf die FFM beziehungsweise die Skelettmuskelmasse, erscheint eine häufige, invasive Blutuntersuchung als nicht vertretbar.

Auch andere Studien unterstreichen die Bedeutung von weiterer Forschung, um die Entzündungskaskaden im Skelettmuskel sowie den Einfluss von Sport auf diese besser zu charakterisieren und zu verstehen (King *et al.*, 2014; Nigro *et al.*, 2021). Nur so können sichere und wirksame Behandlungen etabliert werden, die spezifisch auf die verantwortliche Inflammationskaskade abzielen (King *et al.*, 2014).

5.5.2 Korrelation zwischen Parametern der Inflammation und der Lungenfunktion

Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt dieser Arbeit war die Betrachtung des Zusammenhanges von Änderung der Körperzusammensetzung und Lungenfunktion. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen den definierten Inflammationsparametern und beiden Lungenfunktionsparametern untersucht.

Wie im vorangegangenen Text bereits ausgeführt, ist die Darstellung deutlicher medianer Schwankungen der Inflammationsparameter wahrscheinlich nur durch häufigere Messungen oder einen längeren Studienzeitraum möglich (King *et al.*, 2014; Frey *et al.*, 2022). Somit wurde, bei geringen Schwankungen der Inflammation, der Zusammenhang zwischen Inflammation und Lungenfunktion nicht zu jedem Visit dargestellt. Stattdessen erfolgte die Berechnung über den gesamten Studienzeitraum, da auch in diesem Kollektiv die Inflammationskonzentration bei den meisten Patient*innen zu allen drei Messzeitpunkten kaum verändert war.

Das wichtigste Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Inflammations- und Lungenfunktionsparametern, ist der in den meisten Fällen sichtbar signifikant negative

Zusammenhang zwischen Höhe der Zytokine, Anzahl der Neutrophilen im Plasma und den Lungenfunktionsparametern. Dabei besteht die stärkste signifikante Korrelation zwischen ppFEV₁, ppFVC und der Anzahl der Neutrophilen im Plasma ($p=0,003$ und $p=0,006$). Vor allem bei P10 ist auch graphisch der konstante Abfall der Neutrophilenzahl von V1 bis V3 sichtbar, während es bei diesem Patienten gleichzeitig zu einem deutlichen Anstieg der ppFEV₁ kam.

Auch andere Studien beschreiben signifikant negative Korrelationen zwischen ppFEV₁ und der Konzentration von TNF-alpha, IL-8, Anzahl der Neutrophilen und IL-6 (Frey *et al.*, 2021). Auffallend ist, dass die Mehrheit der Studien, welche die Verläufe von Inflammationsparametern bei CF-Erkrankten in den Zusammenhang mit der Lungenfunktion bringen, diese im Sputum erheben.

Diesen Ansatz verfolgte auch eine weitere Studie, welche den signifikanten Zusammenhang zwischen Neutrophilen und ppFEV₁ bestätigt (Sagel *et al.*, 2012). Hier wurden die Veränderungen der Inflammationsparameter im Sputum mit den Veränderungen der ppFEV₁ über drei Jahre korreliert und man fand die signifikanteste Korrelation zwischen der Abnahme von ppFEV₁ und der Zunahme der Neutrophilenzahl und Neutrophilenelelastase im Sputum (Sagel *et al.*, 2012). Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass im Rahmen der durch Sagel *et al.* 2012, durchgeführten Studie, der gleiche Zusammenhang bei aus dem Sputum erhobenen Inflammationsparametern festgestellt wurde, den diese Arbeit bei im Plasma erhobenen Parametern ermitteln konnte.

Allerdings kommen weitere Studien, die sich mit ähnlichen Fragestellungen beschäftigten, kommen hier zu anderen Ergebnissen.

So zeigt eine dieser Studien klar, dass vor allem inflammatorische Biomarker im Sputum und weniger die Inflammationsparameter im peripheren Blut, ein vielversprechendes Mittel zur direkten Messung von Entzündungen in der Lunge bei CF-Patient*innen sind (Lepissier *et al.*, 2022). Die oben genannte Studie wies aber auch ausdrücklich darauf hin, dass es noch mehr Forschung bedarf, um eine umfassende Bewertung hinsichtlich Zuverlässigkeit, Validität und klinischer Relevanz einzelner Biomarker zu evaluieren, um ihren Einsatz in der klinischen CF-Forschung zu optimieren (Lepissier *et al.*, 2022). Lepissier *et al.* 2022, konnten von 71 identifizierten Inflammationsparametern im Sputum von CF-Erkrankten einige erfassen, welche eine solche Validität und Ansprechbarkeit aufwiesen, so dass sie derzeit für den Einsatz in klinischen Studien in Betracht gezogen werden können. Darunter sind die Neutrophilenzahl, Neutrophilen-Elastase, IL-8, TNF-alpha und IL-1 β . Andere Biomarker, wie IL-6 und Calprotectin, erwiesen sich nach weiterer Forschung ebenfalls als vielversprechend für die Zukunft.

Somit definierte diese Studie die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Inflammationsparameter als geeignet für den Einsatz innerhalb klinischer Studien. Unklar bleibt allerdings, ob die hier zu den drei Zeitpunkten erhobenen Biomarker konstant und valide in häufigeren Messwiederholungen genauso deutlich mit den genannten Lungenfunktionsparametern korrelieren, so dass sie als Marker der Krankheitsaktivität oder sogar Prädiktor der Lungenfunktion eingesetzt werden könnten.

Daneben ist genauer zu untersuchen, ob eine Erhebung aus Plasma oder Sputum deutlichere Aussagen über die pulmonale Inflammation geben kann. Des Weiteren muss bei jeglicher Betrachtung von Inflammationsparametern in Zusammenhang mit der Lungenfunktion immer bedacht werden, dass die Zytokinkonzentration sowohl unabhängig einer bakteriellen Infektion erhöht sein kann, aber gleichzeitig auch durch bakterielle Lungenbesiedelung beeinflusst wird. Dies wird vor allem bei Betrachtung von P7 deutlich, welcher zu den Messzeitpunkten die höchsten Konzentrationen von TNF-alpha und den deutlichsten Anstieg dieses Parameters aufweist und gleichzeitig als einziger Teilnehmender zu allen drei Zeitpunkten der Probeentnahme zusätzlich mit *P. aeruginosa* $\frac{3}{4}$ MRGN besiedelt ist. Bei P7 sind außerdem die stärksten Abfälle der ppFVC und ppFEV₁ innerhalb des gesamten Kollektivs zu beobachten.

Diese multifaktorielle, gegenseitige Beeinflussung von Lungenbesiedelung, Lungenfunktion und Inflammationsparametern, ist nicht zu vergessen und war bereits Gegenstand einiger Studien. So konnte eine der bereits zuvor erwähnten Studien zeigen, dass ein durch *Pseudomonas aeruginosa* dominierter Cluster die höchsten Werte von IL-8, IL-1 β und TNF-alpha aufweist. Der Cluster, welcher durch diverse oropharyngeale Flora gekennzeichnet war, hatte die niedrigsten Werte dieser Entzündungsmarker (Frey *et al.*, 2021). Dieses Ergebnis bestätigt sich in vorliegender Arbeit vor allem durch die intraindividuelle Betrachtung eines Teilnehmenden (P7).

Die Konzentration definierter Inflammationsparameter ausführlicher mit der Diversität des Lungenmikrobioms unseres Studienkollektivs zu korrelieren, wäre ein weiterer interessanter Forschungsansatz.

5.6 Analyse der Ernährungsintervention

Der Ernährungszustand bei CF-Erkrankten lässt sich vor allem über Parameter wie den BMI und die FFM, beziehungsweise die genaue Körperzusammensetzung, messen. Der Erhalt eines guten Ernährungsstatus ist, wie bereits mehrfach erwähnt, ein maßgeblicher krankheitsmodulierender Faktor. Für seinen Erhalt ist, neben der körperlichen Aktivität, das Ernährungsverhalten ein bedeutender beeinflussender Faktor. Dieses Ernährungsverhalten wurde anhand von Ernährungsprotokollen in der vorliegenden Arbeit genau analysiert.

Die Analyse eben dieses Ernährungsverhaltens innerhalb des betrachteten Kollektivs ergab, dass zu beiden Auswertungszeitpunkten im Median die Aufnahme der nach Turck *et al.*, 2016, empfohlenen Menge an Kohlenhydraten und Fetten erfolgte. Die Proteinzufuhr stellte sich im Gesamtkollektiv niedriger dar als empfohlen. Außerdem zeigten sich intraindividuell zwischen den beiden Messzeitpunkten, also nach erfolgter Ernährungsberatung, keine deutlichen Veränderungen im Ernährungsverhalten (gemessen an der Zusammensetzung eingenommener Nahrung). Auch die Gesamtenergiezufuhr nahm im Median nur gering zu. Lediglich vier Teilnehmende konnten nach erfolgter Ernährungsberatung ihre Gesamtenergiezufuhr pro Tag steigern.

Die europäischen Leitlinien empfehlen, dass die Energiezufuhr für Menschen mit CF zwischen 120 und 150 % des Energiebedarfes einer gesunden Bevölkerung ähnlichen Alters, Geschlechts und ähnlicher Größe liegen sollte (Sinaasappel *et al.*, 2002). Der Energiebedarf wird durch Messung des Energieverbrauches ermittelt. Der individuelle Energieverbrauch kann zuverlässig gemessen oder berechnet werden. Einbezogen werden hierbei die REE, körperliche Aktivität und ernährungsbedingte Thermogenese (Sinaasappel *et al.*, 2002). Die REE schwankt bei CF-Patienten und -Patientinnen und ist abhängig von Lungenfunktion, dem Grad der chronischen Entzündung, und dem Vorhandensein akuter respiratorischer Exazerbationen (Steinkamp, Drommer and von der Hardt, 1993; Wilmott *et al.*, 1994).

Somit ist es schwierig, eine pauschale Aussage über den Energiebedarf bei CF-Erkrankten zu treffen. Dieser sollte individuell stetig neu bewertet werden. Die ESPGHAN empfiehlt daher, die Ernährung von Kindern und Jugendlichen mindestens alle drei Monate und die von Erwachsenen mindestens alle sechs Monate, zu überprüfen. Diese Überprüfung sollte auch Fragen zur Einhaltung der Ernährungsempfehlungen beinhalten (Turck *et al.*, 2016).

Andere Studien, welche ebenfalls das Ernährungsverhalten über einen gewissen Zeitraum untersuchten, machten ähnliche Beobachtungen wie die vorliegende Studie. Auch hier

veränderte sich das Ernährungsverhalten im Sinne der Nahrungsmittelzusammensetzung nach erfolgter Intervention nicht maßgeblich (King *et al.*, 2014; Van Biervliet *et al.*, 2021).

Hervorzuheben ist allerdings, dass das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kollektiv zu beiden Zeitpunkten der Datenerhebung im Median die empfohlene Menge an Kohlenhydraten und Fetten zu sich nehmen konnte. Somit folgten alle Teilnehmenden schon vor dem Zeitpunkt der ersten Ernährungsberatung einem Großteil der empfohlenen Nahrungsbestandteil-Einnahme.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Empfehlung der Protein-Zufuhr bei den Studienteilnehmenden nicht erreicht wird. Diese Beobachtung machten auch weitere Studien (Van Biervliet *et al.*, 2021). Die mangelhafte Proteinzufuhr ist deshalb besonders zu erwähnen, weil eine ausreichende Proteinzufuhr für den Erwerb von FFM unerlässlich ist (Van Biervliet *et al.*, 2021). Sie scheint aber nicht nur für den Erwerb, sondern auch für den Erhalt der FFM in einer Periode des Energiedefizits eine wichtige Rolle zu spielen (Pasiakos *et al.*, 2013). So nahm bei einer Gruppe von Studienteilnehmenden die Fettmasse während der Phase des Energiedefizits ab. Bei gleichzeitig konsumierter Proteinmenge oberhalb der empfohlenen Tagesdosis konnte die FFM jedoch erhalten werden (Pasiakos *et al.*, 2013). Vor dem Hintergrund, dass circa 72 % der erwachsenen CF-Patient*innen die empfohlene Proteinzufuhr nicht erreichen (White *et al.*, 2004), sollte auf diesen Aspekt in Ernährungsberatungen möglicherweise ein größeres Augenmerk gelegt werden.

Abschließend ist festzustellen, dass sich die Erhebung der Nährstoffzusammensetzung im vorliegenden Studiendesign dafür eignet, das Ernährungsverhalten der Teilnehmenden individuell und aussagekräftig zu beurteilen. Jedoch lässt sich der genaue Einfluss der Ernährung auf die Zunahme von FFM oder auf die Veränderungen im chronischen Inflammationsgeschehen im Rahmen dieser Arbeit nicht analysieren.

Weitere Studien sind notwendig, um Korrelationen zwischen den Veränderungen bestimmter Ernährungsbestandteile und Inflamationsparametern sowie der Körperzusammensetzung bei CF-Patient*innen, genauer zu untersuchen.

5.7 Limitierungen der Ergebnisinterpretation

5.7.1 Zusammensetzung des Kollektivs

Da das Kollektiv nur aus 18 Teilnehmenden bestand, war es zwar möglich, übersichtlichere individuelle Auswertungen durchzuführen. Die Auswertungen von medianen Veränderungen oder Korrelationen waren aber wesentlich deutlicher durch Ausreißer, beziehungsweise abweichende Verläufe, beeinflusst. Außerdem fiel das Ausfallen einzelner Patient*innen oder die Unmöglichkeit der Erhebung einzelner Daten bestimmter Patient*innen wesentlich deutlicher ins Gewicht, als es bei einer größeren Gruppe der Fall gewesen wäre.

Zudem war das betrachtete Kollektiv sehr heterogen, sowohl von der Spannweite des Alters als auch des Geschlechts und weiteren potenziell beeinflussenden Faktoren. Diese Faktoren wurden als mögliche Confounder in den statistischen Auswertungen nicht genauer betrachtet, was es schwieriger macht die aus diesem Kollektiv gewonnen Erkenntnisse auf andere Patientengruppen zu übertragen.

5.7.2 Compliance und Krankheitsprogression

Im Rahmen einer Langzeitstudie wie dieser, die zum einen erforderte, dass man sich an drei festen Zeitpunkten innerhalb des Studienjahres diversen Tests unterzieht, als auch im Rahmen der Ernährungs- und Sportintervention viel Eigenengagement verlangte, ist die Aufrechterhaltung der Studiencompliance immens wichtig.

Nicht alle Patient*innen nahmen bis zum letzten Messzeitpunkt zuverlässig an vereinbarten Terminen teil und so waren nicht zu jedem Zeitpunkt die von jedem einzelnen Teilnehmenden erforderlichen Parameter zu erheben. Dies erschwert vor allem die Auswertung der individuellen Verläufe und somit die intraindividuellen Vergleiche zwischen den einzelnen Visits bei manchen Teilnehmenden. Hinzukommt, dass es sich bei der CF um eine chronisch progrediente Erkrankung handelt, die im Studienverlauf die Teilnahmefähigkeit beeinflussen kann. Dies kann insbesondere die konstante Teilnahme an der sportlichen Intervention erschweren. Abschließend ist zu diesem Punkt zu sagen, dass bei Langzeitstudien zu fortschreitenden Krankheiten, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehen eine Verzerrung durch das Ausscheiden mancher Teilnehmenden fast unvermeidbar ist. Bei der Ergebnisbeurteilung ist also die Tatsache teilweise fehlender Daten, als Folge der oben aufgeführten Gründe, zu bedenken.

5.7.3 Erhebung/ Beurteilung der Nahrungszusammensetzung

Die Erhebung der Nahrungszusammensetzung erforderte eine zweimalige, dreitägige Dokumentation aller Haupt- und Zwischenmahlzeiten durch die Patientinnen und Patienten. Dies wurde zu beiden Messzeitpunkten erfolgreich durchgeführt, sodass nur eine Patientin den Dokumentationsbogen nicht im Rahmen der Ernährungsberatung abgab, und lediglich zwei Patienten die Dokumentationen zu Visit 3 versäumten. Somit konnte für den Großteil der Patient*innen das Ernährungsverhalten zu zwei Zeitpunkten ausgewertet werden.

Eine Schwachstelle der Ernährungsanalyse ist allerdings, dass die zweite Erfassung des Ernährungsverhaltens erst zu Visit 3, d.h. sechs Monate nach erfolgter Ernährungsberatung erneut stattfand. Zu diesem Zeitpunkt zeigten sich individuell und im Kollektiv kaum Unterschiede im Ernährungsverhalten. Fraglich ist, ob deutlichere Unterschiede potenziell innerhalb eines kürzeren Intervalls nach erfolgter Beratung messbar gewesen wären.

Des Weiteren wurde versäumt, eine für die Teilnehmenden geeignete, strukturierte Dokumentationsmöglichkeit zur Einnahme des Probiotikums (*Lactobacillus rhamnosus*) zu etablieren. So konnte zu den Messzeitpunkten nicht mehr eindeutig nachvollzogen werden, ob dieses eingenommen wurde und dieser Aspekt konnte nicht in die Analyse einfließen.

5.7.4 Messmethode der Körperzusammensetzung

Wie bereits angesprochen, kann die Messung der genauen Körperzusammensetzung, speziell der FFM – anders als der BMI – wichtige klinische Informationen zur Krankheitsprogression und dem Ernährungszustand liefern. In der Praxis gibt es allerdings noch keinen Konsens über die bevorzugte, beziehungsweise verlässlichste Messmethode. Es unterscheiden sich sowohl die verwendeten technischen Geräte als auch die Formeln, die zur Berechnung der Körperzusammensetzung dienen. So besteht weiterhin eine große Variabilität bei der Anwendung von Mess- und Berechnungsmethoden bei CF-Patienten, was den Vergleich zwischen Studien erschwert. Die einzigen Methoden mit einer ausreichenden Literaturlbasis sind bisher DXA und BIA (Calella *et al.*, 2019).

Eine Messung der FFM mittels DXA macht zwar im Gegensatz zur BIA die Messung einzelner Körperregionen möglich, erfordert allerdings teure Gerätschaften und viel Erfahrung. Dies erschwert die Anwendung in der klinischen Routinepraxis.

Die Studie, welche die dieser Arbeit zugrundeliegende Formel der FFM-Berechnung erarbeitete, postuliert, dass eine BIA, die auf einer CF-spezifischen Gleichung beruht, eine zuverlässige Methode für die Berechnung der Körperzusammensetzung ist. Signifikante

Messunterschiede zur Messung per DXA wurden hier nicht festgestellt (Charatsi *et al.*, 2016). Während die von Charatsi *et al.* 2016 entwickelte Formel weder nach Geschlecht noch Alter unterscheidet, gibt es andere Studien, die dies empfehlen. Manche gehen sogar so weit zu sagen, es sollte für jedes spezifische Kollektiv eine gesonderte BIA-Gleichung angewandt werden, die in eben diesen Kollektiven entwickelt und validiert wurde (Sergi *et al.*, 2017).

Aktuellere Studien zur Untersuchung valider, verwendbarer Messmethoden sind nicht zu finden. Viel eher wird in neueren Studien zur Körperzusammensetzung bei CF-Patient*innen die FFM überwiegend per DXA bestimmt.

Wie im vorausgehenden Text deutlich wurde, ist die in dieser Arbeit verwendete Messmethode beim betrachteten Kollektiv nachweislich verwendbar. Um die Bestimmung der Körperzusammensetzung aber in Zukunft als klinisch-prognostische Messung nutzen zu können, und in größeren Kollektiven vergleichbar zu machen, muss ein Konsens der Messmethode abgewartet werden.

5.7.5 Einschränkungen und Grenzen der ANOVA-Analyse

Die ANOVA-Analyse mit Messwiederholungen ermöglichte das entscheidende Ergebnis des signifikanten Anstiegs der FFM und des FFMI über den Studienzeitraum. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss aber darauf geachtet werden, dass hier der Faktor „Zeit“ einen signifikanten Einfluss auf die FFM und den FFMI hat. Somit kann festgestellt werden, dass beide Anteile der Intervention (Ernährungsberatung und Sport) mutmaßlich einen positiven Effekt auf die FFM hatten. Welcher Anteil der Intervention allerdings den entscheidenden, signifikanten Effekt ausmacht und welche möglichen beeinflussenden Faktoren zu bedenken sind, wird nicht untersucht.

Im Allgemeinen ist es bei diesem Studienaufbau schwierig, bei der parallelen Durchführung mehrerer Interventionen einzelne zielgerichtet mit einem bestimmtem Resultat zu korrelieren. Zudem sind „Sport und Ernährung“ als Einflussfaktoren auf metrische Variablen komplizierter messbar zu machen.

Zur besseren Messbarkeit dieser Einflüsse sollte in einer nächsten Studie mit ähnlicher Zielsetzung, wenn möglich, eine Kontrollgruppe mit einbezogen werden.

6 Zusammenfassung

Ziel: Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Einfluss eines individualisierten Sportprogrammes und einer gleichzeitig durchgeführten Ernährungsintervention auf krankheitsmodulierende Faktoren bei CF-Erkrankten zu überprüfen. Diese Faktoren waren definiert als: Körperzusammensetzung, Inflammation und Lungenfunktion. Außerdem wurde ein Schwerpunkt auf die intraindividuellen Veränderungen der Körperzusammensetzung, Lungenfunktion und bestimmter Inflammationsparameter über den Studienzeitraum gelegt.

Methoden: 18 CF-Patient*innen, davon 16 über die gesamte Studiendauer teilnehmend, absolvierten ein Jahr lang ein individualisiertes Sportprogramm und nahmen an zwei Ernährungsanalysen und -beratungen teil. Bei drei Messzeitpunkten wurden BIA für die Körperzusammensetzung, Spirometrie für die Lungenfunktionsanalyse und Blutentnahme zur Erhebung der Inflammationsparameter durchgeführt. SPSS (Version 27) wurde für die Datenanalyse genutzt. Liniendiagramme dienten der Darstellung individueller Parameterverläufe. Der Einfluss der Intervention auf Lungenfunktion und Körperzusammensetzung wurde per ANOVA analysiert, während Spearman-Korrelationen Zusammenhänge zwischen Inflammation, Körper-zusammensetzung und Lungenfunktion überprüften

Ergebnisse: FFM und FFMI stiegen über den Interventionszeitraum signifikant an ($F= 3,49$; $p= 0,05$ und $F=3,55$; $p= 0,048$). Der BMI, Fettmasse und die Lungenfunktion veränderten sich nicht signifikant. Es besteht zudem eine deutlich stärkere positive Korrelation zwischen den Lungenfunktionsparametern und FFM/FFMI als zwischen den Lungenfunktions-parametern und dem BMI. Die im Plasma erhobenen Inflammationsparameter korrelieren mit Ausnahme von TNF-alpha signifikant mit $ppFEV_1$. Eine Korrelation zwischen dem Verlauf der Inflammation und FFM ließ sich nur bei einem gemessenen Inflammationsparameter feststellen, bei IL-8. So korreliert der Abfall von IL-8 im Messzeitraum V1-V2 signifikant mit der Zunahme der FFM von V1-V2. Die gemessenen Inflammationsparameter unterlagen intraindividuell aber nur geringen Schwankungen.

Fazit: FFM und FFMI sind geeignete Marker, um den Erfolg einer individualisierten Sportintervention bei CF-Erkrankten sichtbar zu machen. Sie sollten als zu erhebender klinischer Parameter in Verlaufskontrolluntersuchungen in Betracht gezogen werden. Inwiefern die Bestimmung spezifischer Inflammationsparameter als prognostischer Marker des Krankheitsverlaufs einsetzbar ist muss weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- Adler, F. R. and Liou, T. G. (2016) 'The dynamics of disease progression in cystic fibrosis', *PLoS ONE*, 11(6), pp. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0156752.
- Alicandro, G. *et al.* (2014) 'Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis', *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(3), pp. 328–334. doi: 10.1016/j.jcf.2013.11.001.
- Alicandro, G. *et al.* (2015) 'Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients', *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(6), pp. 784–791. doi: 10.1016/j.jcf.2015.07.011.
- Alsuwaidan, S. *et al.* (1994) 'Effect of exercise on the nasal transmucosal potential difference in patients with cystic fibrosis and normal subjects.', *Thorax*, 49(12), pp. 1249–1250. doi: 10.1136/thx.49.12.1249.
- Baggiolini, M. and Clark-Lewis, I. (1992) 'Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine', *FEBS Letters*, 307(1), pp. 97–101. doi: 10.1016/0014-5793(92)80909-Z.
- Bell, S. C. *et al.* (2000) 'Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis', *European Journal of Clinical Investigation*, 30, pp. 553–559.
- Bergeron, C. and Cantin, A. M. (2019) 'Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease', *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(06), pp. 715–726. doi: 10.1055/s-0039-1694021.
- Van Biervliet, S. *et al.* (2021) 'The effect of an intensive residential rehabilitation program on body composition in patients with cystic fibrosis', *European Journal of Pediatrics*, 180(6), pp. 1981–1985. doi: 10.1007/s00431-021-03943-1.
- Bolton, C. E. *et al.* (2003) 'Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis', *Thorax*, 58(10), pp. 885–889. doi: 10.1136/thorax.58.10.885.
- Bonfield, T. L. *et al.* (1995) 'Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(6 Pt 1), pp. 2111–2118. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520783.
- Brownell, J. N., Bashaw, H. and Stallings, V. A. (2019) 'Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis', *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(06), pp. 775–791. doi: 10.1055/s-0039-1696726.
- Bruunsgaard, H. (2005) 'Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation', *Journal of Leukocyte Biology*, 78(4), pp. 819–835. doi: 10.1189/jlb.0505247.
- Buchdahl, R. M. *et al.* (1989) 'Energy and nutrient intakes in cystic fibrosis.', *Archives of Disease in Childhood*, 64(3), pp. 373–378. doi: 10.1136/adc.64.3.373.
- Burtin, C. and Hebestreit, H. (2015) 'Rehabilitation in Patients with Chronic Respiratory Disease Other than Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Exercise and Physical Activity Interventions in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis', *Respiration*, 89(3), pp. 181–189. doi: 10.1159/000375170.
- Burton, K. *et al.* (2020) 'Increased physical activity post-exacerbation is associated with decreased systemic inflammation in cystic fibrosis – An observational study', *Physiotherapy Theory and Practice*, 36(12), pp. 1457–1465. doi: 10.1080/09593985.2019.1566942.
- Calella, P. *et al.* (2019) 'Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review', *Nutrition in Clinical Practice*, 34(5), pp. 701–714. doi: 10.1002/ncp.10247.
- Caley, L. *et al.* (2021) 'Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry', *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(1), pp. 86–90. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.008.
- Cantin, A. M. *et al.* (2015) 'Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy', *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(4), pp. 419–430. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003.
- Charatsi, A. M. *et al.* (2016) 'Bioelectrical impedance in young patients with cystic fibrosis: Validation of a specific equation and clinical relevance', *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(6), pp. 825–833. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.004.

7. Literaturverzeichnis

- Chen, C.-W. *et al.* (2020) 'Long-term aerobic exercise training-induced anti-inflammatory response and mechanisms: Focusing on the toll-like receptor 4 signaling pathway', *Chinese Journal of Physiology*, 63(6), p. 250. doi: 10.4103/CJP.CJP_78_20.
- Cholewa, J. M. and Paolone, V. J. (2012) 'Influence of exercise on airway epithelia in cystic fibrosis: A review', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, pp. 1219–1226. doi: 10.1249/MSS.0b013e31824bd436.
- Coburn, B. *et al.* (2015) 'Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis', *Scientific Reports*, 5, pp. 1–12. doi: 10.1038/srep10241.
- Cogen, J. *et al.* (2015) 'Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients', *Pediatric Pulmonology*, 50(8), pp. 763–770. doi: 10.1002/ppul.23217.
- Conway, S. *et al.* (2014) 'European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre', *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(S1), pp. S3–S22. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- CREUTZBERG, E. C. *et al.* (2000) 'Characterization of Nonresponse to High Caloric Oral Nutritional Therapy in Depleted Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(3), pp. 745–752. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9808075.
- Cuthbertson, L. *et al.* (2020) 'Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis', *Microbiome*, 8(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s40168-020-00810-3.
- Dalbello Tir, A. M., Labor, M. and Plavec, D. (2017) 'The effects of physical activity on chronic subclinical systemic inflammation', *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*. Institute for Medical Research and Occupational Health, pp. 276–286. doi: 10.1515/aiht-2017-68-2965.
- Davies, J. C. (2002) 'Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence', *Paediatric Respiratory Reviews*, 3(2), pp. 128–134. doi: 10.1016/S1526-0550(02)00003-3.
- DiMango, E. *et al.* (1998) 'Activation of NF-kappaB by adherent Pseudomonas aeruginosa in normal and cystic fibrosis respiratory epithelial cells.', *Journal of Clinical Investigation*, 101(11), pp. 2598–2605. doi: 10.1172/JCI2865.
- Dimitri, P., Joshi, K. and Jones, N. (2020) 'Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people', *Archives of Disease in Childhood*, 105(11), pp. 1035–1040. doi: 10.1136/archdischild-2019-318017.
- Dimitrov, S., Hulteng, E. and Hong, S. (2017) 'Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via β 2-adrenergic activation', *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, pp. 60–68. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.017.
- Elborn, J. S. *et al.* (1993) 'Tumour necrosis factor- α , resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis', *Clinical Science*, 85(5), pp. 563–568. doi: 10.1042/cs0850563.
- Enright, S. *et al.* (2007) 'The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis', *Journal of Cystic Fibrosis*, 6(6), pp. 384–390. doi: 10.1016/j.jcf.2007.02.006.
- Frey, D. L. *et al.* (2021) 'Relationship between airway dysbiosis, inflammation and lung function in adults with cystic fibrosis', *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(5), pp. 754–760. doi: 10.1016/j.jcf.2020.12.022.
- Frey, D. L. *et al.* (2022) 'Changes in Microbiome Dominance Are Associated With Declining Lung Function and Fluctuating Inflammation in People With Cystic Fibrosis', *Frontiers in Microbiology*, 13(May). doi: 10.3389/fmicb.2022.885822.
- Gleeson, M. *et al.* (2011) 'The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease', *Nature Reviews Immunology*, 11(9), pp. 607–610. doi: 10.1038/nri3041.
- Granados, A. *et al.* (2019) 'Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis', *Journal of Cystic Fibrosis*, 18, pp. S3–S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016.
- Gruber, W. *et al.* (2014a) 'Interval exercise training in cystic fibrosis - Effects on exercise capacity in severely affected adults', *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(1), pp. 86–91. doi: 10.1016/j.jcf.2013.06.005.
- Gruber, W. *et al.* (2014b) 'Interval exercise training in cystic fibrosis — Effects on exercise capacity in severely affected adults', *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(1), pp. 86–91. doi: 10.1016/J.JCF.2013.06.005&KEY=10.1067/MPD.2000.103408&CF=FULLTEXT&SITE=YMP

D-SITE.

- Haider, S. *et al.* (2017) 'Change in inflammatory parameters in prefrail and frail persons obtaining physical training and nutritional support provided by lay volunteers: A randomized controlled trial', *PLOS ONE*. Edited by J. P. van Wouwe, 12(10), p. e0185879. doi: 10.1371/journal.pone.0185879.
- Hart, N. *et al.* (2004) 'Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), pp. 1201–1206. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1201.
- Hartl, D. *et al.* (2007) 'Cleavage of CXCR1 on neutrophils disables bacterial killing in cystic fibrosis lung disease', *Nature Medicine*, 13(12), pp. 1423–1430. doi: 10.1038/nm1690.
- HEBESTREIT, A. *et al.* (2001) 'Exercise Inhibits Epithelial Sodium Channels in Patients with Cystic Fibrosis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(3), pp. 443–446. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2007168.
- Hillen, B. *et al.* (2021) 'Feasibility and implementation of a personalized, web-based exercise intervention for people with cystic fibrosis for 1 year', *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 13(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s13102-021-00323-y.
- Horsley, A. and Siddiqui, S. (2015) 'Putting lung function and physiology into perspective: Cystic fibrosis in adults', *Respirology*, 20(1), pp. 33–45. doi: 10.1111/resp.12382.
- Ionescu, A. A. *et al.* (2000) 'Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(3), pp. 789–794. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9910118.
- Ionescu, A. A. *et al.* (2002) 'Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(4), pp. 495–500. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2104065.
- Ionescu, A. A. *et al.* (2003) 'Hidden Depletion of Fat-Free Mass and Bone Mineral Density in Adults with Cystic Fibrosis', *Chest*, 124(6), pp. 2220–2228. doi: 10.1378/chest.124.6.2220.
- JOHNSON, B. D. *et al.* (1996) 'Respiratory muscle fatigue during exercise: implications for performance', *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28(9), pp. 1129–1137. doi: 10.1097/00005768-199609000-00008.
- Justyna, W. (2017) '乳鼠心肌提取 {HHS} {Public} {Access}', *Physiology & behavior*, 176(5), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Kerem, E. *et al.* (1992) 'Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis', *New England Journal of Medicine*, 326(18), pp. 1187–1191. doi: 10.1056/NEJM199204303261804.
- Kim, S. O. *et al.* (2018) 'Reference percentiles of FEV1 for the Canadian cystic fibrosis population: comparisons across time and countries', *Thorax*, 73(5), pp. 446–450. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210899.
- King, S. J. *et al.* (2010) 'Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index', *Nutrition*, 26(7–8), pp. 753–759. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.026.
- King, S. J. *et al.* (2014) 'Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor-alpha', *Clinical Nutrition*, 33(1), pp. 150–155. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.012.
- Knoll, R. L. *et al.* (2023) 'Resilience and stability of the CF- intestinal and respiratory microbiome during nutritional and exercise intervention', *BMC microbiology*, 23(1), p. 44. doi: 10.1186/s12866-023-02788-y.
- KRAEMER, R. *et al.* (1978) 'RELATIVE UNDERWEIGHT IN CYSTIC FIBROSIS AND ITS PROGNOSTIC VALUE', *Acta Paediatrica*, 67(1), pp. 33–37. doi: 10.1111/j.1651-2227.1978.tb16273.x.
- Kyle, U. G. *et al.* (2003) 'Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index', *Nutrition*, 19(7–8), pp. 597–604. doi: 10.1016/S0899-9007(03)00061-3.
- Lepissier, A. *et al.* (2022) 'Inflammation biomarkers in sputum for clinical trials in cystic fibrosis: current understanding and gaps in knowledge', *Journal of Cystic Fibrosis*, 21(4), pp. 691–706. doi: 10.1016/j.jcf.2021.10.009.
- Luly, F. R. *et al.* (2019) 'MiR-146a is over-expressed and controls IL-6 production in cystic

7. Literaturverzeichnis

- fibrosis macrophages', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-019-52770-w.
- Mann, M. *et al.* (2017) 'An NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses', *Nature Communications*, 8(1), p. 851. doi: 10.1038/s41467-017-00972-z.
- Marie, A., Petersen, W. and Pedersen, B. K. (2005) 'The anti-inflammatory effect of exercise', *J Appl Physiol*, 98, pp. 1154–1162. doi: 10.1152/jappphysiol.
- Mihara, M. *et al.* (2012) 'IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions', *Clinical Science*, 122(4), pp. 143–159. doi: 10.1042/CS20110340.
- Moser, C. *et al.* (2005) 'Serum concentrations of GM-CSF and G-CSF correlate with the Th1/Th2 cytokine response in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection', *Apmis*, 113(6), pp. 400–409. doi: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_142.x.
- Moudiou, T. *et al.* (2007) 'Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity', *Journal of Cystic Fibrosis*, 6(2), pp. 131–136. doi: 10.1016/j.jcf.2006.06.001.
- Mukaka, M. M. (2012) 'Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research', *Malawi Medical Journal*, 24(3), pp. 69–71.
- Müller, M. J. *et al.* (2016) 'Application of standards and models in body composition analysis', *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(2), pp. 181–187. doi: 10.1017/S0029665115004206.
- Naehrig, S., Chao, C. M. and Naehrlich, L. (2017a) 'Cystic fibrosis - Diagnosis and treatment', *Deutsches Arzteblatt International*, 114(33–34), pp. 564–573. doi: 10.3238/arztebl.2017.0564.
- Naehrig, S., Chao, C. M. and Naehrlich, L. (2017b) 'Cystic fibrosis - Diagnosis and treatment', *Deutsches Arzteblatt International*, 114(33–34), pp. 564–573. doi: 10.3238/arztebl.2017.0564.
- Nedeljko, R. (2010) 'Cystic fibrosis - management Cystic fibrosis - management', 140, pp. 1–11. doi: 10.2298/SARH1204244R.
- Ng, H. P. *et al.* (2014) 'Neutrophil-mediated phagocytic host defense defect in myeloid Cftr-inactivated mice', *PLoS ONE*, 9(9). doi: 10.1371/journal.pone.0106813.
- Ng, H. P. *et al.* (2020) 'Myeloid CFTR loss-of-function causes persistent neutrophilic inflammation in cystic fibrosis', *Journal of Leukocyte Biology*, 108(6), pp. 1777–1785. doi: 10.1002/JLB.3A0520-193RR.
- Nichols, D. P. and Chmiel, J. F. (2015a) 'Inflammation and its genesis in cystic fibrosis', *Pediatric Pulmonology*, 50(S40), pp. S39–S56. doi: 10.1002/PPUL.23242.
- Nichols, D. P. and Chmiel, J. F. (2015b) 'Inflammation and its genesis in cystic fibrosis', *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc., pp. S39–S56. doi: 10.1002/ppul.23242.
- Nigro, E. *et al.* (2013) 'Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNF α and IL-1 β toxicity through AdipoR1', *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(6), pp. 1145–1153. doi: 10.1016/j.biocel.2013.03.003.
- Nigro, E. *et al.* (2021) 'Physical activity regulates tnfa and il-6 expression to counteract inflammation in cystic fibrosis patients', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), pp. 1–8. doi: 10.3390/ijerph18094691.
- Nixon, L. S. *et al.* (1996) 'Circulating immunoreactive Interleukin-6 (IL-6) in cystic fibrosis', *Thorax*, 51(SUPPL. 3).
- Nixon, P. A. *et al.* (1992) 'The Prognostic Value of Exercise Testing in Patients with Cystic Fibrosis', *New England Journal of Medicine*, 327(25), pp. 1785–1788. doi: 10.1056/NEJM199212173272504.
- Norman, D. *et al.* (1991) 'Plasma tumour necrosis factor alpha in cystic fibrosis.', *Thorax*, 46(2), pp. 91–95. doi: 10.1136/thx.46.2.91.
- Oliff, A. *et al.* (1987) 'Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice', *Cell*, 50(4), pp. 555–563. doi: 10.1016/0092-8674(87)90028-6.
- Olveira, G. *et al.* (2012) 'Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis', *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(12), pp. 1999–2006. doi: 10.1016/j.jand.2012.08.013.
- Orenstein, D. M. *et al.* (2004) 'Strength vs Aerobic Training in Children With Cystic Fibrosis', *Chest*, 126(4), pp. 1204–1214. doi: 10.1378/chest.126.4.1204.
- Painter, R. G. *et al.* (2006) 'CFTR Expression in Human Neutrophils and the Phagolysosomal Chlorination Defect in Cystic Fibrosis', *Biochemistry*, 45(34), pp. 10260–10269. doi: 10.1021/bi060490t.
- Pasiakos, S. M. *et al.* (2013) 'Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein

7. Literaturverzeichnis

- synthesis following weight loss: A randomized controlled trial', *FASEB Journal*, 27(9), pp. 3837–3847. doi: 10.1096/fj.13-230227.
- Paw, M. C. A. *et al.* (2016) *Physical activity and sedentary behaviour in youth*, *Routledge Handbook of Youth Sport*. doi: 10.4324/9780203795002.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A. and Schjerling, P. (2001) 'Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects', *The Journal of Physiology*, 536(2), pp. 329–337. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329c.xd.
- Polito, R. *et al.* (2019) 'Adiponectin Expression Is Modulated by Long-Term Physical Activity in Adult Patients Affected by Cystic Fibrosis', *Mediators of Inflammation*, 2019. doi: 10.1155/2019/2153934.
- Van Der Poll, T. and Lowry, S. F. (1997) 'Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 β production: roles of tumor necrosis factor- α and IL-10', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 273(6), pp. R1885–R1890. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.6.R1885.
- Prévotat, A. *et al.* (2019) 'Improvement in body composition following a supervised exercise training program of adult patients with cystic fibrosis', *Respiratory Medicine and Research*. doi: 10.1016/j.resmer.2019.04.001.
- Radtke, T. *et al.* (2017) 'Physical exercise training for cystic fibrosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON', (11). doi: 10.1002/14651858.CD002768.pub4.www.cochranelibrary.com.
- Reilly, C. C. *et al.* (2012) 'Effect of endurance exercise on respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 180(2–3), pp. 316–322. doi: 10.1016/j.resp.2011.12.011.
- Richards, M. L., Davies, P. S. W. and Bell, S. C. (2001) 'Energy cost of physical activity in cystic fibrosis', *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(8), pp. 690–697. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601201.
- Rodríguez, G. *et al.* (2005) 'Body fat measurement in adolescents: Comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry', *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(10), pp. 1158–1166. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602226.
- Roesch, E. A., Nichols, D. P. and Chmiel, J. F. (2018) 'Inflammation in cystic fibrosis: An update', *Pediatric Pulmonology*, 53(June), pp. S30–S50. doi: 10.1002/ppul.24129.
- Rose-John, S. (2012) 'IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6', *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), pp. 1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989.
- Rosen, B. H. *et al.* (2018) 'Infection is not required for mucoinflammatory lung disease in CFTR-Knockout ferrets', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(10), pp. 1308–1318. doi: 10.1164/rccm.201708-1616OC.
- Ross, R. and Bradshaw, A. J. (2009) 'The future of obesity reduction: Beyond weight loss', *Nature Reviews Endocrinology*, 5(6), pp. 319–326. doi: 10.1038/nrendo.2009.78.
- Sagel, S. D. *et al.* (2012) 'Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(9), pp. 857–865. doi: 10.1164/rccm.201203-0507OC.
- Santis, G., Hodson, M. E. and Strickland, B. (1991) 'High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease', *Clinical Radiology*, 44(1), pp. 20–22. doi: 10.1016/S0009-9260(05)80220-X.
- Schaper, F. and Rose-John, S. (2015) 'Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade', *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 26(5), pp. 475–487. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
- Schneider, L. P. *et al.* (2021) 'Physical activity and inactivity among different body composition phenotypes in individuals with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease', *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 25(3), pp. 296–302. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.07.005.
- Schneiderman, J. E. *et al.* (2014) 'Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis', *European Respiratory Journal*, 43(3), pp. 817–823. doi: 10.1183/09031936.00055513.
- Schols, A. M. W. J. *et al.* (1993) 'Prevalence and Characteristics of Nutritional Depletion in

7. Literaturverzeichnis

- Patients with Stable COPD Eligible for Pulmonary Rehabilitation', *American Review of Respiratory Disease*, 147(5), pp. 1151–1156. doi: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Schutz, Y., Kyle, U. U. G. and Pichard, C. (2002) 'Fat-free mass index and fat mass index percentiles in caucasians aged 18–98 y', *International Journal of Obesity*, 26(7), pp. 953–960. doi: 10.1038/sj.ijo.0802037.
- Schwerdt, M. *et al.* (2018) 'Staphylococcus aureus in the airways of cystic fibrosis patients - A retrospective long-term study', *International Journal of Medical Microbiology*, 308(6), pp. 631–639. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.02.003.
- Selvadurai, H. C. *et al.* (2002) 'Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis', *Pediatric Pulmonology*, 33(3), pp. 194–200. doi: 10.1002/ppul.10015.
- Sergi, G. *et al.* (2017) 'Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons', *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(4), pp. 591–597. doi: 10.1007/s40520-016-0622-6.
- Shah, V. S. *et al.* (2016) 'Airway acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis mice', *Science*, 351(6272), pp. 503–507. doi: 10.1126/science.aad5589.
- Shaw, I. *et al.* (2016) 'Individualized supervised resistance training during nebulization in adults with cystic fibrosis', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 32(5), pp. 1152–1157. doi: 10.12669/pjms.325.9960.
- Sheikh, S. *et al.* (2014) 'Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis', *Frontiers in Pediatrics*, 2(APR), pp. 1–7. doi: 10.3389/fped.2014.00033.
- Shepherd, R. W. *et al.* (1989) 'Total Body Potassium in Cystic Fibrosis', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 9(2), pp. 200–205. doi: 10.1097/00005176-198908000-00012.
- Sinaasappel, M. *et al.* (2002) 'Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European Consensus', *Journal of Cystic Fibrosis*, 1(2), pp. 51–75. doi: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
- Singh, V. K. and Schwarzenberg, S. J. (2017) 'Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis', *Journal of Cystic Fibrosis*, 16, pp. S70–S78. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011.
- Slinde, F. *et al.* (2005) 'Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients', *Respiratory Medicine*, 99(8), pp. 1004–1009. doi: 10.1016/j.rmed.2004.09.024.
- Steensberg, A. *et al.* (2003) 'IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(2), pp. E433–E437. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2003.
- Steinkamp, G., Drommer, A. and von der Hardt, H. (1993) 'Resting energy expenditure before and after treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), pp. 685–689. doi: 10.1093/ajcn/57.5.685.
- Steinkamp, G. and Wiedemann, B. (2002) 'Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: Cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project', *Thorax*, 57(7), pp. 596–601. doi: 10.1136/thorax.57.7.596.
- Takken, T. *et al.* (2017) 'Cardiopulmonary exercise testing in pediatrics', *Annals of the American Thoracic Society*, 14, pp. S123–S128. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-912FR.
- Tanaka, T. *et al.* (2016) 'Regulation of IL-6 in immunity and diseases', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 941, pp. 79–88. doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_4.
- Teopompi, E. *et al.* (2014) 'Fat-free mass depletion is associated with poor exercise capacity irrespective of dynamic hyperinflation in COPD patients', *Respiratory Care*, 59(5), pp. 718–725. doi: 10.4187/respcare.02709.
- Tiringer, K. *et al.* (2014) 'Differential expression of IL-33 and HMGB1 in the lungs of stable cystic fibrosis patients', *European Respiratory Journal*, 44(3), pp. 802–805. doi: 10.1183/09031936.00046614.
- Tirouvanziam, R. *et al.* (2000) 'Inflammation and infection in naive human cystic fibrosis airway grafts', *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 23(2), pp. 121–127. doi: 10.1165/ajrcmb.23.2.4214.
- Tomezsko, J. L. *et al.* (1994) 'Energy Expenditure and Genotype of Children with Cystic Fibrosis', *Pediatric Research*, 35(4), pp. 451–460. doi: 10.1203/00006450-199404000-00013.
- Tümmler, B. (2016) 'Therapie der Mukoviszidose mit CFTR-Modulatoren', *Pneumologie*, 70(05), pp. 301–313. doi: 10.1055/s-0042-100607.

7. Literaturverzeichnis

- Turchetta, A. *et al.* (2004) 'Usefulness of a program of hospital-supervised physical training in patients with cystic fibrosis', *Pediatric Pulmonology*, 38(2), pp. 115–118. doi: 10.1002/ppul.20073.
- Turck, D. *et al.* (2016) 'ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis', *Clinical Nutrition*, 35(3), pp. 557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
- VanItallie, T. B. *et al.* (1990) 'Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52(6), pp. 953–959. doi: 10.1093/ajcn/52.6.953.
- Vendrusculo, F. M. *et al.* (2019) 'Peak oxygen uptake and mortality in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis', *Respiratory Care*, 64(1), pp. 91–98. doi: 10.4187/respcare.06185.
- Wagner, N. *et al.* (2022) '6 Monate Zulassung von Kaftrio® in Deutschland – erste Erfahrungen aus dem „wahren Leben“ von Menschen mit CF', pp. 1–7. doi: 10.1007/s00112-021-01397-1.
- Ward, N. *et al.* (2013) 'Physical activity levels of patients with cystic fibrosis hospitalised with an acute respiratory exacerbation', *Respiratory Medicine*, 107(7), pp. 1014–1020. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.002.
- van de Weert-van Leeuwen, P. B. *et al.* (2012) 'Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis', *European Respiratory Journal*, 39(4), pp. 893–898. doi: 10.1183/09031936.00086211.
- White, H. *et al.* (2004) 'Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis-do they achieve guidelines?', *Journal of Cystic Fibrosis*, 3(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.jcf.2003.12.002.
- Wiedemann, B. *et al.* (2007) 'Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis', *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), pp. 759–768. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602582.
- Wilcox, R. (2016) 'Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing - 4th Edition', p. 810.
- Wilkes, D. L. *et al.* (2009) 'Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis', *Paediatric Respiratory Reviews*, 10(3), pp. 105–109. doi: 10.1016/j.prrv.2009.04.001.
- Williams, C. A. *et al.* (2014) 'Cystic fibrosis and physiological responses to exercise', *Expert Review of Respiratory Medicine*. Expert Reviews Ltd., pp. 751–762. doi: 10.1586/17476348.2014.966693.
- Wilmott, R. W. *et al.* (1994) 'Plasma interleukin-1 α and β , tumor necrosis factor- α , and lipopolysaccharide concentrations during pulmonary exacerbations of cystic fibrosis', *Pediatric Pulmonology*, 18(1), pp. 21–27. doi: 10.1002/ppul.1950180107.
- Wilschanski, M. and Durie, P. R. (1998) 'Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis', *Journal of the Royal Society of Medicine*, 91(34_suppl), pp. 40–49. doi: 10.1177/014107689809134S07.
- Yang, H. *et al.* (2002) 'HMGB1 as a cytokine and therapeutic target', *Journal of Endotoxin Research*, 8(6), pp. 469–472. doi: 10.1179/096805102125001091.
- Yende, S. *et al.* (2006) 'Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects', *Thorax*, 61(1), pp. 10–16. doi: 10.1136/thx.2004.034181.
- Zolin, A. *et al.* (2010) 'ECFSPR Annual Data Report 2010'.

8 Anhang

8.1 Verwendete Formeln

8.1.1 FFM in kg nach Charatsi et. Al

$$\underline{FFM_{BIA}(kg) = (0,54 * RI) + (0,25 * W) + (0,07 * H) + (0,04 * X) - 11,91}$$

H = height = Körpergröße in cm; W = weight = Gewicht; R = resistance = Widerstand;

X = reactance = Reaktanz; RI = R-Index= H^2/R

8.1.2 Fettmasse in kg nach Charatsi et. Al

$$\underline{FM_{BIA}(kg) = W - FFM_{BIA}}$$

8.1.3 FFMI

$$\underline{FFMI = FFM_{BIA}(kg)/Körpergröße^2(m^2)}$$

9 Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Gehring für die Vergabe und Unterstützung der Bearbeitung dieses interessanten Themas.

Ein weiterer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Krystyna Poplawska dafür, die Themen und Schwerpunkte dieser Arbeit in die richtige Richtung zu lenken, für die große Hilfe bei der Datenerhebung und für die in das Korrekturlesen investierte Zeit und Mühe.

Ganz besonders möchte ich meiner weiteren Betreuerin Dr. med Rebecca Knoll danken, ohne die das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die anregenden Diskussionen, die Geduld, das offene Feedback und die ermutigende Begleitung vom Beginn bis zum Ende dieser Doktorarbeit.

Frau Dr. med. Viola Bähner möchte ich danken für die Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten zur Körperzusammensetzung.

Vielen Dank an Sabine Gruca für das Erstellen und die Analyse aller Ernährungsprotokolle, sowie die Hilfe und Zusammenarbeit bei der Auswertung dieser.

Ein großer Dank auch an das Institut für Sportmedizin und Dr. Barlo Hillen, ohne welche diese Studie und die Erhebung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten nicht möglich gewesen wäre.

Den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) danke ich für die kompetente statistische Beratung.

Bei allen Studienteilnehmenden und ihren Eltern, sowie dem involvierten Pflegepersonal möchte ich mich herzlich bedanken, ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gebührt schließlich meiner Familie und Freunden für allen Zuspruch, alle Zuversicht, das Mut machen, die bedingungslose Unterstützung und das Vertrauen in mich.

10 Lebenslauf

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

NAME Alissa Sophie Kemper
STAATSANGEHÖRIGKEIT Deutsch
GEBURTSDATUM 08.09.1996



AKADEMISCHE AUSBILDUNG

ab APRIL 2020 Promotion an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz:
„Einfluss einer einjährigen Sport- und Ernährungsintervention auf die Ernährungs- und Körperzusammensetzung bei Patienten mit zystischer Fibrose“

APRIL 2022 – JUNI 2023 Studium der Humanmedizin und Praktisches Jahr an Lehrkrankenhäusern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

- Krankenhaus Nordwest: Chirurgie
- Bürgerhospital: Innere Medizin
- Universitätsklinikum: Pädiatrie

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: **sehr gut**

OKTOBER 2016 – MÄRZ 2022 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: **sehr gut**
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: **gut**

2006 – 2015 Gesamtschule Siegen-Eiserfeld
Allgemeine Hochschulreife, Note **1,0**

2012 – 2013 Schulaustausch an der Gulf Island Secondary School auf Salt Spring Island, Kanada

PRAXISERFAHRUNGEN

AUGUST 2023 - AKTUELL Assistenzärztin der Kinder- und Jugendheilkunde im Clementine Kinderhospital in Frankfurt a.M.

10. Lebenslauf

JUNI 2021 – MÄRZ 2022	Studentische Hilfskraft Kinderarztpraxis „Gascón und Baldus“, Frankfurt am Main
FEBRUAR – MÄRZ 2021	Famulatur Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Frankfurt Höchst
DEZEMBER 2020 – MAI 2021	Studentische Hilfskraft („Learn & Earn-Programm“) Gynäkologie, St. Josefs-Hospital Wiesbaden
AUGUST – SEPTEMBER 2020	Famulatur Innere Medizin, Diakonie Klinikum in Bad Kreuznach
FEBRUAR – MÄRZ 2020	Famulatur Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, MVZ Bethesda Klinikum Freudenberg
MÄRZ – APRIL 2019	Famulatur allgemeinmedizinische Praxis, „Ermert und Ovenhausen“ in Niederschelden
NOVEMBER 2017 – MAI 2018	Studentische Hilfskraft Studienzentrum Anästhesie, Universitätsklinikums Mainz

SONSTIGES

PLAKATVORSTELLUNG	Einfluss einer einjährigen Sport- und Ernährungsintervention auf die Ernährungs- und Körperzusammensetzung bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF); Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT) vom 18.-21.11.2020
VERÖFFENTLICHUNGEN	Microbiome composition during a personalised internet-supported exercise and nutrition program, Version of Record 11 June 2021, Journal of Cystic fibrosis (doi: https://doi.org/10.1016/S1569-1993(21)00989-9) Resilience and stability of the CF- intestinal and respiratory microbiome during nutritional and exercise intervention, BMC Microbiology; 21.02.23 (doi: https://doi.org/10.1186/s12866-023-02788-y)
FREIWILLIGES JAHR	SOZIALES September 2015 – März 2016, Freiwilligendienst an der „Rock of Ages“ Schule in Koforidua, Ghana
SPRACHEN	Deutsch (Muttersprache) Englisch (Verhandlungssicher)
INTERESSEN	Skisport, Lesen, Laufsport

Frankfurt am Main, 9. Oktober 2025