Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

in Zusammenarbeit
mit der Schön-Klinik Berchtesgadener Land, Abteilung Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Koczulla

Effekt eines dreiwöchigen pneumologischen Rehabilitations-programms auf den Frailty-Status bei Patient:innen vor Lungentransplantation

eine Beobachtungsstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von
Jian Paula Wiederhold aus Frankfurt am Main

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 11.10.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
Referent: Herr Prof. Dr. Klaus Kenn
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Kirschbaum

Für meinen Vater.

Er hätte diese Arbeit sicher gerne gelesen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6
1. Einleitung 8
1.1 Frailty 8
1.2 Frailty und Lungentransplantation 10
1.3 COPD und Interstitielle Lungenerkrankung 12
1.4 Pneumologische Rehabilitation 15
1.5 Forschungsfragen 18
2. Material und Methoden 19
2.1 Studiendesign 19
2.2 Komponenten der Pneumologischen Rehabilitation 21
2.3 Tests und erhobene Daten 22
2.3.1 Frailty-Erfassung 22
2.3.2 Mobilität und Muskelkraft 26
2.3.3 Weitere Messungen im Rahmen der PR 27
2.3.4 Fragebögen zu Lebensqualität, sozialem und emotionalem Status 29
2.3.5 Kognitive Leistungsfähigkeit 30
2.3.6 Compliance 31
2.4 Ethikvotum und Studiendatenbank 31
2.5 Datenerfassung und Statistische Auswertung 31
3. Ergebnisse 32
3.1 Studienverlauf 32
3.2 Beschreibung der Stichprobe – Baseline Charakteristika 32
3.3 Primäre Fragestellung: Veränderung des SPPB-Scores durch PR 33
3.4 Sekundäre Fragestellungen: 35
3.4.1 Veränderung des FFP-Scores durch PR 35
3.4.2 Prävalenz von Frailty bei LTx-Kandidat:innen in PR 38
3.4.3 Frailty und Mobilität und Muskelkraft 39
3.4.4 Frailty und weitere Messungen im Rahmen der PR 42
3.4.5 Frailty und sozialer/emotionaler Status und Lebensqualität 44
3.4.6 Frailty und kognitive Leistung 47
3.4.7 Frailty und PR-Compliance 50
4. Diskussion 53
4.1. Diskussion der Methoden 53
4.1.1 Studiendesign und -ablauf 53
4.1.2 Studienkollektiv 53

4.1.3 Frailty-Messung 54
4.1.4 Weitere Erhebungen 56
4.2. Diskussion der Ergebnisse 57
4.2.1 Veränderung des Frailty-Status durch stationäre PR 57
4.2.2 Prävalenz von Frailty unter LTx-Kandidat:innen in PR 59
4.2.3 Frailty, Mobilität und Muskelkraft 61
4.2.4. Frailty und weitere Messungen im Rahmen der PR 63
4.2.5 Frailty und Lebensqualität, sozialer und emotionaler Status 65
4.2.6 Frailty und kognitive Leistung 67
4.2.7 Frailty und PR-Compliance 69
4.3. Stärken 71
4.4. Limitationen 71
4.4 Ausblick 73
5.1 Zusammenfassung 74
5.2 Summary 76
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 78
Literaturverzeichnis 80
Anhang .....

Abkürzungsverzeichnis

6MWD: 6-Minute Walking Distance (Sechs-Minuten-Gehstrecke)

6MWT: 6-Minute Walking Test (Sechs-Minuten-Gehtest)

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised

BCM: Body Cell Mass (Muskel- und Organmasse)

BIA: Bioelektrische Impedanz Analyse

BMI: Body Mass Index

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

CPFE: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (kombinierte Lungenfibrose mit Emphysem)

CRP: C-reaktives Protein

CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire

ECM: Extracellular mass (Extrazelluläre Masse)

FEV_1: Forced Expiratory Volume in 1 Second (forcierte exp. Einsekundenkapazität)

FFP: Fried Frailty Phenotype (Fried Frailty Phänotyp)

FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)

HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Score - Anxiety

HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Score – Depression

Hb: Hämoglobin

HRQL: Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)

IPF: Idiopathische pulmonale Fibrose

LTOT: Long-term Oxygen Therapy (Langzeit-Sauerstofftherapie)

LTx: Lungentransplantation

MCI: Mild cognitive impairment (Milde kognitive Einschränkung)

MCID: Minimal clinically important difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)

MMSE: Minimental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MTT: Medizinische Trainingstherapie

NIV: Non-invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung)

OSLO-3: Oslo-3-Items-Social-Support Scale (Soziale Unterstützungs-Skala)

PR: Pneumologische Rehabilitation

RV: Residual Volume (Residualvolumen)

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

SPPB: Short Physical Performance Battery

TUG: Timed Up and Go Test

VC: Vital Capacity (Vitalkapazität)

VC_{in}: Inspiratory Vital Capacity (inspiratorische Vitalkapazität)

WHO: World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

Diese Arbeit untersucht die Auswirkung einer stationären pneumologischen Rehabilitation (PR) auf den Frailty-Status von Lungentransplantationskandidat:innen (LTx-Kandidat:innen). Zu diesem Zweck wurde im Zeitraum von Februar bis November 2019 eine prospektive Beobachtungsstudie an der Schön Klinik Berchtesgadener Land durchgeführt (Lehrklinik der Philipps-Universität Marburg, Standort Schönau). Darüber hinaus soll die Arbeit zu einem besseren Verständnis des Syndroms *Frailty* insgesamt beitragen, indem nicht nur körperliche, sondern auch kognitive, psychische und soziale Faktoren mituntersucht werden. Ziel ist es, Frailty bei LTx-Kandidat:innen besser zu verstehen und damit zur Optimierung der Behandlung von (gebrechlichen) Patient:innen vor einer Lungentransplantation beizutragen.

1.1 Frailty

Seit über zwei Jahrzehnten werden die Ursachen und Folgen des ursprünglich aus der Geriatrie stammenden Begriffs *Frailty* (auf Deutsch: *Gebrechlichkeit*) in zahlreichen Studien weltweit untersucht. Nach der am weitesten verbreiteten und mehrfach validierten Definition handelt es sich dabei um ein klinisches Syndrom des altersassoziierten Abbaus körperlicher und kognitiver Funktionen, welcher zu einer verminderten Reserve und dadurch zu einer geringeren Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren führt (Fried et al. 2001). Zahlreiche Studien kamen seither zu dem Ergebnis, dass Frailty einen Risikofaktor für unerwünschte Ereignisse und negative medizinische Resultate darstellt. Gebrechliche Patient:innen zeigen beispielsweise ein höheres Risiko für Stürze, Hospitalisierung, mehr Komplikationen und schlechtere Ergebnisse nach medizinischen Eingriffen, sowie prolongierte Erholungsphasen. Ebenso ist die Mortalitätsrate im Vergleich zu gleichaltrigen, nicht gebrechlichen Menschen erhöht. (Joseph et al. 2017; Lee et al. 2010; Makary et al. 2010; Martín-Sánchez et al. 2017; McIsaac et al. 2020; Rockwood et al. 2011; Speechley und Tinetti 1991) Frailty zeigte sich zudem als Risikofaktor für die Entwicklung einer respiratorischen Beeinträchtigung und umgekehrt ist eine respiratorische Beeinträchtigung häufiger mit Frailty assoziiert (Vaz Fragoso et al. 2012). Auch bei Organtransplantationen u.a. der Lunge, Leber, Niere und des Herzens wurde präoperative Frailty als Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Mortalität identifiziert (Englesbe et al. 2010; McAdams-DeMarco et al. 2015; Singer et al. 2018a; Wilson et al. 2016).

Eine standardisierte Definition oder Messmethode von Frailty konnte bisher noch nicht etabliert werden, vielmehr existieren in der Literatur sehr unterschiedliche Herangehensweisen an das Thema (Bergman et al. 2007). Das liegt unter anderem auch daran, dass die spezifischen Ursachen oder Faktoren, welche zur Entwicklung von Frailty beitragen, noch nicht vollständig verstanden sind. Einige Autor:innen gehen von einem zugrundeliegenden Prozess auf zytologischer, hormoneller oder chronisch-entzündlicher Ebene aus (Walston et al. 2006). Wieder andere Publikationen verstehen Frailty als eine Anhäufung von gesundheitlichen, körperlichen und psychischen Defiziten im Verlauf des Lebens (Bergman et al. 2007; Mitnitski et al. 2001). Oft wird auch ein Zusammenhang zum Altern, zu Multimorbidität und zu körperlicher Beeinträchtigung (*Disability*) hergestellt (Rockwood et al. 1994). Von einer Vermischung des Frailty-Begriffs mit diesen drei eng verbundenen Entitäten sollte allerdings Abstand genommen werden. Denn obwohl die Prävalenz von Frailty mit höherem Alter, Multimorbidität oder *Disability* ansteigt, und umgekehrt Frailty auch ein Risiko für den Verlust von Unabhängigkeit in alltäglichen Aktivitäten darstellt, konnte Frailty als eigenes, unabhängiges Syndrom nachgewiesen werden (Fried et al. 2004). Auch andere Autoren betonen, trotz fließender Übergänge dürfe nicht der Umkehrschluss gezogen werden, dass Frailty ausschließlich durch jene Dispositionen bedingt werde (Clegg et al. 2013; Fried et al. 2004; Kojima 2017). Dies ist besonders im Hinblick darauf relevant, dass sich Frailty im Gegensatz zu beispielsweise Alter oder Multimorbidität aufhalten oder sogar verringern lässt (s. Kapitel 1.2 Frailty und Lungentransplantation). Daher ist das in den letzten Jahren gestiegene wissenschaftliche Interesse am Thema Frailty nachvollziehbar, zumal die Integration dieses Forschungsgegenstandes in den klinischen Alltag vielversprechende medizinische und auch gesundheitsökonomische Effekte haben könnte.

Als Messmethode für Frailty wird in der Literatur besonders häufig der *Fried Frailty Phenotype* (FFP) zitiert und verwendet. Die hier zugrundeliegende Arbeit stammt aus dem Jahre 2001 und beschreibt Frailty als Syndrom, bei dem mindestens drei der folgenden fünf Kriterien präsent sind: ungewollter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Muskelschwäche, niedrige Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität (Fried et al. 2001). Daneben existiert jedoch noch eine Bandbreite an anderen Herangehensweisen und Definitionen sowie zahlreiche weitere validierte Mess- und Screeningmethoden zur Quantifizierung von Frailty. Dies erschwert zunächst die Erforschung des Themas, andererseits spiegelt diese Vielfalt eben auch die Komplexität der Materie wider. Je nach Autor:in und Fachbereich werden unterschiedliche Facetten von Frailty hervorgehoben und unter-

sucht, darunter körperliche, soziale, psychische, kognitive und krankheitsspezifische Aspekte (Martín-Sánchez et al. 2017; Rockwood et al. 2000). Walston et al. veröffentlichten 2018 eine kurze Übersichtsarbeit über den aktuellen Stand der Forschung. Darin bekräftigen sie die Wichtigkeit des Themas trotz unterschiedlicher Ansätze und stellen wichtige Screeninginstrumente vor (Walston et al. 2018). Einige Instrumente konzentrieren sich hauptsächlich auf die körperliche Verfassung, darunter der *Fried Frailty Phenotyp* (FFP) und die *Short Physical Performance Battery* (SPPB), welche auch in unserer Studie Anwendung fanden (Fried et al. 2001; Guralnik et al. 1994). Andere Autor:innen verstehen Frailty als eine Anhäufung von Defiziten und negativen Ereignissen, wie z.B. chronischer Krankheit, funktioneller Einschränkung, psychosozialer Faktoren oder abnormer Laborwerte, die dann in einem *Frailty Index* oder einer *Clinical Frailty Scale* aufaddiert werden (Mitnitski et al. 2001; Rockwood et al. 2005).

Der FFP und die SPPB sind bereits im Zusammenhang mit chronischen Lungenerkrankungen und LTx-Kandidat:innen verwendet worden. Sie haben sich dabei als valide Vorhersageinstrumente in Bezug auf das Risiko für das Ausscheiden von der Warteliste, das Auftreten von Komplikationen und Mortalität erwiesen (Maddocks et al. 2016; Milne et al. 2017; Singer et al. 2015; Singer et al. 2018b). Deshalb wurden diese beiden Scores auch in der vorliegenden Arbeit als Messinstrumente für Frailty eingesetzt.

1.2 Frailty und Lungentransplantation

Eine Lungentransplantation (LTx) ist ein operativer Eingriff, der als letzte Therapiemöglichkeit im Stadium einer fortschreitenden und ansonsten finalen Lungenerkrankung herangezogen werden sollte, „wenn die Organtransplantation mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Lebensverlängerung oder eine Verbesserung der Lebensqualität erwarten lässt als [eine] sonstige Behandlung“ (Bundesärztekammer 2017). Dabei gelten strenge Indikationskriterien, nicht nur, weil das Angebot an Organen begrenzt ist, sondern auch, weil der Eingriff und die lebenslange Nachbehandlung für die betroffenen Patient:innen mit Risiken und weitreichenden Folgen verbunden sind. Dazu zählen Komplikationen während der mehrstündigen Operation, Organabstoßungsreaktionen bis hin zum Organversagen und unerwünschte Wirkungen der erforderlichen Immunsuppressionstherapie. Überdies wird von den Patient:innen eine dauerhaft hohe Therapieadhärenz verlangt. Sie müssen den Überblick über die Vielzahl an täglichen Medikamenten behalten, die Hygienemaßnahmen einhalten, einen gesunden Lebensstil aufrechterhalten und regelmäßig zu den Nachkontrollen erscheinen. Zusammenfassend kann eine LTx die Lebensqualität und das Überleben schwer Lungenerkrankter deutlich verbessern, sofern der/die

Patient:in dafür geeignet ist und die Risiken sorgfältig abgewogen wurden (Kugler et al. 2010; Singer et al. 2013).

Von den rund 700 Personen, die während des Jahres 2019 in Deutschland auf der aktiven Warteliste für eine LTx standen (aktiv gelistet Ende des Jahres 2018 + Neu-Registrierungen 2019), erhielten nur etwa die Hälfte (361 Personen) im Laufe des Jahres ein neues Organ (Eurotransplant Statistics Report Library 2022a, 2022b, 2022d). Eine erfolgte Transplantation ist der offensichtlichste Grund für das Ausscheiden von der Warteliste. Allerdings gibt es noch weitere Gründe, warum Kandidat:innen den aktiven Listungsstatus verlieren können. Im Laufe des Jahres 2019 zählten dazu u. a. 46 Todesfälle (10 %) und 12 Personen (2,6%), die im Verlauf als *unfit* für eine LTx eingestuft wurden (Eurotransplant Statistics Report Library 2022c). Dabei hat sich die Wartelistensterblichkeit im letzten Jahrzehnt kontinuierlich verringert – 2010 starben beispielsweise noch 144 LTx-Kandidat:innen. Dies kann zum Teil auf die Einführung des Lung Allocation Scores (LAS) im Jahr 2011 zurückgeführt werden, einem Instrument zur Gewichtung von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht von Lungentransplantationen (Gottlieb et al. 2017). Dennoch gibt es offensichtlich weiteren Verbesserungsbedarf, nicht nur bei der Wartelisten-Mortalität, sondern auch bei der Erhaltung der *Fitness* während der Wartezeit. Zum Ende des Jahres 2019 waren noch 268 LTx-Kandidat:innen aktiv gelistet, die kein Spenderorgan erhalten konnten (Eurotransplant Statistics Report Library 2022d). Insbesondere aufgrund der lebensentscheidenden Bedeutung des LTx-Erfolgs für den Einzelnen, aber auch wegen der limitierten Verfügbarkeit von Organen und hoher Kosten für das Gesundheitssystem, liegt es sowohl im individuellen als auch im gesellschaftlichen Interesse, Lungentransplantationen so sicher und erfolgreich wie möglich zu gestalten.

Die Erfassung und falls notwendig die Verbesserung des Frailty-Status bei LTx-Kandidat:innen bietet hier einen neuen Ansatzpunkt, da Frailty einen Risikofaktor sowohl für das unerwünschte Ausscheiden von der Warteliste oder gar Versterben vor einer Organtransplantation, als auch für eine höhere Mortalität nach dem Eingriff darstellt (Singer et al. 2018a; Singer et al. 2015; Lai et al. 2014). Auch bei Lungentransplantationen im Speziellen ist präoperative Frailty sowohl mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis als auch einer höheren Ein-Jahres-Mortalitätsrate nach LTx assoziiert. Die Mortalitätsrate steigt mit einem höheren Frailty-Grad an (Singer et al. 2018a; Wilson et al. 2016). Bei LTx-Kandidat:innen wurde die Prävalenz für Frailty je nach Studienaufbau und verwendetem Screeninginstrument zwischen 10 und 45 Prozent gemessen (Wilson et al. 2016; Singer et al. 2015; Layton et al. 2017; Rozenberg

et al. 2016). Bei diesem bedeutenden Anteil könnte die Behandlung präoperativer Frailty daher eine wichtige Strategie zur Verbesserung des LTx-Gesamterfolgs darstellen.

Einige Ansätze zur Verbesserung von Frailty haben sich bereits als erfolgreich herausgestellt. In mehreren randomisierten Fall-Kontrollstudien wurde eine Frailty-Reduktion durch körperliches Training und Ernährungsoptimierung bei älteren, nicht lungenkranken Erwachsenen über 65 Jahren beschrieben (Cameron et al. 2013; Chan et al. 2012; Labra et al. 2015; Kim et al. 2015). Bei COPD-Patient:innen stellte eine prospektive Kohorten-Studie aus Großbritannien sogar einen deutlichen Rückgang (61%) von Frailty nach Teilnahme an einer achtwöchigen ambulanten pneumologischen Rehabilitation (körperliches Training mit Patientenschulungen) fest. Dabei zeigte sich das Vorliegen von Frailty gleichzeitig als Risikofaktor für ein Nicht-Abschließen der Maßnahme (Maddocks et al. 2016). Für Prä-LTx-Patient:innen legte eine Pilotstudie von Singer et al. aus den USA die Wirksamkeit eines heimbasierten Trainings (Übungen und Ernährungsberatung per Handy- App) zur Verbesserung von Frailty dar (Singer et al. 2018b). Bisher existieren allerdings noch keine Daten, aus denen hervorgeht, wie sich eine stationäre PR auf den Frailty-Status von LTx-Kandidat:innen mit endgradiger Lungenerkrankung auswirkt.

1.3 COPD und Interstitielle Lungenerkrankung

Die häufigsten zugrundeliegenden Lungenerkrankungen, die zu einer LTx führen sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die Gruppe der Interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). Im Jahr 2019 beruhten ca. ein Drittel aller Neuanmeldungen zur Warteliste auf der Hauptdiagnose COPD und ca. ein Viertel auf der Diagnose ILD. Zusammen machten sie also mehr als die Hälfte aller Fälle aus. An dritter Stelle mit ca. 15% der Neuanmeldungen für eine LTx stand die Zystische Fibrose (Deutsche Stiftung Organspende 2019).

Die COPD ist eine Erkrankung, die mit einer chronischen Entzündung der kleinen Atemwege einhergeht. Kardinalsymptome sind hierbei produktiver Husten und Belastungsdyspnoe. Die Prävalenz wird in Deutschland bei Über-Vierzigjährigen auf 13% geschätzt, wobei jedoch von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird (Geldmacher et al. 2008). Bei der Pathogenese spielen multiple Faktoren eine Rolle. Dazu gehören exogene Noxen, in unseren Breiten insbesondere Zigarettenrauch, wie auch endogene Faktoren, z.B. ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren. Die chro-

nische Entzündung führt u.a. über den Umbau (Remodelling) von Atemwegen, den Verlust von Parenchym, einer mukoziliäre Dysfunktion und einer bronchiale Hyperreaktivität zum Entstehen einer obstruktiven Ventilationsstörung. Oft entsteht im Verlauf der Erkrankung eine irreversible Überblähung der Lungenalveolen, das Emphysem. Insgesamt kann die Krankheit nicht nur zu einer respiratorischen Insuffizienz mit verminderter körperlicher Belastbarkeit führen, sondern sich auch auf weitere Organsysteme wie das Herz-Kreislaufsystem auswirken. Beispielsweise kann die Entwicklung eines Cor Pulmonale oder einer pulmonalen Hypertonie begünstigt werden, was dann wiederum weitere Leistungseinschränkungen mit sich bringt. Darüber hinaus kann bei COPD-Patient:innen auch eine systemische Inflammation beobachtet werden, welche ebenso Auswirkungen auf den gesamten Organismus hat. Dies kann u.a. zu Myopathien führen, eine Osteoporose begünstigen oder sich verschlimmernd auf andere vorhandene Komorbiditäten auswirken (Barnes und Celli 2009).

Die nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten der COPD bestehen vor allem im Ausschalten der Noxen (v.a. Nikotinkarenz) und in der Unterstützung der körperlichen und respiratorischen Leistungsfähigkeit. Diese kann zum Beispiel auch im Rahmen einer pneumologischen Rehabilitation (PR) erfolgen. Medikamentös werden je nach Schweregrad kurz- und langwirksame Bronchodilatatoren, inhalative Kortikoide oder PDE-4-Hemmer (Roflumilast) eingesetzt und bei Bedarf auch kombiniert. Eine gefürchtete und die Prognose verschlechternde Komplikation der COPD ist die Exazerbation, welche als akute Verschlimmerung der Erkrankung mit Bedarf zur Intensivierung der Therapie definiert ist (Vogelmeier et al. 2018).

Im Spätstadium der COPD mit Emphysem leiden die Patient:innen besonders unter Dyspnoe und der damit einhergehenden geringen körperlichen Leistungsfähigkeit sowie etwaigen Komorbiditäten. Eine sich meist im Verlauf entwickelnde chronisch respiratorische Insuffizienz (Hypoxie mit oder ohne Hyperkapnie) kann dann auch die Verwendung von Heimsauerstoff (LTOT) und/oder nicht-invasiver Beatmung (NIV) im Alltag notwendig machen. Bei einer Heimsauerstofftherapie erhalten die Patient:innen zusätzlichen Sauerstoff, in der Regel über eine Nasenbrille, für mindestens 16 Stunden pro Tag (Vogelmeier et al. 2018). Während ein Nutzen für Personen mit schwerer Hypoxämie (arterieller PaO_2 < 55mmHg) nachgewiesen werden konnte, konnte für Personen mit mittelschwerer oder leichter Hypoxämie sowie für Patient:innen mit ausschließlich nächtlicher Hypoxämie noch kein Überlebensvorteil durch LTOT gesehen werden (Cranston et al. 2005). Die NIV-Therapie kann eine Option zur Behandlung von schwerer COPD mit zusätzlicher Hyperkapnie darstellen. Hier konnte eine Studie zeigen, dass durch eine

nächtliche NIV die 1-Jahres-Mortalität bei Patient:innen mit schwerer Hyperkapnie ($paCO_2$> 51,9mmHg) signifikant gesenkt werden konnte, sofern die NIV-Therapie auch zu einer Senkung des CO_2-Gehalts im Blut oder zu einer Erhöhung des Sauerstoff-Gehalts im Blut führte (Köhnlein et al. 2014). Bei einer Überschneidung der COPD mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) kann eine CPAP-Therapie die Mortalität und Hospitalisierungsrate verringern (Marin et al. 2010). Im fortgeschritten Erkrankungsstadium der COPD kann eine Lungentransplantation als Ultima Ratio erwogen werden (Vogelmeier et al. 2018).
Bei COPD-Patient:innen wurde eine Assoziation zwischen Frailty und vermehrter und verlängerter Krankenhausaufenthalte, niedrigerer Lebensqualität und einem höheren Mortalitätsrisiko beschrieben (Kennedy et al. 2019; Lahousse et al. 2016).

Unter der Bezeichnung *Interstitielle Lungenerkrankungen* (ILD) werden eine Vielzahl von heterogenen, meist seltenen pulmonalen Erkrankungen gesammelt, bei denen das Lungeninterstitium und je nach Form auch das Alveolarepithel, die Atemwege sowie pulmonale Blut- und Lymphgefäße betroffen sind. Wenn die Erkrankung progressiv verläuft, kann die Zunahme des Bindegewebes in der Lunge zu einer irreversiblen Fibrose führen. Erkrankte klagen dann über trockenen Reizhusten und eine progrediente Dyspnoe. In der Lungenfunktionsuntersuchung stellt sich eine restriktive Ventilationsstörung dar, wobei auch der alveoläre Gasaustausch beeinträchtigt sein kann (Cottin et al. 2018).
Nur in 50% der Fälle sind die Ursachen für die Entstehung des interstitiellen Lungenschadens bekannt. Dazu gehören Infektionen, inhalative Noxen (z.B. Stäube), Pharmaka, ionisierende Strahlung, aber auch Systemerkrankungen oder kreislaufbedingte Lungenschäden. Wichtige Unterformen sind hier die Silikose, die Sarkoidose und die Exogen Allergische Alveolitis. Bei der anderen Hälfte der Fälle, den *idiopathischen* interstitiellen Lungenerkrankungen ist keine Ursache bekannt. Zu den häufigsten ILD unbekannter Genese gehören die Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) und die Nichtspezifische interstitielle Pneumonie. Die Therapiemöglichkeiten der Interstitiellen Lungenerkrankungen sind limitiert. Seit einigen Jahren sind der TGF-β_1-Antagonist *Pirfenidon* und der Tyrosinkinase-Inhibitor *Nintedanib* als medikamentöse Therapie zur Behandlung der IPF zugelassen und empfohlen (Behr et al. 2018). Bei anderen Formen der ILD kann eine Immunsuppression als Therapieoption erwogen werden. Liegt eine sekundäre ILD vor, kann ggf. eine kausale Therapie erfolgen (z.B. Meidung der Noxen). Zudem gilt in allen Stadien das Ausschöpfen der nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen: Pneumologische Rehabilitation und Atemtherapie können Leistungsfähigkeit, Atemnotsymptome und Lebensqualität verbessern (Dowman et al. 2021). Bei

der Behandlung der im Verlauf entstehenden respiratorischen Insuffizienz spielen, genauso wie bei der COPD, die LTOT- und NIV-Therapie eine wichtige Rolle. Die Ultima Ratio stellt auch hier die Lungentransplantation dar. Dass interstitielle Lungenerkrankungen trotz niedriger Inzidenz in der Gesamtbevölkerung (10-25 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr) die zweithäufigste Ursache für eine LTx in Deutschland darstellen, macht eindrucksvoll klar, welch drastischen Verlauf dieses Krankheitsbild nehmen kann (Deutsche Stiftung Organspende 2019).
In einigen Fällen überlappen sich COPD und ILD, was als kombinierte Lungenfibrose mit Emphysem (Combined pulmonary fibrosis and emphysema – CPFE) bezeichnet wird (Cottin et al. 2005).

1.4 Pneumologische Rehabilitation

Eine pneumologische Rehabilitation (PR) ist eine umfassende Maßnahme zur Verbesserung der physischen und psychischen Verfassung von Patient:innen mit chronischer Lungenerkrankung. Eine Indikation besteht prinzipiell für alle schwer chronisch Lungenerkrankten mit Beeinträchtigung, insbesondere dann, wenn der/die Patient:in trotz adäquater Behandlung durch die Krankheitsfolgen an Alltagsaktivitäten und der Teilnahme am täglichen Leben gehindert wird (Vogelmeier et al. 2018). Für LTx-Kandidat:innen bietet eine stationäre PR zusätzlich die Möglichkeit, die Wartezeit zur Transplantation aktiv zu nutzen und sich optimal auf den Eingriff und die Zeit danach vorzubereiten (Kenn und Sczepanski 2011). Dabei werden besondere Anforderungen an die behandelnde Einrichtung gestellt. Denn oft sind diese Patient:innen aufgrund ihrer schweren chronischen Lungenerkrankung in ihrer körperlichen Belastbarkeit und zum Teil auch in der alltäglichen Selbstversorgung sehr stark eingeschränkt und erfüllen damit häufig nicht mehr die sonst üblichen formalen Voraussetzungen für eine konventionelle Rehabilitation. Insgesamt müssen deshalb bei der PR für diese Patientengruppe die individuellen Probleme, Fähigkeiten und Grenzen noch viel stärker als normalerweise berücksichtigt werden. Ebenso ist ein Großteil der LTx-Kandidat:innen von Hilfsmitteln wie Rollatoren, Langzeit-Sauerstoffgeräten (LTOT) und/oder Nicht-Invasiven Beatmungsgeräten (NIV) abhängig, was sowohl technisches Know-How als auch eine spezielle Infrastruktur und Organisation der betreffenden Klinik erfordert (z.B. ständige Verfügbarkeit der Sauerstofftanks, Beatmungsbetreuung etc.) (Kenn und Sczepanski 2011).

Eine stationäre PR dauert, nach Regelung im 6. Sozialgesetzbuch, zunächst drei Wochen und kann im Bedarfsfall auf Antrag verlängert werden. Die AWMF-Leitlinie zu COPD empfiehlt ebenfalls eine Dauer von 3, besser 6 Wochen (Vogelmeier et al. 2018). Die Hauptziele der Prä-LTx-Reha sind die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, die Wiedererlangung der Selbständigkeit sowie die Vermittlung von Wissen und die Stabilisierung des psychischen Zustands, um die Patient:innen optimal auf den bevorstehenden Eingriff vorzubereiten. Im Fokus stehen deshalb – neben medizinischer Versorgung und Monitoring der Lungenfunktion – die medizinische Trainingstherapie (MTT), die physiotherapeutische Atemgymnastik (AG), Schulungen und eine psychosoziale Betreuung (Kenn und Sczepanski 2011). Des Weiteren bietet die PR eine Möglichkeit zur Ernährungsberatung, Optimierung der Pharmakotherapie und Hilfsmittelversorgung (Vogelmeier et al. 2018; Spruit et al. 2013; Wickerson et al. 2016).

Die Trainingstherapie sollte Elemente zur Stärkung der Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit und Koordination enthalten und individuell an die Leistungsfähigkeit der Teilnehmenden angepasst werden (Wickerson et al. 2016; Vogelmeier et al. 2018). Dazu gehört auch, dass das Training bei Bedarf unter LTOT- oder sogar unter laufender NIV-Therapie stattfindet (Schoenheit-Kenn et al. 2009). Die Trainingseinheiten können je nach individuellen Bedürfnissen 10 bis maximal 90 Minuten dauern und an 1-7 Tagen pro Woche stattfinden. Die physiotherapeutische Atemtherapie ist ebenfalls eine wichtige Komponente im multimodalen Rehabilitationskonzept. Hier können neben der Stärkung der Atemmuskulatur auch optimierte Atem- und Hustentechniken erlernt werden, die der Entlastung der Atemmuskulatur dienen und ebenso für die postoperative Phase wichtig sind (Vogelmeier et al. 2018). Auch Patientenschulungen, in denen das Wissen rund um die eigene Erkrankung, die Transplantation und den Prozess nach der Transplantation vertieft wird, gehören zur PR von Prä-LTx-Patient:innen. Dabei erhalten diese zudem die Möglichkeit, Fragen zu stellen und in sogenannten LTx-Gruppen in Kontakt mit anderen LTx-Kandidat:innen zu treten sowie Menschen kennen zu lernen, die bereits eine Lungentransplantation erhalten haben. Darüber hinaus bietet die stationäre Rehabilitation Raum für psychologische Betreuung und soziale Beratung (Kenn und Sczepanski 2011).

Im Laufe der PR kann es bisweilen sogar vorkommen, dass sich die Transplantationsdringlichkeit verändert, da einige Patient:innen derart von den Therapiemaßnahmen profitieren, woraufhin die LTx zumindest für eine Weile in den Hintergrund rückt. Zudem bietet die intensive Beschäftigung mit der Thematik den Patient:innen die Möglichkeit der Abwägung, ob eine LTx für sie persönlich die geeignete Therapie ist. Andererseits kann die mehrwöchige Beobachtungszeit auch aufdecken, dass Patient:innen derzeit für

eine Transplantation nicht geeignet sind, beispielsweise bei Compliance-Probleme mit der Nikotinkarenz (Kenn und Sczepanski 2011).
Die Wirksamkeit der stationären PR zur Verbesserung von Atemnot, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ist bereits gut belegt (Vogelmeier et al. 2018; Hoffman et al. 2017; McCarthy et al. 2015; Nici et al. 2006). Am besten erforscht sind die Auswirkungen der PR bei Patient:innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), bei welchen eine gesteigerte Leistungsfähigkeit, die Abnahme von Atemnot und Fatigue und eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) beobachtet werden konnten. Darüber hinaus können Patient:innen durch die PR ihr Gefühl stärken, Kontrolle über ihre Erkrankung zu erlangen (McCarthy et al. 2015). Auch bei Patient:innen mit fortgeschrittener Interstitieller Lungenerkrankung (ILD) wurde eine klinisch signifikante und relevante Verbesserung in Leistungsfähigkeit und HRQL durch eine stationäre PR beschrieben (Huppmann et al. 2013; Dowman et al. 2021). Für LTx-Kandidat:innen zeigt eine Studie von 2015, dass eine spezielle stationäre PR die Leistungsfähigkeit (6MWD) und die Lebensqualität unabhängig von der zugrundeliegenden Lungenkrankheit verbessert (Kenn et al. 2015). Ergebnisse darüber, ob und wie sich eine stationäre PR auf Frailty bei LTx-Kandidat:innen auswirkt, existieren unseres Wissens bisher noch nicht.

Um den Erfolg von Lungentransplantationen und die präoperative Lebensqualität (HRQL) der Patient:innen weiter zu optimieren, ist es daher sinnvoll und wichtig, diesen Themenkomplex weiter zu erforschen. So fordert auch eine im Journal der American Thoracic Society 2018 erschienene Veröffentlichung über das Vorkommen von *Frailty* und die Auswirkungen auf klinische Outcomes bei COPD-Patient:innen dazu auf, weitere prospektive Studien durchzuführen, die den Einfluss einer PR auf Frailty untersuchen (Kennedy et al. 2019).

1.5 Forschungsfragen

Primäre Fragestellung:

a) Verbessert sich der Frailty-Status (gemessen anhand SPPB) bei LTx-Kandidat:innen durch eine dreiwöchige stationäre PR?
   Bei wie vielen Proband:innen ist der Frailty-Status durch eine PR reversibel?

Sekundäre Fragestellungen:

a) Wie verändert sich der Frailty-Status gemessen mittels FFP?
b) Wie hoch ist die Prävalenz von Frailty und Prefrailty bei LTx-Kandidat:innen zu PR-Beginn bzw. bei Entlassung aus der PR unter den eingeschlossenen Patienten?
c) Welche Wechselwirkungen gibt es zwischen Frailty bei LTx-Kandidat:innen und ihrer Mobilität und Muskelkraft?
d) Hat der initiale Frailty-Score einen Einfluss auf die zu Beginn der PR gemessene Lungenfunktion/ Blutwerte/ Körperzusammensetzung von LTx-Kandidat:innen?
e) Wie korreliert der soziale/ der psychische Status/ die Lebensqualität mit Frailty bei LTx-Kandidat:innen?
f) Besteht bei LTx-Kandidat:innen eine Assoziation zwischen Kognition und Frailty?
g) Wie wirkt sich der Frailty-Status von LTx-Kandidat:innen auf die PR-Partizipation (Compliance) aus und welchen Einfluss hat die Compliance auf die Veränderung des Frailty-Status?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum von Februar bis April und von Juli bis November 2019 an der pneumologischen Abteilung der *Schön-Klinik Berchtesgadener Land* durchgeführt (Philipps-Universität Marburg, Standort Schönau am Königssee, Professur für pneumologische Rehabilitation).

Für die Fallzahlplanung wurden als Randbedingungen ein Fehler 1. Art von 5% und eine Power von 90% für den primären Endpunkt festgelegt bei einem angestrebten Unterschied von 1.1 Punkten zwischen SPPB-Score vor und nach PR. Diese Differenz ergab sich aus der Pilotstudie: „A mobile health technology enabled home-based intervention to treat frailty in adult lung transplant candidates: A pilot study“ (Singer et al. 2018b). Hier zeigte sich ein Ausgangswert von x_1=9,7±1,0 Punkten und ein Endwert von x_2=10,8±1,5 Punkten sowie eine empirische Korrelation von r = -0,19. Daraus resultierte unter Verwendung eines einseitigen t-Tests eine Fallzahl von n=29. Bei einer antizipierten Drop-out-Rate von 10% wurde die Fallzahl auf n=32 festgelegt.

Nach ausführlicher Aufklärung über den Ablauf und schriftlicher Einverständniserklärung wurden die ersten 32 LTx-Kandidat:innen in die Studie aufgenommen, die im oben genannten Zeitraum ein dreiwöchiges pneumologisches Rehabilitationsprogramm (PR) an der oben genannten Klinik absolvierten und die folgenden Kriterien erfüllten:

<u>Einschlusskriterien</u>

1. LTx-Kandidat:in: eine Person, die entweder bereits aktiv für eine Lungentransplantation bei Eurotransplant gelistet ist oder sich gerade im Listungsprozess an einem deutschen Transplantationszentrum befindet
2. COPD, ILD oder eine Mischform aus beiden (CPFE) als zugrundeliegende pneumologische Erkrankung
3. Einwilligung zur Teilnahme
4. Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache, um Anweisungen zu verstehen, Fragebögen zu beantworten und kognitive Testungen zu durchlaufen

<u>Ausschlusskriterien</u>:

1. Andere, seltenere Erkrankungen, wie beispielweise die Zystische Fibrose (Mukoviszidose), die eine LTx-Indikation darstellen können
2. Ablehnung der Studienteilnahme
3. Nichtteilnahme an mehr als 25 % der Assessments

4. Nicht-Durchführung der SPPB-Frailty Messung (Primäre Fragestellung)
5. Teilnahme an anderer Studie des Hauses mit Änderung des PR-Ablaufs

Die Frailty-Messungen wurden jeweils zu Beginn und zum Ende der Rehamaßnahme nach ca. drei Wochen durchgeführt. Hierzu wurde die *Short Physical Performance Battery* (SPPB) und der *Fried Frailty Phenotype* (FFP) verwendet. Darüber hinaus wurden weitere körperliche Messungen ergänzend erhoben.

Neben dem physischen Frailty-Status wurden über diverse Fragebögen zum Selbstausfüllen auch der psychische und soziale Status der Proband:innen erfasst. Ebenso wurde bei allen Teilnehmer:innen jeweils einmal die kognitive Leistungsfähigkeit getestet, welche sich aus den beiden Assessments *ACE-R* und *MoCA* zusammensetzte. Dadurch konnte ein umfassendes Bild der einzelnen Proband:innen und ihres Zustandes gewonnen und der Zusammenhang der einzelnen Komponenten mit ihrem Frailty-Status untersucht werden.

Zudem wurden allgemeine Angaben über Person, das soziale Umfeld sowie weitere diagnostische Daten zusammengetragen, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes routinemäßig gewonnen werden. Dazu zählten erhobene Daten aus der Ganzkörperplethysmographie, der venösen Blutentnahme, der Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA) und aus dem 6-Minuten-Geh-Test (6MWT). Das Ausmaß und die Teilnahme am Gerätetraining (MTT) und an Atemgymnastikkursen (AG) wurden dokumentiert und zur Beurteilung der Trainings-Compliance herangezogen.

Tabelle 1: Zeitpunkte der studienbedingten Assessments in der Übersicht

		Baseline	Abschluss
Frailty-Status Erhebung	*Short Physical Performance Battery* (SPPB)	X	X
	Fried Frailty Phenotype (FFP)	X	X
Körperliche Tests	Timed Up and Go Test (TUG)	X	X
	Kraftmessung des M. quadrizeps femoris	X	X
Messungen im Rahmen der PR	6 Minuten Gehtest (6MWT)	X	X
	Bodyplethysmographie	X	-
	Venöse Blutentnahme	X	X
	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	X	-
Fragebögen zu sozialem Umfeld, psychischem Zustand und Lebensqualität	Soziale Unterstützung (OSLO-3)	X	-
	Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)	X	X
	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	X	X
Kognitive Testung	Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)	X	-
Compliance	Regelmäßige Teilnahme am Training?	-	X

Alle Studienteilnehmer:innen, unabhängig vom gemessenen Frailty-Score, nahmen an einem individualisierten, aber vergleichbaren PR-Programm teil. Die Baseline-Messungen fanden zu Beginn des Aufenthaltes und die Abschlussmessung drei Wochen später statt. In Tabelle 1 (S. 20) sind alle studienrelevanten Assessments mit ihren Testzeitpunkten aufgelistet. Mit der Absicht, die geplante PR nicht durch die erzielten Ergebnisse in der Baseline-Frailty-Messung zu beeinflussen, wurden Proband:innen und zuständige Mitarbeitende des interdisziplinären Rehabilitationsteam erst nach Abschluss der finalen Untersuchungen über den initialen Frailty-Status oder dessen Veränderung informiert.

2.2 Komponenten der Pneumologischen Rehabilitation

Die dreiwöchige stationäre PR beinhaltete als multimodales Konzept unterschiedliche Komponenten, die je nach Bedarf individuell gestaltet werden konnten (Leitl et al. 2021).

Neben der medizinisch-ärztlichen Betreuung war die medizinische Trainingstherapie (MTT) ein wichtiger Part jeder PR. Hier wurde für alle Patient:innen mittels eines initialen Assessments in der sporttherapeutischen Abteilung ein individueller Trainingsplan erstellt, welcher die Häufigkeit (in der Regel 5-6 Einheiten pro Woche), Dauer (meist 30-60min) und Intensität der kommenden Trainingseinheiten festlegte. Diese beinhalteten verschiedene Blöcke wie Ausdauer-, Kraft- und Balancetraining. Zunehmend kamen dabei auch Methoden wie die neuromuskuläre Elektrostimulation oder das Vibrationstraining zur Anwendung (Gloeckl et al. 2017). Dazu gab es Kurse der Atemphysiotherapie, welche je nach Bedarf 1-6-mal pro Woche besucht werden sollen. Diese dauerten jeweils 30 Minuten und waren in den Schwierigkeitsstufen leicht, mittel oder schwer den individuellen Bedürfnissen angepasst.

Des Weiteren wurde in Patientenschulungen theoretisches und praktisches Wissen rund um die Themen chronische Lungenerkrankungen, Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten vermittelt. In zusätzlichen sogenannten *LTx-Gruppen* konnten die Patient:innen sich untereinander austauschen, auf bereits Lungentransplantierte treffen und Coping-Strategien im Umgang mit der Erkrankung erlernen (Kenn und Sczepanski 2011).

Außerdem bot die stationäre Rehabilitation Raum für Ernährungsberatung, soziale Beratung, psychologische Betreuung, Ergotherapie und Hilfestellung im Umgang mit Aktivitäten des täglichen Lebens und Hilfsmitteln (Leitl et al. 2021).

2.3 Tests und erhobene Daten

2.3.1 Frailty-Erfassung

a) **Short Physical Performance Battery (SPPB)**

Die SPPB ist eine Testbatterie, welche 1994 von Guralnik et al. ursprünglich für den geriatrischen Bereich entwickelt wurde (Guralnik et al. 1994). Die 10 bis 15-minütige Analyse liefert mit wenigen Hilfsmitteln eine schnelle, unkomplizierte Bewertung der körperlichen Verfassung, mit besonderem Schwerpunkt auf den unteren Extremitäten. Sie besteht aus drei Tests, deren erfolgreiche Durchführung jeweils mit 0 - 4 Punkten bewertet wird. Durch Addition der Einzelscores kann so ein Gesamtscore zwischen 0 und 12 Punkten erreicht werden, wobei eine niedrige Punktzahl für eine größere Gebrechlichkeit steht. Anhand der erreichten Punkte wurden die Testpersonen in der vorliegenden Studie in drei Gruppen eingeteilt: *frail* (≤7 Punkte), *prefrail* (8-9 Punkte) und *non-frail* (≥10 Punkte). Diese Kategorisierung wurde aus Arbeiten von Singer et al. übernommen, die Auswirkungen von Frailty auf LTx-Kandidat:innen untersucht hat (Singer et al. 2015; Singer et al. 2018a). Laut Singer und Kolleg:innen beträgt die MCID für die Verbesserung in der SPPB-Performance 1 Punkt, während Perera et al. eine MCID von 0,99 - 1,34 Punkten ermittelten (Singer et al. 2018b; Perera et al. 2006).

1. **Balance (0-4P.)**

Mittels des Balance-Test wurde die Fähigkeit beurteilt, in unterschiedlichen Fußpositionen freihändig und ohne Hilfsmittel das Gleichgewicht zu halten (s. Abbildung 1). Voraussetzung für die Durchführung war, dass die Testperson ohne Hilfsmittel frei stehen konnte. Beim Einnehmen der Positionen konnte jedoch Hilfestellung gegeben werden. Bei erfolgreichem Halten der jeweiligen Position für 10 Sekunden wurden Punkte wie in Tabelle 2 dargestellt vergeben. Wurde eine Position vorzeitig abgebrochen, musste sich die Versuchsperson während des Tests festhalten oder die Fußstellung verändern, wurde der jeweilige Test mit 0 Punkten bewertet.

Tabelle 2: Short Physical Performance Battery: Wertung Balancetest

Fußposition für 10s	max. Punkte
Test nicht durchführbar	0 Punkte
Normaler Stand	1 Punkt
Semi-Tandem-Stand	1 Punkt
Tandem-Stand	2 Punkte
Balance-Test gesamt	4 Punkte

(Guralnik et al. 1994)

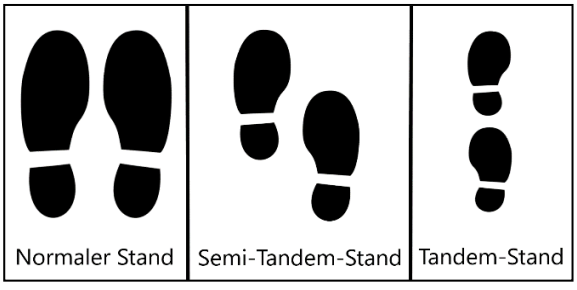

Abbildung 1: Fußpositionen Balancetest (SPPB)

2. Gehgeschwindigkeit (0-4P.)

Es wurde die Zeit bestimmt, die die Versuchsperson in normaler Gehgeschwindigkeit für eine Strecke von 4,0m benötigte. Dabei war die Verwendung von im Alltag benötigten Gehhilfen und/oder LTOT-Geräten erlaubt. Der Gehtest wurde zweimal durchgeführt und der schnellere Durchlauf wie in Tabelle 3 dargestellt ausgewertet.

Tabelle 3: Short Physical Performance Battery: Wertung 4m-Gait-Speed-Test

benötigte Zeit für 4m	Wertung
< 4,82 Sek.	4 Punkte
4,82–6,2 Sek.	3 Punkte
6,21–8,7 Sek.	2 Punkte
> 8,7 Sek.	1 Punkt
Distanz nicht bewältigt	0 Punkte

(Guralnik et al. 1994)

3. **Sit-to-Stand Test (0-4P.)**

Beim Sit-to-Stand-Test wurde die benötigte Zeit gemessen, um fünfmal hintereinander mit vor der Brust gekreuzten Armen von einem Stuhl (Höhe: 46cm) aufzustehen. Je schneller die Aufgabe gemeistert wurde, desto mehr Punkte wurden vergeben (s. Tabelle 4). Um die Sicherheit der Proband:innen während des Testes zu gewährleisten, wurde vor der eigentlichen Testung ein Probeaufstehen durchgeführt.

Tabelle 4: Short Physical Performance Battery: Wertung Sit-To-Stand-Test

benötigte Zeit [s]	< 11,19	11,2–13,69	13,7–16,69	16,7 – 60	> 60 oder Test nicht durchführbar
Wertung	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte

(Guralnik et al. 1994)

b) **Fried Frailty Phänotyp (**FFP**)**

Fried et al. beschrieben 2001 den Frailty-Phänotypen, der mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt: ungewollter Gewichtsverlust, subjektive Erschöpfung, Muskelschwäche, niedrige Gehgeschwindigkeit und niedrige Alltagsaktivität (Fried et al. 2001). Drei Kriterien werden anhand eines Interviews mit festgelegten Fragen erhoben, die anderen beiden Kriterien werden durch kurze körperliche Tests untersucht. Insgesamt dauert die Testung ca. 15min. Als Hilfsmittel werden lediglich eine Stoppuhr und ein Handkraftdynamometer benötigt. Für jede vorhandene Eigenschaft wird ein Punkt vergeben, sodass ein Score von minimal 0 und maximal 5 Punkten erreicht werden kann.

Personen mit einem FFP-Score ≥ 3, mit also mindestens drei vorhandenen Kriterien, wurden gemäß der Originalarbeit als *frail* eingestuft, ein FFP-Score von 1 bis 2 galt als *prefrail*. Traf kein Kriterium zu (FFP=0), wurde die Testperson als *non-frail* eingeordnet (Fried et al. 2001). Zur Beurteilung einer klinisch relevanten Verbesserung wurde eine

MCID von 1 Punkt angenommen (Singer et al. 2018b). Als Grundlage der Testung diente der vorliegenden Studie die deutsche Übersetzung des *Fried Frailty Phänotypen* nach Braun und Kolleg:innen (Braun et al. 2018).

1. Ungewollter Gewichtsverlust (0-1P.)

Wurde die folgende Frage mit „JA" beantwortet, galt das Kriterium als erfüllt (1P.):

„Innerhalb des letzten Jahres, haben Sie ungewollt mehr als 4,5 kg (=10 lbs) abgenommen (nicht durch z.B. eine Diät oder Training)?"

2. Subjektiv berichtete Erschöpfung (0-1P.)

Das Kriterium war erfüllt bei einer Antwort mit 2 oder 3 auf mindestens eine der beiden Aussagen (a oder b) aus der *Center of Epidemiological Studies Depression-Scale:*

„Während der letzten Woche… *a) war alles anstrengend für mich."*
b) bin ich überhaupt nicht in Schwung gekommen."

0 selten/nie (an <1 Tagen)
1 manchmal (an 1-2 Tagen)
2 öfters (an 3-4 Tagen)
3 meistens/immer (an 5-7 Tagen)

3. Niedrige körperliche Aktivität (0-1P.)

Basierend auf einer Kurzversion des *Minesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire* (LTPA) wurde nach dem Zeitaufwand (in Minuten) für Freizeitaktivitäten der vergangenen zwei Wochen gefragt (Taylor et al. 1978). Da jeder Aktivität ein Wichtungsfaktor (metabolic equivalent) zugeordnet ist, konnte daraus die wöchentliche körperliche Aktivität (in kcal/Woche) über die Addition der einzelnen Produkte aus Zeitaufwand und zugehörigem Wichtungsfaktor berechnet werden. Die Bewertung im Hinblick auf die Erfüllung des Kriteriums hing vom Geschlecht ab:

Männlich: Das Kriterium galt als erfüllt bei körperlicher Aktivität < 383 kcal/Woche.
Weiblich: Das Kriterium galt als erfüllt bei körperlicher Aktivität < 270 kcal/Woche.

Aufgrund der eingeschränkten Leistungsfähigkeit der Patient:innen mit sehr schwerer Lungenerkrankung wurde die Aktivitätenauswahl der Originalfassung des *Fried Frailty Phänotyps* für diese Studie abgeändert. Einige körperlich sehr anstrengende Sportarten (wie zum Beispiel Squash, Tennis) konnten in der Abfrage vernachlässigt werden. Andererseits wurden Aktivitäten hinzugefügt, die Teil des Rehabilitationsprogrammes dar-

stellten (Atemtherapie, Sporttherapie sowie Galileo-Training). Die zugehörigen Wichtungsfaktoren wurden aus Angaben des *Compendium of physical activities* sowie in Zusammenarbeit mit der Sporttherapeutischen Abteilung der *Schön-Klinik Berchtesgadener Land* ermittelt (Ainsworth et al. 1993; Ainsworth et al. 2000).

4. Muskelschwäche (0-1P.)

Dieses Kriterium wurde über die Messung der Handkraft mittels Hand-Kraft-Dynamometer (Hydraulic Hand Dynamometer, Rehaforum Medical GmbH) bestimmt. Es erfolgten drei Messungen an der dominanten Hand, die in Exspiration bei aufrechter Sitzposition und unter 90°-Flexion des Ellenbogengelenks durchgeführt wurden. Dabei sollte der Arm nicht aufgestützt werden, um das Messergebnis nicht zu verfälschen. Das Kriterium der Muskelschwäche galt als erfüllt, wenn die durchschnittliche Handkraft den für Geschlecht und BMI spezifischen Cut-Off-Wert unterschritt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Fried Frailty Phenotype: Handkraft, geschlechtsbezogene Cut-Off-Werte

männlich		**weiblich**	
BMI [kg/m²]	Handkraft	BMI [kg/m²]	Handkraft
< 24	29 kg	< 23	17 kg
24.1 – 28.0	30 kg	23.1-26	17,3 kg
> 28	32 kg	26.1-29	18 kg
		> 29	21 kg

(Fried et al. 2001)

5. Niedrige Gehgeschwindigkeit (0-1P.)

Die Alltags-Gehgeschwindigkeit wurde aus der Messung der benötigten Zeit für eine Gehstrecke von 4,57m (15 ft) in normalem Gehtempo bestimmt. Für die zwei Durchgänge durften Gehhilfen und Sauerstoffgeräte aus dem Alltag der Testperson benutzt werden. Lag die kürzere der beiden Zeiten immer noch über dem an Geschlecht und Körpergröße angepasstem Cut-Off-Wert (s. Tabelle 6), wurde ein Punkt vergeben.

Tabelle 6: Fried Frailty Phenotype: 4,57m Gait Speed Test, Cut-Off-Werte

männlich		**weiblich**	
Körpergröße	benötigte Zeit	Körpergröße	benötigte Zeit
≤ 173 cm	7 Sekunden	≤ 159 cm	7 Sekunden
> 173 cm	6 Sekunden	> 159 cm	6 Sekunden

(Fried et al. 2001)

2.3.2 Mobilität und Muskelkraft

Um die Beurteilung der körperlichen Fähigkeiten zu ergänzen, wurden zusätzlich zur Frailty-Erhebung auch der *Timed Up and Go Test* (TUG) und der *6-Minuten Gehtest* (6MWT) durchgeführt sowie die Beinkraft gemessen.

Timed Up and Go Test (TUG)

Der TUG ist ein kurzer funktioneller Screeningtest der Balancefähigkeit, Gehgeschwindigkeit und Sturzgefahr im Alltag (Podsiadlo und Richardson 1991). Eine schnellere Performance korreliert laut Originalarbeit mit einer besseren Balancefähigkeit, höherer Gehgeschwindigkeit und einer größeren Unabhängigkeit bei alltäglichen Aufgaben (Podsiadlo und Richardson 1991). Die Autor:innen fanden ein hohes Risiko für eine Einschränkung der Selbständigkeit im Alltag bei Proband:innen, die den TUG in über 30s absolvierten. Andererseits war eine benötigte Zeit von unter 10s mit mehr Unabhängigkeit assoziiert. Ein Review von 2014 ermittelte zudem, dass ein TUG ≥13,5s ein Indikator für ein höheres Sturzrisiko darstellt, auch wenn der TUG nicht als alleiniger Prädiktor für Stürze angewandt werden sollte (Barry et al. 2014). Diese Cut-Off-Werte dienten auch in der vorliegenden Arbeit als Richtschnur, wobei es stets zu beachten gilt, dass der TUG ursprünglich für ältere, normal aktive Menschen entwickelt wurde und die Teilnehmer:innen dieser Studie zwar jünger, jedoch chronisch krank waren. Eine Verbesserung um 1,4s konnte bei Patient:innen mit Hüftarthrose als klinisch relevante Veränderung beschrieben werden (Wright et al. 2011).

Vor dem Start des TUG wurde die Versuchsperson gebeten, sich 3m von einer Bodenmarkierung entfernt in Reichweite von im Alltag benötigten Gehhilfen und/oder Langzeitsauerstoffgeräten auf einem Stuhl mit auf den Lehnen abgestützten Armen zu setzen. Dann wurde die Zeit gemessen, die die Testperson benötigte, nach dem Startsignal aufzustehen, zügig bis zur Markierung zu gehen, sich umzudrehen, zum Stuhl zurückzukehren und wieder Platz zu nehmen.

6 Minute Walking Test (6MWT)

Es handelt sich hierbei um einen vielfach validierten Gehtest, der in der PR-Routine zur Bewertung der funktionellen Leistungsfähigkeit verwendet wird. Innerhalb von sechs Minuten sollten die Proband:innen in selbstgewählter Geschwindigkeit eine größtmögliche Strecke bewältigen. Dabei durften bei Bedarf die im Alltag verwendeten Gehhilfen und Langzeitsauerstoffgeräte benutzt werden. Wichtigster Outcome-parameter war die in den 6 Minuten bewältigte Distanz (6MWD). Diese wurde zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit als Prozent/Soll-Angabe an Alter,

Geschlecht, Größe und Gewicht angepasst. Für den intraindividuellen Vergleich war besonders die Differenz der bewältigten Strecken vor und nach der PR relevant. Die minimale klinisch relevante Distanzverbesserung wurde bei Patienten mit COPD bei ca. 30m (Holland et al. 2014) bzw. 26m beschrieben (Puhan et al. 2011).

Beinkraftmessung

Die Beinkraft wurde als Ergänzung zur im FFP gemessenen Handkraft mit in die Studienergebnisse einbezogen, um die Muskelkraft der Proband:innen umfassender abzuschätzen. Die Messung der Maximalkraft des rechten M. quadriceps femoris erfolgte im Sitzen an einem Beinbeuger-/strecker-Trainingsgerät. Die Proband:innen wurden dazu angehalten, ihre Arme vor der Brust zu verschränken und das linke Bein zu entspannen, während sie mit maximaler Kraft eine Extension des rechten Kniegelenks gegen einen vor dem rechten Knöchel fixierten Widerstand ausführten. Die aufgewendete Kraft wurde durch ein Dynamometer abgeleitet (*Micro FET 2, Biometrics*). Jeweils drei Mal wurde der Test hintereinander durchgeführt und die höchste erreichte Kraft gewertet.

2.3.3 Weitere Messungen im Rahmen der PR

Lungenfunktionsdiagnostik

Um einen Gesamtüberblick über die Lungenfunktion der Testpersonen zu erhalten, wurden die Messwerte zur inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}) und zum Residualvolumen (RV) aus der zu Beginn der PR stattgehabten Bodyplethysmographie (*Masterscreen Body 5.2, Jäger*) erfasst. Darüber hinaus wurden aus der Spirometrie als dynamische Parameter die Einsekundenkapazität (FEV_1) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) bestimmt, aus deren Quotienten die relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index) berechnet werden konnte. Ein Tiffeneau-Index von unter 0,7 nach medikamentöser Bronchodilatation weist auf eine bestehende obstruktive Ventilationsstörung hin, die für eine COPD typisch ist (Vogelmeier et al. 2017). Bei einer restriktiven Ventilationsstörung, die z.B. im Verlauf einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) auftreten kann, sind hingegen eine reduzierte Vitalkapazität und Totalkapazität typisch (Bösch und Criée 2020).

Venöse Blutuntersuchung

Es wurden aus den zeitlich am nächsten zu Beginn und Abschluss der Studienteilnahme liegenden Routine-Blutuntersuchungen die folgenden Blutwerte erfasst: Leukozytenzahl (x10e³/ul), CRP (mg/l), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%) und Kreatinin (mg/dl).

Body Mass Index (BMI) und Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)

Einen groben Anhaltspunkt für den Ernährungszustand gab die Bestimmung des *Body Mass Index* (BMI), der das Körpergewicht ins Verhältnis zum Quadrat der Körpergröße setzt. Das Ergebnis konnte mit Normwerten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verglichen werden, die in Tabelle 7 dargestellt sind (World Health Organisation 1995).

Tabelle 7: Ernährungszustand anhand des Body-Mass-Index (BMI)

BMI [kg/m²]	Ernährungszustand	
<18,5	untergewichtig	
18,5-24,9	normalgewichtig	
25-29,9	übergewichtig	
≥30	adipös	(World Health Organisation 1995)

Zur weitergehenden Analyse der Körperzusammensetzung wurde eine *Bioelektrische Impedanzanalyse* (BIA) durchgeführt. Hierbei wurde über das Anlegen eines Wechselstroms (0,8mA, 50kHz) an den Körper in liegender Position der Widerstand des elektrolythaltigen Körperwassers (Resistanz), der kapazitative Widerstand der Körperzellen (Reaktanz), der Gesamtwiderstand (Impedanz) und der Phasenwinkel ermittelt. Der Phasenwinkel als Maß für die Zelldichte und Membranintegrität der Zellen gibt Aufschluss über den Zellzustand und daher den Gesundheitszustand des Organismus. Er variiert mit Geschlecht, Alter und Körperzusammensetzung. Ein großer Phasenwinkel spricht für eine gesunde, trainierte Konstitution, niedrige Werte werden mit Mangelernährung, Inaktivität und chronischer Erkrankung assoziiert (Barbosa-Silva et al. 2005). Anhand der unterschiedlichen Leitfähigkeiten der Gewebearten kann zudem auch die anteilige Zusammensetzung des Körpers aus Fettanteil und Magermasse abgeleitet werden, welche wiederum in Muskel-/Organmasse (Körperzellmasse, BCM) und extrazelluläre Masse (ECM) aufgeteilt wird (Kyle et al. 2004a). Da die BCM bei Gesunden größer sein sollte als die ECM, erhält man aus dem Verhältnis aus ECM/BCM einen Übersichtsparameter, welcher im Idealfall kleiner als 1 ist. Ein Anstieg kann einen Verlust der Körperzellmasse und/oder Wassereinlagerungen jedweder Genese anzeigen (Kyle et al. 2004b).

Die BIA wurde jeweils einmal zu Studienbeginn morgens an der nüchternen liegenden Testperson im Anschluss an eine 15-minütige Ruhephase durchgeführt. Die Messung mittels des Geräts *Nutriguard MS* der Firma *DataInput* erfolgte über Elektroden an Hand- und Fußgelenk und wurde über die geräteeigene Software ausgewertet.

2.3.4 Fragebögen zu Lebensqualität, sozialem und emotionalem Status

Sozialer Status (OSLO-3)

Um zu untersuchen, wie Frailty mit sozialer Unterstützung zusammenhängt, wurde zu Beginn der Studie die *Oslo-3-Items Social Support Scale* (OSS-3, Oslo-3) abgefragt. Diese Skala setzt sich aus den Scores von drei standardisierten Fragen über die wahrgenommene soziale Unterstützung und das soziale Netzwerk zusammen. Insgesamt können 3-14 Punkte erreicht werden, wobei ein höherer Punktwert dabei einer höheren sozialen Unterstützung zugeteilt wird. Ein Score unter 9 Punkten zeigt eine schwache, ein Score zwischen 9 und 11 Punkten eine mittlere und ein Score ab 12 Punkten eine starke soziale Unterstützung an (Kilpeläinen und Aromaa 2008; Meltzer 2003).

Krankheitsspezifische Lebensqualität (CRQ)

Anhand des *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität der befragten Patient:innen mit chronischer Dyspnoe erfragt (Guyatt et al. 1987; Williams et al. 2001). Dieser Selbsteinschätzungsfragebogen erfasst anhand von 20 Items mit numerischer Skala (1 - immer bis 7 – niemals) die Häufigkeit von in den vergangenen zwei Wochen erlebter Atemnot und Fatigue in unterschiedlichen Situationen des täglichen Lebens, die damit verbundenen Einschränkungen und emotionalen Auswirkungen und schließlich die Fähigkeit zur Bewältigung. Der Gesamtscore (Range: 1-7) ergibt sich aus dem Mittelwert der einzelnen Antworten. Ein höherer Gesamtscore geht mit einer höheren Lebensqualität einher. Zudem lassen sich auch Teilscores aus den Mittelwerten der Unterkategorien bilden. Im intrapersonellen Vergleich zweier zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhobener CRQ-Gesamt-Scores gilt eine Veränderung um 0,5 Punkte als klinisch signifikant (small change). Veränderungen um 1,0 Punkte werden als mittlere (medium change) und Veränderungen um 1,5 Punkte als große Veränderung (large change) bezeichnet (Jaeschke et al. 1989).

Angst und Depression (HADS)

Das Vorhandensein von Angst und Depression wurde mittels des *Hospital Anxiety and Depression Scores* (HADS) ermittelt, einem Selbsteinschätzungsfragebogen zur Erfassung dieser Merkmale im klinischen Alltag. Er beinhaltet 14 Items mit einer Skala von jeweils 0-3. Sieben Items sind der Kategorie Angst und sieben der Kategorie Depression untergeordnet, wozu jeweils ein Score berechnet wird (Range: 0-21). Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des jeweiligen Merkmals mit der auf einem Gebiet erreichten Punktzahl. Ab einem Score von 11 Punkten gilt das Merkmal als *vorhanden*. Ein Score von 7 oder weniger Punkten wertet es als *nicht vorhanden*. Ein

Score dazwischen wird als *zweifelhaft vorhanden* gedeutet (Zigmond und Snaith 1983). Als minimal klinisch relevante Veränderung gilt eine mittlere Score-Reduktion für HADS-A und HADS-D um 1,5 Punkte (Puhan et al. 2008) bzw. 1,6 Punkte (Smid et al. 2017).

2.3.5 Kognitive Leistungsfähigkeit

Als Screeningtools zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten wurden in dieser Arbeit das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und die *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (ACE-R) in der deutschen Version von 2007 verwendet (Nasreddine et al. 2005; Mioshi et al. 2006).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der *MoCA*-Test hat sich als validiertes Screening-Tool für milde kognitive Einschränkung (Mild Cognitive Impairment, MCI) hervorgetan (Nasreddine et al. 2005). Hierbei handelt es sich um einen zehnminütigen Test, der verschiedene kognitive Teilbereiche bewertet. Dazu gehören zeitliche und räumliche Orientierung, Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, visuell-räumliche Fähigkeiten, exekutive Funktion, sprachliche Fähigkeiten (Benennen und Sprachfluss), Aufmerksamkeit und Konzentration und die Fähigkeit zur Abstraktion. Insgesamt lassen sich maximal 30 Punkte erreichen. Ein Score von unter 26 Punkten kann einen Hinweis auf eine milde kognitive Einschränkung geben (Sensitivität 94%), wobei jedoch bei einer niedrigen Spezifität von 60% weiterführende Untersuchungen empfohlen sind (Davis et al. 2021).

Addenbrooke´s Cognitive Examination (ACE)

Die *Addenbrooke´s Cognitive Examination* (*ACE*) wurde zu einer genaueren Beurteilung der kognitiven Teilbereiche herangezogen. Für diese Studie diente die deutsche Übersetzung der *ACE-R* als Grundlage (Alexopoulos et al. 2010). Die Testung dauert 15 bis 20 Minuten. Ähnlich wie beim MoCA werden verschiedene kognitive Teilbereiche untersucht, deren Scores zum Schluss aufaddiert werden. Dazu gehören Aufmerksamkeit und Orientierung (18 Punkte), Gedächtnis (26 Punkte), Wortflüssigkeit (14 Punkte), Sprache (26 Punkte) und visuell-räumliche Fähigkeiten (16 Punkte). Insgesamt kann eine Maximalpunktzahl von 100 Punkten erreicht werden. Dabei zeigen höhere Scores eine bessere kognitive Leistung an. In der Literatur findet man zwei unterschiedliche Cut-Off-Werte für kognitive Einschränkung: ein Gesamtscore ≤82/100 (hohe Spezifität) oder ≤88/100 (hohe Sensitivität) (Larner und Mitchell 2014; Crawford et al. 2012). In dieser Studie wurde der Cut-Off-Wert mit der hohen Spezifität verwendet (82/100), damit ein

anhand des MoCA-Tests gefundener Hinweis auf eine MCI mittels der ACE-R spezifiziert werden konnte. Da einige Elemente in beiden Screeningtools identisch sind bzw. sich sehr stark ähneln, wurden die Tools beider Tests im vorliegenden Studienablauf zusammengefasst, indem zunächst der vollständige *ACE-R* durchgeführt und anschließend lediglich die zusätzlichen Aufgaben des MoCA abgefragt wurden.
Auf diese Weise konnte vermieden werden, dass aufgrund des Lerneffekts bei Wiederholung derselben Aufgabe verfälschte Ergebnisse entstehen konnten. Diese Taktik diente der Vereinfachung des Prozederes und bot außerdem einen Zeitvorteil.

2.3.6 Compliance

Nach Abschluss der PR-Maßnahme wurde die Trainingsadhärenz der Proband:innen anhand der schriftlichen Trainingspläne für die Medizinische Trainingstherapie (MTT) und Atemgymnastik ausgewertet. Dazu wurde die jeweilige tatsächliche Teilnahmehäufigkeit mit der zu Beginn der PR empfohlenen Anzahl an Trainingseinheiten verglichen sowie deren Dauer und Intensität dokumentiert.

2.4 Ethikvotum und Studiendatenbank

Am 27.02.2019 wurde der Ethikantrag zu dieser Studie von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg unter dem Aktenzeichen: 177/18 mit einem positiven Ethikvotum angenommen.
Daneben wurde die Studie am 29.03.2019 unter der Studiennummer NCT03895931 in die Datenbank der U.S. National Library of Medicine (ClinicalTrials.org) aufgenommen.

2.5 Datenerfassung und Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mittels ausgedruckter Fragebögen, in persönlichen Interviews sowie über praktische Tests. Die Datensammlung fand mit *Microsoft Excel* statt. Die anschließende statistische Auswertung geschah mit *IBM SPSS Statistics 27*. Dazu wurden Mittelwerte anhand des T-Test mit verbundenen Stichproben verglichen, Chi-Quadrat-Tests durchgeführt und Korrelationen zwischen metrischen Variablen anhand der Pearson-Produkt-Moment-Korrelationsanalyse untersucht. Für die Bewertung einer statistischen Signifikanz wurde ein p-Wert ≤0,05 verwendet. Die Literatursuche fand über *Pubmed.gov* statt. Die Verschriftlichung der Dissertation inklusive der Diagramm- und Tabellenerstellung erfolgte mittels *Microsoft Word* und *Excel*. Die Venn-Diagramme auf Seite 38 wurden anhand der Website *Biovenn.nl* erstellt (Hulsen et al. 2008).

3. Ergebnisse

3.1 Studienverlauf

Im Aufnahmezeitraum zwischen dem 18.02.2019 und dem 05.04.2019 sowie zwischen dem 01.07.2019 und dem 23.08.2019 wurden 32 LTx-Kandidat:innen und PR-Teilnehmer:innen an der Schön-Klinik Berchtesgadener Land in die Studie aufgenommen. Gründe für eine Nichtteilnahme waren überwiegend ein vom Standard abweichender PR-Ablauf, fehlende Motivation oder eine zu kurze Aufenthaltsdauer (Abbildung 2).

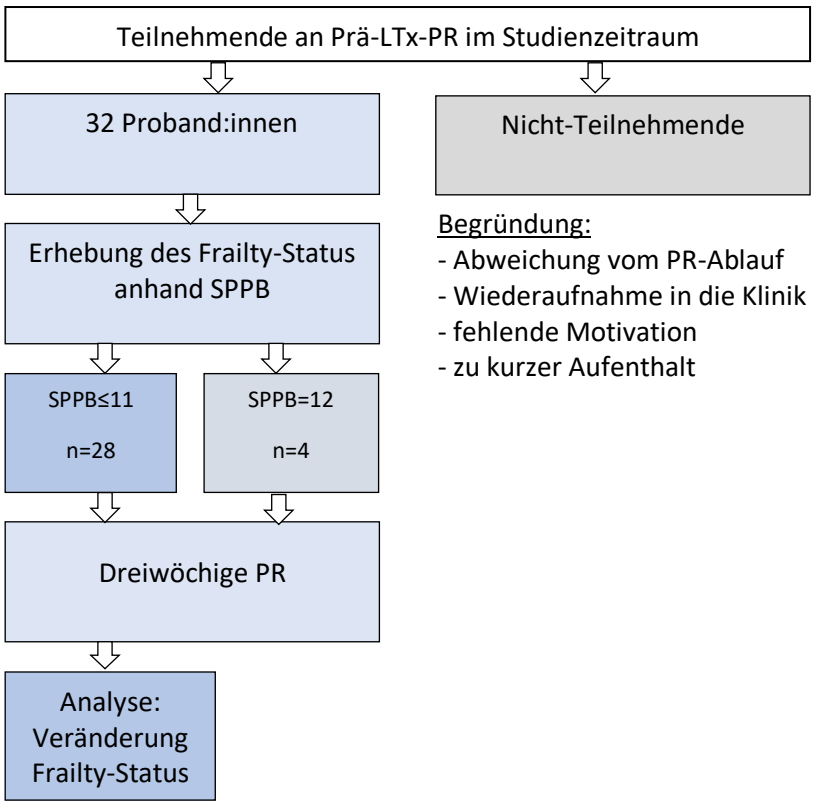

Abbildung 2: Studienablauf

Zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme wurde der Frailty-Status anhand der *Short Physical Performance Battery* (SPPB) erhoben. Für die finale Auswertung wurde eine Einteilung der Proband:innen in zwei Gruppen vorgenommen: SPPB<12 oder SPPB=12. Diese Einordnung hatte jedoch keinen Einfluss auf die anschließend stattfindende pneumologische Rehabilitation.

3.2 Beschreibung der Stichprobe – Baseline Charakteristika

Tabelle 8 stellt die Baseline Charakteristika der Proband:innen sowie die der beiden Untergruppen dar. Die Geschlechterverteilung war sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der SPPB<12-Gruppe ausgeglichen. Ebenso waren die Diagnosen COPD und ILD zu gleichen Anteilen vertreten. 4 der Proband:innen in der Gesamtgruppe und 3 in der

SPPB<12-Gruppe litten außerdem an einer kombinierten Form der Lungenfibrose mit Emphysem (CPFE). Das durchschnittliche Alter aller Teilnehmenden betrug 58,9 ± 4,8 Jahre bei einer Spannweite zwischen 48 und 63 Jahren. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Baseline-Testung und Abschlussmessung betrug mit 19 Tage etwas weniger als 3 Wochen. Es wurde ein durchschnittlicher BMI der Gesamtgruppe bei 26,2 ± 4,26 gemessen, was nach Definition der World Health Organisation als *übergewichtig* eingestuft wird (World Health Organisation 1995). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung standen fast ein Drittel (n=10) aller Teilnehmenden aktiv auf der Warteliste für eine Lungentransplantation, die übrigen befanden sich noch im Prozess der Listungsuntersuchungen. Der große Anteil der Langzeitsauerstoffversorgten (LTOT) bei 28 von 32 Teilnehmer:innen spiegelt die Schwere der Lungenerkrankung bei dem untersuchten Patientenklientel wider. 4 der 32 Studienkandidat:innen (12,5%) verwendeten zudem ein Gerät zur nächtlichen nicht-invasiven Beatmung (NIV).

Tabelle 8: Baseline Charakteristika, n=32

	Gesamt (n=32)	SPPB**<12** (n=28)	SPPB**=12** (n=4)
Weiblich, n (%)	17 (53,1%)	14 (50%)	3 (75%)
Männlich, n (%)	15 (46,9%)	14 (50%)	1 (25%)
Alter, J.	58,9 ± 4,8	59,7 ± 4,5	53,6 ± 3,4
Studienzeitraum, d	18,8	18,9	18,3
BMI, kg/m²	26,2 ± 4,1	26,2 ± 4,26	25,8 ± 3,3
Diagnose *COPD*, n (%)	14 (43,8%)	12 (42,9%)	2 (50%)
Diagnose *ILD*, n (%)	14 (43,8%)	13 (46,4%)	1 (25%)
Diagnose *kombiniert*, n (%)	4 (12,5%)	3 (10,7%)	1 (25%)
aktive LTx-Listung, n (%)	10 (31,3%)	9 (32,1%)	1 (25%)
LTOT, n (%)	28 (87,5%)	24 (85,7%)	4 (100%)
NIV, n (%)	4 (12,5%)	4 (14,3%)	0 (0%)

SPPB: Short Physical Performance Battery; PR: Pneumologische Rehabilitation; BMI: Body Mass Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; LTx: Lungentransplantation; LTOT: Long-term Oxygen Therapy; NIV: Non-invasive Ventilation

3.3 Primäre Fragestellung: Veränderung des SPPB-Scores durch PR

Zur Ermittlung des primären Outcomes wurde der SPPB-Frailty-Status vor und nach dreiwöchiger stationärer PR untersucht. In die Analyse wurden alle 28 Proband:innen miteinbezogen, die zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme einen SPPB-Score von unter 12 Punkten erreichten und dementsprechend ein postuliertes Verbesserungspotenzial aufwiesen. Abbildung 2 (S. 32) veranschaulicht das Vorgehen noch einmal grafisch.

Tabelle 9 (S. 34) stellt die durchschnittlich erreichten SPPB-Scores mit Unterkategorien vor und nach PR gegenüber. Bei einer Bandbreite zwischen 1 und 11 Punkten betrug der durchschnittlich erreichte SPPB-Score zum Rehastart 8,8 ± 2,3 Punkte (im Median

9 Punkte), was dem Frailty-Status *prefrail* entspricht. Bei der Abschlussmessung nach dreiwöchiger PR erlangten die Proband:innen einen durchschnittlichen SPPB-Score von 10,2 ± 2,1 Punkten (11 Punkte im Median), was als *non-frail* bewertet wird.

Die Untersuchung der einzelnen Kategorien des *SPBB*-Frailty-Scores zeigt insgesamt eine Verbesserungstendenz in allen drei Testbestandteilen. Die ermittelte durchschnittliche Leistungssteigerung im *Balance-Test* betrug 0,1 ± 0,76 Punkte und war nicht statistisch signifikant (p=0,326). Im *4m-Gehtest* nach PR waren die Proband:innen im Durchschnitt 0,77± 3,04 Sekunden schneller als vor PR. Diese Steigerung um 0,3 ± 0,81 Punkte war ebenfalls nicht statistisch signifikant. Jedoch konnte eine statistisch signifikante durchschnittliche Verbesserung im *Sit-to-Stand-Test* um 5,19 ± 3,83 Sekunden (1±0,7 Punkte) gemessen werden (p<0,001).

Tabelle 9: Veränderung in SPPB-Gesamtscore und -Unterkategorien nach Rehabilitation, n=28

		Mittelwert ± SD	Differenz (Post-Baseline) ± SD	95%- Konfidenzintervall der Differenz	*p*
Balance (0-4P)	Prä Post	3,8 ± 0,83 3,9 ± 0,38	0,1 ± 0,76	0,15-0,44	0,326
4m-Gehtest (0-4P)	Prä Post	3,2 ± 0,97 3,5 ± 0,79	0,3 ± 0,81	0,03-0,60	0,073
Sit-To-Stand (0-4P)	Prä Post	1,8 ± 1,10 2,8 ± 1,32	1,0 ± 0,7	0,68-1,25	**<0,001**
Gesamt (0-12P)	Prä Post	8,8 ± 2,23 10,2 ± 2,13	**1,4 ± 1,1**	0,96-1,83	**<0,001**
4m-Gehtest [s]	Prä Post	5,70 ± 3,36 4,93 ± 2,68	-0,77 ± 3,04	-1,95 - 0,41	0,189
Sit-to-Stand [s]	Prä Post	17,31 ± 5,52 12,12 ± 2,33	-5,19 ± 3,83	-6,77 - (-3,61)	**<0,001**

T-Test bei verbundenen Stichproben; ein niedrigerer SPPB-Score geht mit einer höheren Frailty einher
SPPB: Short Physical Performance Battery; SD: Standardabweichung

Abbildung 3 (S. 35) zeigt die Anteilsverschiebung der Frailty-Kategorien vor und nach PR. Die Gruppen *frail* (SPPB=8-9) und *prefrail* (SPPB≤7) reduzierten sich deutlich, während die Gruppe *non-frail* (SPPB≥10) starken Zuwachs bekam. Bei der Baseline-Messung erreichten 5 Proband:innen einen SPPB-Score von unter 8 Punkten und wurden somit als *frail* eingestuft. Nach der dreiwöchigen stationären Rehabilitation fielen dann nur noch 3 Proband:innen in die Kategorie *frail*. Die Gruppe *prefrail* schrumpfte ebenfalls von 10 auf 4 Proband:innen. Auf der anderen Seite vergrößerte sich der Anteil an Proband:innen mit der Einstufung *non-frail* von 13 auf 21 Teilnehmende.

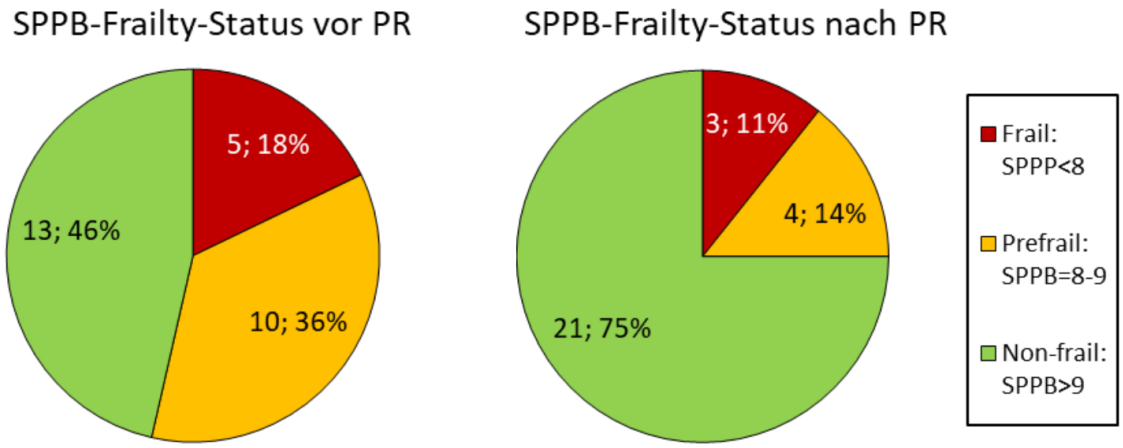

Abbildung 3: Frailty-Status vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR) anhand Short Physical Performance Battery (SPPB) bei Proband:innen mit initialem SPPB<12, n=28

Betrachtet man neben der durchschnittlichen Verbesserung auch die individuelle Steigerung im Frailty-Score (Abbildung 4) zeigt sich hierbei, dass 24 von 28 Proband:innen eine Verbesserung um mindestens einen Punkt (MCID=1) im SPPB-Score gelungen ist (Singer et al. 2018b; Perera et al. 2006). Der größte Punktunterschied zwischen Baseline-Messung und Abschlussmessung entsprach einem Zuwachs um 4 Punkten (bei 3 Proband:innen). Nur 4 Proband:innen erreichten keine Veränderung des SPPB-Scores, eine Verschlechterung wurde bei niemandem gemessen.

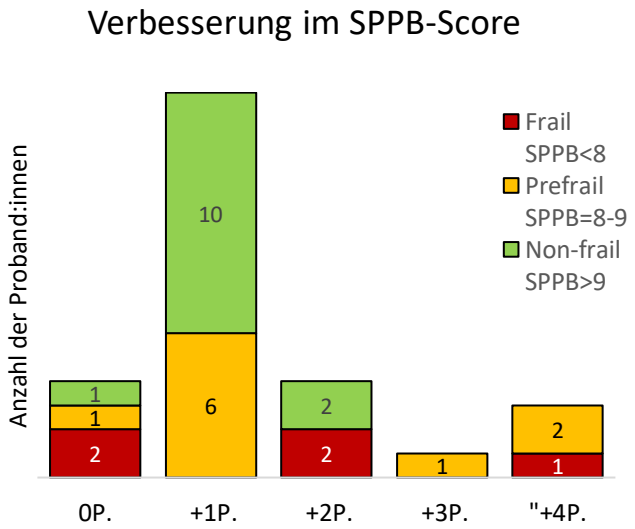

Abbildung 4: Individuelle Score-Verbesserung in der Short Physical Performance Battery (SPPB) nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach Baseline Frailty-Status, n=28

3.4 Sekundäre Fragestellungen:

3.4.1 Veränderung des FFP-Scores durch PR

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde die Analyse des FFP-Frailty-Status mit derselben Proband:innen-Stichprobe durchgeführt wie die Analyse des SPPB-

Frailty-Status (s. Abbildung 2, S.32). Bei 27 der 28 Proband:innen mit SPPB-Score <12 konnte neben der SPPB-Testung auch eine Untersuchung mittel des *Fried Frailty Phänotypen* vor und nach PR stattfinden. Für den Vergleich zwischen SPPB und FFP soll im Folgenden noch einmal daran erinnert werden, dass sich die beiden Scores in ihrer Auswertung reziprok zueinander verhalten. Dies bedeutet, dass ein niedriger SPPB-Score für ein größeres Ausmaß von Frailty steht, während umgekehrt ein niedriger FFP-Score einen geringeren Grad an Frailty anzeigt.

Tabelle 10 legt die Ergebnisse der FFP-Testung vor und nach PR dar. Der durchschnittliche FFP-Gesamtscore der Baseline-Messung von 1,9 ± 1,3 Punkten (im Median 2 Punkte, entspricht der Kategorie *prefrail*) konnte im Verlauf der PR auf 1,0 ± 1,1 Punkten (im Median 1 Punkt, *prefrail*) gesenkt werden. Insgesamt zeigte sich die Verbesserungstendenz auch in den einzelnen Unterkategorien des FFP: Die *subjektive Erschöpfung* konnte statistisch signifikant im Verlauf der PR bei der Hälfte der betroffenen Proband:innen reduziert werden (p=0,001). Keine signifikante Verbesserung konnte beim *Gewichtsverlust* erzielt werden. Eine statistisch signifikante Steigerung der *Handkraft* konnte im Mittel ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Im *4,57m-Gehtest* verbesserten sich die Proband:innen im Schnitt um -1,06 ± 3,64 Sekunden, was mehr als eine Halbierung der Punktzahl für dieses Item zur Folge hatte (p=0,01). Außerdem konnte die *körperliche Alltagsaktivität* statistisch signifikant um durchschnittlich 575,75 ± 1429,70kcal auf 2204,1 ± 974,8kcal gesteigert werden (p=0,046).

Tabelle 10: Veränderung in FFP-Gesamtscore und -Unterkategorien nach Rehabilitation, n=27

		Mittelwert ± SD	Differenz ± SD	95%- Konfidenz-intervall der Diff.	*p*
Gewichtsverlust (0-1)	Prä	0,19 ± 0,396	0 ± 0		
	Post	0,19 ± 0,396			
Erschöpfung (0-1)	Prä	0,74 ± 0,447	0,37 ± 0,49	0,18-0,57	**0,001**
	Post	0,37 ± 0,492			
Handkraft (0-1)	Prä	0,33 ± 0,480	0,03 ± 0,34	-0,10-0,17	0,574
	Post	0,30 ± 0,465			
Gehtest 4,57m (0-1)	Prä	0,37 ± 0,492	0,22 ± 0,42	0,06-0,39	**0,011**
	Post	0,15 ± 0,362			
Aktivität (0-1)	Prä	0,26 ± 0,447	0,26 ± 0,45	0,08-0,44	**0,006**
	Post	0,00 ± 0,000			
Gesamt (0-5)	Prä	1,89 ± 1,311	**0,89 ± 0,85**	0,55-1,22	**<0,001**
	Post	1,00 ± 1,109			
Handkraft [N]	Prä	27,11 ± 11,25	1,12 ± 4,63	-0,71 - 2,95	0,221
	Post	28,23 ± 9,25			
4,57m-Gehtest [s]	Prä	6,87 ± 3,95	-1,06 ± 3,64	-2,51 - 0,38	0,141
	Post	5,81 ± 3,16			
Aktivität [kcal]	Prä	1628,3 ± 1449,0	575,75 ± 1429,70	10,17 – 1141,32	**0,046**
	Post	2204,1 ± 974,8			

T-Test bei verbundenen Stichproben; ein höherer FFP-Score geht mit einer größeren Frailty einher; FFP: Fried Frailty Phenotype; SD: Standardabweichung; Diff: Differenz

In Abbildung 5 sind die Verteilungen des FFP-Frailty-Status vor und nach PR dargestellt. Analog zur Messung anhand der SPPB reduzierte sich hier der Anteil an der Gruppe *frail* (FFP≥3) um die Hälfte von 8 auf 4 Personen. Der Anteil in der Gruppe mit *Prefrailty* (FFP=1-2) sank ebenfalls von 15 auf 11 Proband:innen und die Gruppe *non-frail* (FFP=0) erreichte einen Zuwachs von 8 Personen.

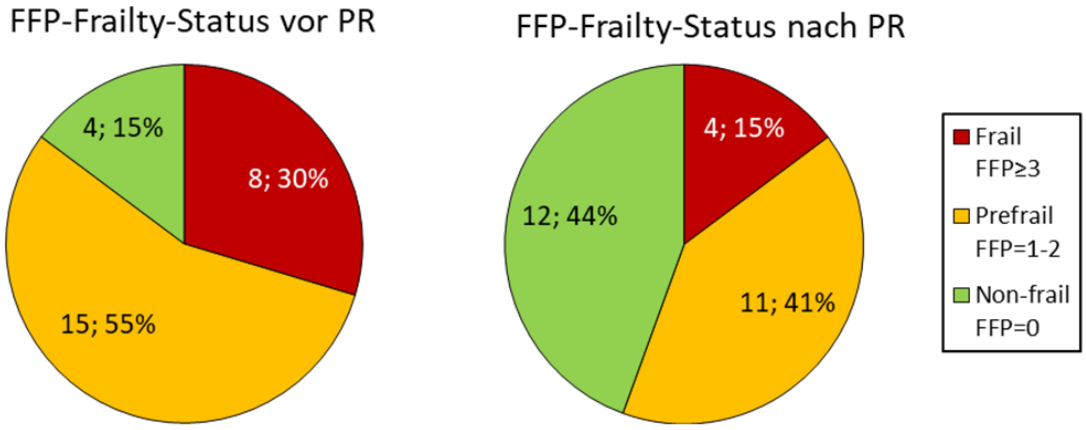

Abbildung 5: Frailty-Status vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR) anhand Fried Frailty Phenotype (FFP), bei Proband:innen mit initialer Short Physical Performance Battery (SPPB)<12; n=27

Die individuellen Verbesserungen (s. Abbildung 6) im FFP-Score reichten von 0 bis 3 Punkten. Ebenso wie bei der Frailty-Erfassung mittels SPPB konnten auch beim FFP keine Verschlechterungen im Verlauf der PR festgestellt werden. Es fiel allerdings ein deutlich höherer Anteil an Proband:innen mit gleichbleibender Punktzahl vor und nach PR (10 Proband:innen) im Vergleich zum SPPB-Frailty-Status (4 Proband:innen) auf. Hierbei muss beachtet werden, dass 4 dieser 10 Proband:innen ohne Verbesserung schon zu Beginn der PR den niedrigsten FFP-Score von 0 Punkten erreicht hatten und dementsprechend von Anfang an kein Verbesserungspotenzial im FFP besaßen.

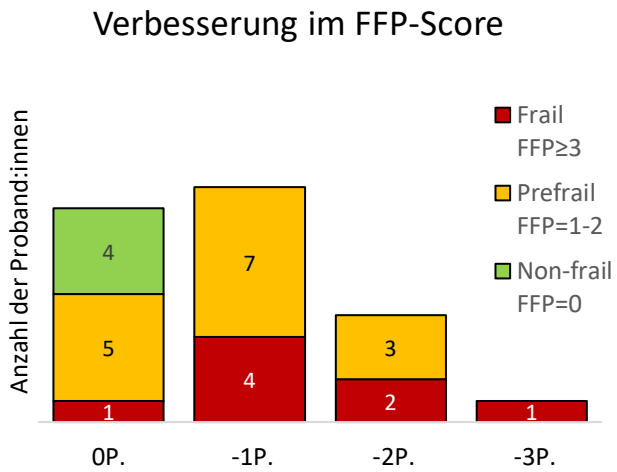

Abbildung 6: Individuelle Score-Verbesserung im Fried Frailty Phenotype (FFP) nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach Baseline-Frailty-Status, n=27

3.4.2 Prävalenz von Frailty bei LTx-Kandidat:innen in PR

Unter den insgesamt 32 in die Studie eingeschlossenen Proband:innen wurden zu Beginn der PR 5 Proband:innen mittels SPPB als *frail* und 10 als *prefrail* eingestuft. Etwas mehr als die Hälfte der LTx-Kandidat:innen wurde als *non-frail* eingestuft. Anhand des FFP fiel der Anteil an Frailty etwas höher aus: 8 von 31 Proband:innen fielen in die Kategorie *frail*, 18 Proband:innen wurden als *prefrail* und 5 wurden als *non-frail* eingestuft.

Abbildung 7 stellt die Überschneidung des nach SPPB und FFP eingeteilten Frailty-Status grafisch dar. Hier ist deutlich zu sehen, dass mittels der SPPB mehr Proband:innen in die Gruppe *non-frail* eingestuft wurden (16) als anhand des FFP (5 Personen). Alle durch den FFP als *non-frail* kategorisierte Personen, wurden auch durch die SPPB als *non-frail* eingestuft. Dagegen schätzte der FFP mehr Proband:innen als *prefrail* ein (18 Personen) als die SPPB (10 Personen). 8 Proband:innen wurden sowohl nach SPPB als auch FFP der Gruppe *prefrail* zugeteilt. Gemessen mit der SPPB fielen nur 5 Proband:innen in die Gruppe *frail*, anhand des FFP waren es 8 Personen. Die Überschneidung betrug 4 Proband:innen, welche anhand beider Scores als *frail* eingeschätzt wurden.

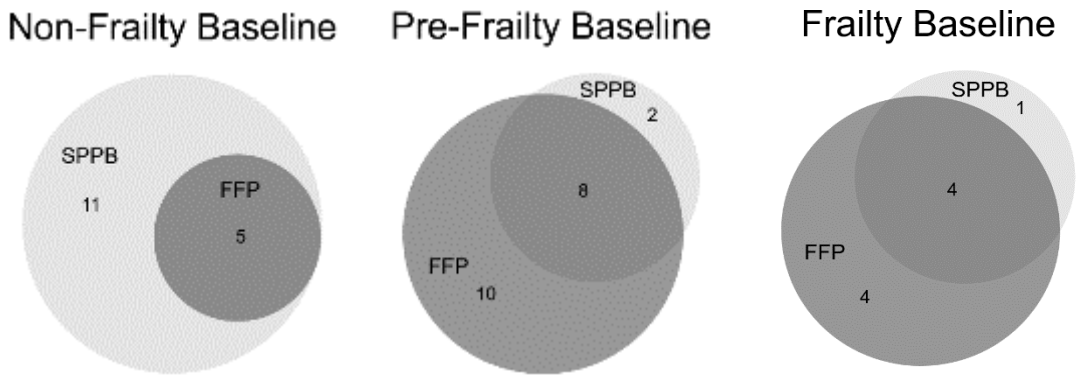

Abbildung 7: Überschneidung der Baseline-Einteilung nach Frailty-Status anhand Short Physical Performance Battery (SPPB) und Fried Frailty Phenotype (FFP), n=31

Ein Chi-Quadrat-Test zwischen Geschlecht und SPPB-Frailty-Status (SPPB≥10 vs. SPPB<10) wurde durchgeführt, wobei keine erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner als 5 waren. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Frailty-Status gesehen werden (x^2=0,473; p=0,492; φ=0,122).

Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von Frailty je nach zugrundeliegender Lungenerkrankung (COPD oder ILD) erfasst werden. Für den Chi-Quadrat-Test zwischen Lungenerkrankung und Frailty-Status (SPPB≥10 vs. SPPB<10) wurden die 4 Proband:innen mit einer Mischform aus COPD und ILD nicht miteinberechnet, um die Zellhäufigkeiten größer als 5 zu halten (x^2=0,144; p=0,705; φ=-0,072).

3.4.3 Frailty und Mobilität und Muskelkraft

Die in die Studie eingeschlossenen Proband:innen durchliefen neben der Frailty-Messung außerdem noch weitere körperliche Tests zur Beurteilung der Mobilität (TUG, 6MWT) und der Muskelkraft (Beinkraft). So konnten zum einen Veränderungen zwischen Baseline-Testung und Zustand nach PR gemessen und zum anderen Korrelationen der Testergebnisse mit dem Frailty-Status untersucht werden. Letztere wurden anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Ob anhand der gefundenen Korrelationen eine Kausalität abgeleitet werden kann, wird anschließend in Kapitel 4 (S.61) diskutiert.

Timed Up and Go Test (TUG)

31 Proband:innen absolvierten den *Timed Up and Go Test* (s. Tabelle *11*). Durchschnittlich wurde der Test zu Beginn der PR in 10,61 ± 4,70s durchlaufen. Am längsten benötigte dabei im Schnitt die Gruppe *frail* mit 17,61 ± 7,74s. Die Gruppe *non-frail* schaffte den TUG in der kürzesten Zeit (8,51 ± 2,38s). Nach PR sank die für den TUG benötigte Zeit in der Gesamtgruppe statistisch signifikant um 1,95 ± 2,74s (p<0,001).

Tabelle 11: Mittelwert ± Standardabweichung der benötigten Zeit für den Timed Up and Go Test vor und nach PR, aufgeschlüsselt nach SPPB Baseline-Frailty-Status, n=31

	TUG Baseline [s]	TUG nach PR [s]	Differenz Post-Baseline [s]	95% - Konfidenzintervall der Differenz	*p* der Differenz
Non-Frail (n=17)	8,51 ± 2,38	7,27 ± 1,70	-1,24 ± 1,42	-1,97 - (-0,51)	**0,002**
Prefrail (n=10)	11,38 ± 3,58	9,23 ± 1,09	-2,15 ± 3,04	-4,32 – 0,03	0,052
Frail (n=4)	17,61 ± 7,74	13,11 ± 3,09	-4,50 ± 5,01	-12,48 – 3,48	0,171
Gesamt (n=31)	10,61 ± 4,70	8,65 ± 2,59	-1,95 ± 2,74	-2,96 - (-0,95)	**<0,001**

TUG: Timed Up and Go Test; SPPB: Short Physical Performance Battery

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Bei 30 von 32 Proband:innen wurde vor und nach der PR ein *6-Minuten Gehtest* durchgeführt (Tabelle *12*). Die durchschnittlich zu Beginn der PR erreichte Gehstrecke der Gesamtgruppe lag mit 317,2m ± 101,9m deutlich unter der Norm von Gesunden (47,02 ± 14,26 % /Soll). Die Gruppe *frail* erreichte in der gegebenen Zeit mit durchschnittlich 188,7m ± 24,2m (29,77% ± 5,10%/Soll) die kleinste Distanz. Personen, die zu Beginn der PR als *non-frail* eingestuft worden waren, bewältigten im Schnitt die längste Strecke von 351,0m ± 100,0m. Auch diese lag jedoch noch deutlich unter dem Sollwert von Lungengesunden (48,72% ± 18,67% /Soll). Bei der Abfrage der *Borg-Skala* für Beine und

Atmung nach dem 6MWT gaben Personen aus der Gruppe *frail* durchschnittlich höhere Beschwerden an als Personen aus der Gruppe *prefrail* oder *non-frail (s.* Tabelle 12*).*

Tabelle 12: Mittelwert ± Standardabweichung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) vor PR aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30

	Non-frail, n=17	Prefrail, n=10	Frail, n=3	Gesamt, n=30
Distanz [m]	351,0 ± 100,0	298,2 ± 86,5	188,7 ± 24,2	317,2 ± 101,9
Distanz [%/Soll]	48,72 ± 18,67	38,10 ± 17,16	29,77 ± 5,10	47,02 ± 14,26
Borg-Skala Atmung	6,29 ± 2,31	6,90 ± 1,52	7,33 ± 1,53	6,60 ± 1,99
Borg-Skala Beine	3,88 ± 1,69	5,00 ± 1,83	6,67 ± 3,51	4,53 ± 2,06

Insgesamt konnte nach PR eine statistisch signifikante durchschnittliche Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke um 26,03 ± 35,82m (3,91 ± 5,32%/Soll; p<0,001) gemessen werden (s. Tabelle 13). Die größte Verbesserung erreichte die Gruppe *frail* mit im Schnitt 48,67 ± 5,03m (7,70 ± 1,39 %/Soll). Die kleinste durchschnittliche Verbesserung verzeichnete die Gruppe *non-frail* mit 18,65 ± 29,76m (3,91 ± 5,32%/Soll).

Tabelle 13: Veränderung in der 6MWD nach PR, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty, n=30

		Mittelwert ± Standardabweichung	95% - Konfidenzintervall der Differenz	*p*
Frail (n=3)	Diff. 6MWD [m]	48,67 ± 5,03	36,16 – 61,17	**0,004**
	Diff. 6MWD [%/Soll]	7,70 ± 1,39	4,25 – 11,15	**0,011**
Prefrail (n=10)	Diff. 6MWD [m]	31,80 ± 47,38	-2,09 – 65,69	0,063
	Diff. 6MWD [%/Soll]	4,73 ±6,93	-0,23 – 9,69	0,059
Non-frail (n=17)	Diff. 6MWD [m]	18,65 ± 29,76	3,35 ± 33,95	**0,020**
	Diff. 6MWD [%/Soll]	2,76 ± 4,42	0,49 – 5,04	**0,020**
Gesamt (n=30)	Diff. 6MWD [m]	26,03 ± 35,82	12,66 - 39,41	**<0,001**
	Diff. 6MWD [%/Soll]	3,91 ± 5,32	0,97 - 5,90	**<0,001**

T-Test bei gepaarten Stichproben
Diff.: Differenz; 6MWD: 6 Minute Walking Distance; SPPB: Short Physical Performance Battery

Beinkraft

Die Kraftmessung des M. quadriceps femoris erfolgte insgesamt an 30 der 32 Proband:innen (s. Tabelle 14, S. 41). Die zu Beginn der PR durchschnittlich erreichte Beinkraft betrug 240,5 ± 96,3N, wobei Proband:innen der Gruppe *frail* durchschnittlich 168,3 ± 73,3N und der Gruppe *prefrail* Zugeteilte 240,8 ± 110,6N erzielten. Die größte durchschnittliche Beinkraft zeigte die Gruppe *non-frail* mit 258,4 ± 88,3N. Nach der Rehabilitationsmaßnahme konnte ein durchschnittlicher Anstieg der Beinkraft in allen drei Untergruppen gemessen werden. Die durchschnittliche Zunahme der Beinkraft um 38,91 ± 45,01N in der Gesamtstichprobe war statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 14: Mittelwert ± Standardabweichung der Beinkraftmessung vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30

	Beinkraft Baseline [N]	Beinkraft nach PR [N]	Differenz Post-Baseline [N]	95% - Konfidenzintervall der Differenz	*p* der Differenz
Frail (n=4)	168,3 ± 73,3	204,1 ± 35,3	35,85 ± 54,21	-50,41 – 122,11	0,278
Prefrail (n=10)	240,8 ± 110,6	263,6 ± 98,3	22,79 ± 26,52	3,82 - 41,76	**0,024**
Non-Frail (n=16)	258,4 ± 88,3	308,1± 110,9	49,76 ± 51,06	22,55 - 76,96	**0,001**
Gesamt (n=30)	240,5 ± 96,3	279,4 ±104,0	38,91 ± 45,01	22,10 - 55,72	**<0,001**

Tabelle 15 stellt die Pearson-Korrelationen zwischen Frailty-Score (SBBP und FFP) und den körperlichen Tests dar sowie die Korrelation zwischen einer Veränderung im Frailty-Score und einer Veränderung in den Tests nach PR. Insgesamt zeigt sich die Tendenz, dass ein höherer Grad von Frailty zur Baseline-Messung mit schlechteren Ergebnissen in Beinkraft, TUG und 6MWT einherging. Besonders stechen hier die starken statistisch signifikanten Korrelationen des TUG und des 6MWT zu Beginn der PR mit den zum gleichen Zeitpunkt erhobenen Frailty-Scores hervor (p≤0,002). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen niedriger Baseline-Beinkraft und Frailty konnte für den FFP-Score nachgewiesen werden (r=-0,520; p=0,003). Des Weiteren zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen einer Verbesserung im SPPB-Score und einer verbesserten Leistung im TUG (r=-0,444; p=0,012) und 6MWD (r=0,395; p=0,031).

Tabelle 15: Pearson-Korrelation zwischen SPPB- und FFP-Frailty-Score zu Beginn der PR und deren Veränderung nach PR mit Beinkraftmessung, TUG und 6MWD und deren Veränderung nach PR

		SPPB-Score Baseline	SPPB-Score Veränderung	FFP-Score Baseline	FFP-Score Veränderung
Beinkraft Baseline [N]	Pearson-Korr.	0,173		**-0,520**	
	Sig. (2-seitig)	0,361		**0,003**	
	n	30		30	
Beinkraft Differenz nach PR [N]	Pearson-Korr.		-0,260		0,176
	Sig. (2-seitig)		0,166		0,352
	n		30		30
TUG Baseline [s]	Pearson-Korr.	**-0,791**		**0,602**	
	Sig. (2-seitig)	**<0,001**		**<0,001**	
	n	31		30	
TUG Differenz nach PR [s]	Pearson-Korr.		**-0,444**		0,229
	Sig. (2-seitig)		**0,012**		0,223
	n	31	31		30
6MWD Baseline [m]	Pearson-Korr.	**0,561**		**-0,660**	
	Sig. (2-seitig)	**0,001**		**<0,001**	
	n	30		30	
6MWD Differenz nach PR [m]	Pearson-Korr.		**0,395**		-0,322
	Sig. (2-seitig)		**0,031**		0,088
	n		30		29

PR: Pneumologische Rehabilitation; SPPB: Short Physical Performance Battery; FFP: Fried Frailty Phenotype; TUG: Timed Up and Go Test; 6MWD: 6 Minute Walking Distance; Sig. Signifikanz

3.4.4 Frailty und weitere Messungen im Rahmen der PR

Lungenfunktion

Tabelle 16 präsentiert die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung zu Beginn der PR mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie. Da sich COPD und ILD lungenfunktionell grundlegend voneinander unterscheiden, wurden die Messwerte im Folgenden ausnahmsweise nach Grunderkrankung getrennt dargestellt. Die vier Proband:innen mit einer Mischform aus beiden Erkrankungen (CPFE) wurden der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet. Wie bei der Schwere der Lungenerkrankung erwartet, zeigte sich eine deutlich verminderte Einsekundenkapazität und ein niedriger Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) sowie ein deutlich erhöhtes Residualvolumen der COPD-Subgruppe. Die ILD-Subgruppe präsentierte ebenfalls eine im Durchschnitt erniedrigte FVC bei einer im Vergleich zur COPD-Subgruppe deutlich höheren Einsekundenkapazität.

Tabelle 16: Mittelwerte ± Standardabweichung der Bodyplethysmographie zu Beginn der PR, eingeteilt nach Grunderkrankung, n=28

	COPD (n=14)	ILD (n=14)
RV [L]	5,76 ± 2,11	1,91 ± 0,92
RV [%/Soll]	281,74 ± 107,39	87,56 ± 50,17
VCin [L]	1,71 ± 0,92	2,37 ± 1,07
VCin [%/Soll]	49,13 ± 19,49	58,60 ± 22,46
FVC [L]	1,68 ± 0,93	2,42 ± 1,09
FVC [%/Soll]	49,94 ± 20,25	61,8 6± 23,80
FEV_1 [L]	0,89 ± 0,68	2,01 ± 0,90
FEV_1 [%/Soll]	31,48 ± 17,60	63,40 ± 25,59
FEV_1/FVC	51,67 ± 15,33	83,97 ± 11,91

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ILD: Interstitial Lung Disease; RV: Residualvolumen; VCin: inspiratorische Vitalkapazität, FVC: Funktionelle Vitalkapazität; FEV_1: Einsekundenkapazität

Laborparameter

Die im Rahmen der PR routinemäßig abgenommenen Parameter der venösen Blutuntersuchung (*Leukozytenzahl, CRP, Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinin*) wurden bei allen teilnehmenden Proband:innen erhoben. Die Pearson-Korrelationsanalyse zeigte hier einen positiven Zusammenhang zwischen dem zu Beginn der PR gemessenen Frailty-Grad und der Leukozytenzahl im Blut. Die Korrelation war gemessen anhand der SPPB größer (r=-0,550; p=0,001) als mittels des FFP (r=0,375; p=0,038). Über den Vergleich mit den Werten der letzten durchgeführten Blutentnahme wurde eine Veränderung der Werte im Verlauf der PR untersucht. Hier fiel eine geringe, jedoch statistisch signifikante Veränderung des Serum-Kreatinins um -0,032±0,080 mg/dl (p=0,034) nach PR auf.

Bioimpedanzanalyse (BIA)

Zur Untersuchung der Körperzusammensetzung durchliefen 30 Proband:innen eine *Bioelektrische Impedanzanalyse* zu Beginn der PR (s. Tabelle 17). Hier präsentierten sie im Schnitt einen übergewichtigen Körperbau mit einem BMI von 26,27 ± 3,91kg/m² und einem erhöhten Körperfettanteil bei 34,17 ± 11,72% (entspricht 155,52 ± 54,60%/Soll). Auch das Verhältnis von extrazellulärer Masse zu Körperzellmasse (ECM/BCM) lag im Durchschnitt auf Seiten der ECM bei 1,25 ± 0,27. Proband:innen der Gruppe *non-frail* wiesen mit dem im Schnitt niedrigsten Körperfettanteil (134,25 ± 54,97 %/Soll), dem kleinsten ECM/BCM-Quotienten (1,19 ± 0,22) und dem größten Phasenwinkel (5,00 ± 0,89°) die günstigste Körperzusammensetzung von allen drei Gruppen aufgeteilt nach SPPB-Frailty-Status auf. Der durchschnittlich höchste BMI und Körperfettanteil fand sich in der Gruppe *prefrail* mit 28,73 ± 3,55kg/m² und 35,64 ± 8,41% (189,68 ± 45,30 %/Soll). Die im Vergleich geringste Muskel- und Organzellmasse (BCM=75,61 ± 13,84 %/Soll) wurde bei der Gruppe *frail* festgestellt. Ebenso war hier das ECM/BCM-Verhältnis am ungünstigsten (1,61 ± 0,39) und der Phasenwinkel am kleinsten (3,88 ± 0,67°).

Tabelle 17: Mittelwert ± Standardabweichung der Messwerte aus der Bioimpedanzanalyse zu Beginn der Rehamaßnahme, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty, n=30

	Non-frail (n=17)	Prefrail (n=9)	Frail (n=4)	Gesamt (n=30)
Größe [m]	1,70 ± 0,09	1,75 ± 0,09	1,73 ± 0,14	1,72 ± 0,10
Gewicht [kg]	73,51 ± 15,55	87,90 ± 15,08	74,78 ± 7,38	77,99 ± 15,67
BMI [kg/m^2]	25,25 ± 3,90	28,73 ± 3,55	25,03 ± 2,59	26,27 ± 3,91
Körperfettanteil [%/Soll]	134,25 ± 54,97	189,68 ± 45,30	169,08 ± 30,44	155,52 ± 54,60
ECM/BCM	1,19 ± 0,22	1,20 ± 0,20	1,61 ± 0,39	1,25 ± 0,27
Phasenwinkel [°]	5,00 ± 0,89	4,89 ± 0,63	3,88 ± 0,67	4,82 ± 0,86

BMI: Body Mass Index; ECM: Extracellular Mass; BCM: Body Cell Mass

Abbildung 8 (S. 44) zeigt die durchschnittliche Körperzusammensetzung je nach SPPB-Frailty-Status. Insgesamt lag der Körperfettanteil durchschnittlich bei 25,69%, die Körperzellmasse (BCM) bei 23,73% und die extrazelluläre Masse (ECM) bei 28,14%. In der Gruppe *prefrail* war der Körperfettanteil mit 31,22% am höchsten, in der Gruppe *non-frail* mit 22,42% am niedrigsten. Proband:innen der Gruppe *frail* wiesen im Schnitt die geringste Muskel- und Organzellmasse (BCM) auf (19,35%).

Für beide Frailty-Scores stellte sich eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Verhältnis von extrazellulärer Masse zu Muskel- und Organmassse (ECM/BCM) heraus (r_{SPPB}=-0,396, p=0,030; r_{FFP}=0,574, p=0,001): Je höher der Grad an Frailty, desto höher - und damit ungünstiger - der ECM/BCM-Quotient (p≤0,030). Darüber hinaus zeigte sich für Frailty gemessen mittels des FFP eine negative Korrelation zur BCM (r= -0,474;

p=0,009) und zum Phasenwinkel (r=-0,474; p=0,009). Insgesamt konnte folglich mit zunehmender Frailty eine ungesündere Körperzusammensetzung beobachtet werden.

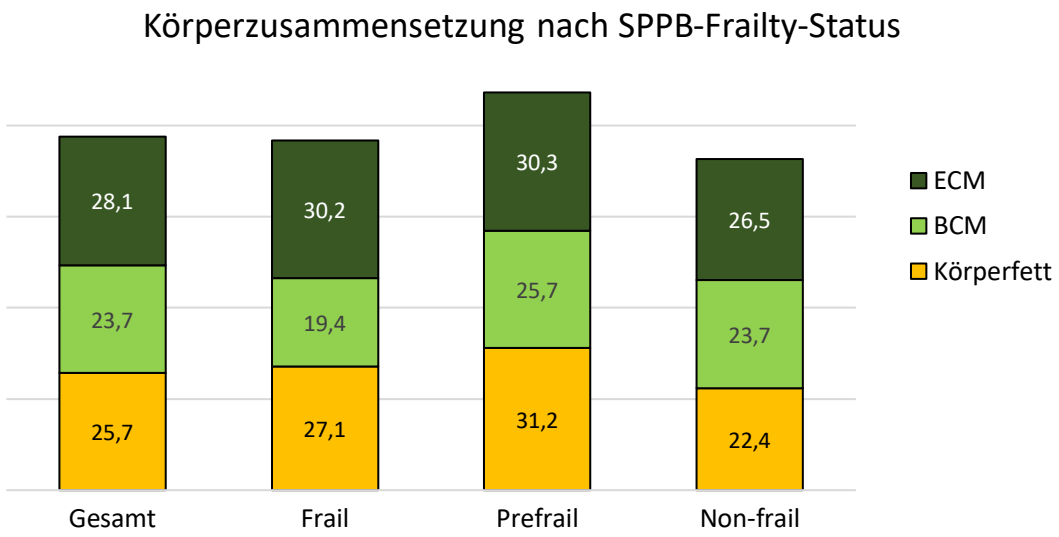

Abbildung 8: Durchschnittliche Körperzusammensetzung [in kg] gemessen anhand Bioimpedanzanalyse (BIA) zu Beginn der PR, nach Baseline-Frailty-Status (Short Physical Performance Battery), n=30
ECM: extrazelluläre Masse; BCM: Körperzellmasse

3.4.5 Frailty und sozialer/emotionaler Status und Lebensqualität

OSLO-3 – Soziale Untersützung

Im Durchschnitt ergab die Befragung der 32 Proband:innen eine *mittlere soziale Unterstützung* mit einem OSLO-3-Score von 9,97 ± 2,01 von insgesamt 14 Punkten. Im Gruppenvergleich aufgeteilt nach SPPB-Frailty-Status variierten die Punktzahlen nur leicht voneinander und fielen ausnahmslos in den Bereich der *mittleren Unterstützung* (9-11 Punkte). Den höchsten durchschnittlichen OSLO-3-Score hatten die Proband:innen aus der Gruppe *prefrail* mit 10,50 ± 2,12, dann folgte die Gruppe *non-frail* mit 9,88 ± 1,96 Punkten und zuletzt die Gruppe *frail* mit 9,20 ± 2,01 Punkten.

CRQ – Krankheitsspezifische Lebensqualität

Die Auswertung des CRQ-Fragebogens zu Beginn der PR ergab eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von 3,73 ± 0,86 von 7 Punkten (Tabelle 18, S. 45). Die erhobene krankheitsspezifische Lebensqualität war in der Gruppe *non-frail* mit 3,92 ± 0,81 Punkten am höchsten und in der Gruppe *frail* mit 2,75 ± 0,79 Punkten am geringsten. Auch in den Unterkategorien *Atemnot, Erschöpfung und Stimmung* erreichte die Gruppe *non-frail* jeweils die höchste, während die Gruppe *frail* die niedrigste Punktzahl angab. Nur bei der Kategorie *Krankheitsbewältigung* zeigte sich eine leicht höhere Punktzahl der Gruppe *prefrail* (4,07 ± 0,88) im Vergleich zur Gruppe *non-frail* (3,99 ± 1,06).

Tabelle 18: Mittelwert ± Standardabweichungen des Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) zu Beginn der PR (Maximalpunktzahl in Klammern), aufgeschlüsselt anhand SPPB-Baseline Frailty, n=31

	non-frail (n=17)	prefrail (n=10)	frail (n=4)	Insgesamt (n=31)
CRQ-Total (7)	3,92 ± 0,81	3,79 ± 0,79	2,75 ± 0,79	3,73 ± 0,86
Atemnot (7)	2,98 ± 0,95	2,78 ± 0,76	1,45 ± 0,53	2,72 ± 0,97
Erschöpfung (7)	4,25 ± 0,88	4,05 ± 1,09	3,00 ± 0,68	4,02 ± 0,99
Stimmung (7)	4,47 ± 1,05	4,27 ± 1,03	3,43 ± 1,23	4,27 ± 1,09
Krankheits-bewältigung (7)	3,99 ± 1,06	4,07 ± 0,88	3,13 ± 1,23	3,90 ± 1,04

PR: Pneumologische Rehabilitation; SPPB: Short Physical Performance Battery

In der Pearson-Korrelationsanalyse bestätigte sich der hier entstandene Eindruck einer Korrelation zwischen höherer Frailty und geringerer krankheitsspezifischer Lebensqualität (s. Tabelle 19). Dabei konnte eine positive Korrelation zwischen SPPB-Score und CRQ-Total-Score sowie der Unterkategorie *Atemnot* erhoben werden. Bei der Messung mittels des FFP zeigte sich eine starke negative Beziehung nicht nur zum CRQ-Gesamt-Score, sondern auch zu den Unterkategorien *Atemnot, Erschöpfung* und *Stimmung.*

Tabelle 19: Korrelation zwischen Baseline-CRQ und Frailty, gemessen mit SPPB (n=31) und FFP (n=30)

		SPPB-Score (n=31)	FFP-Score (n=30)
CRQ-Total	Pearson-Korr.	**0,360**	**-0,547**
	Sig. (2-seitig)	0,047	0,002
CRQ-Atemnot	Pearson-Korr.	**0,458**	**-0,684**
	Sig. (2-seitig)	0,010	0,000
CRQ-Erschöpfung	Pearson-Korr.	0,349	**-0,440**
	Sig. (2-seitig)	0,054	0,015
CRQ-Stimmung	Pearson-Korr.	0,246	**-0,385**
	Sig. (2-seitig)	0,182	0,036
CRQ-Krankheitsbewältigung	Pearson-Korr.	0,180	-0,359
	Sig. (2-seitig)	0,333	0,051

CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; SPPB: Short Physical Performance Battery; FFP: Fried Frailty Phenotype; Sig.: Signifikanz

Es konnte eine statistisch signifikante Steigerung im CRQ-Gesamt-Score um 0,92 ± 0,82 auf 4,65 ± 0,89 Punkte nach PR erhoben werden (p<0,001). Tabelle 20 zeigt, dass eine statistisch signifikante Steigerung auch in allen Unterkategorien stattfand (p<0,001).

Tabelle 20: Veränderung der Punktzahl im Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), n=31

	Differenz ± SD	95% Konfidenzintervall der Differenz	*p*
CRQ-Total	0,92 ± 0,82	1,22 - 0,62	**<0,001**
Atemnot	0,83 ± 0,81	1,12 - 0,53	**<0,001**
Erschöpfung	1,02 ± 0,97	1,38 - 0,67	**<0,001**
Stimmung	0,88 ± 0,99	1,24 - 0,52	**<0,001**
Krankheitsbewältigung	0,94 ± 1,09	1,34 - 0,54	**<0,001**

T-Test bei verbundenen Stichproben; SD: Standardabweichung

HADS – Hospital Anxiety and Depression Score

Alle 32 in die Studie eingeschlossenen Proband:innen beantworteten den HADS-Fragebogen vor und nach PR. Die prozentuale Ausprägung der psychischen Symptome sind in Abbildung 9 aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status dargestellt. In der Gesamtgruppe erreichten 7 Personen im HADS-D ≥ 11 Punkte, was für das Vorhandensein des Merkmals *Depression* spricht und 4 Personen im HADS-A ≥ 11 Punkte, was auf die Präsenz des Merkmals *Angst* hinweist. 2 Proband:innen erfüllten gleichzeitig beide Kriterien für *Angst* und *Depression*. Im Verlauf der PR-Maßnahme blieb die Anzahl der Proband:innen mit *Angst* gleich, während die Zahl der Proband:innen mit erfülltem Kriterium *Depression* von 7 auf 2 Proband:innen reduziert werden konnte.

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen nach Frailty-Status fiel eine prozentual höhere Präsenz von *Angst* und *Depression* in der Gruppe frail (60%) im Vergleich zu den Gruppen prefrail (40%) und non-frail (35-40%) auf (Abbildung 9).

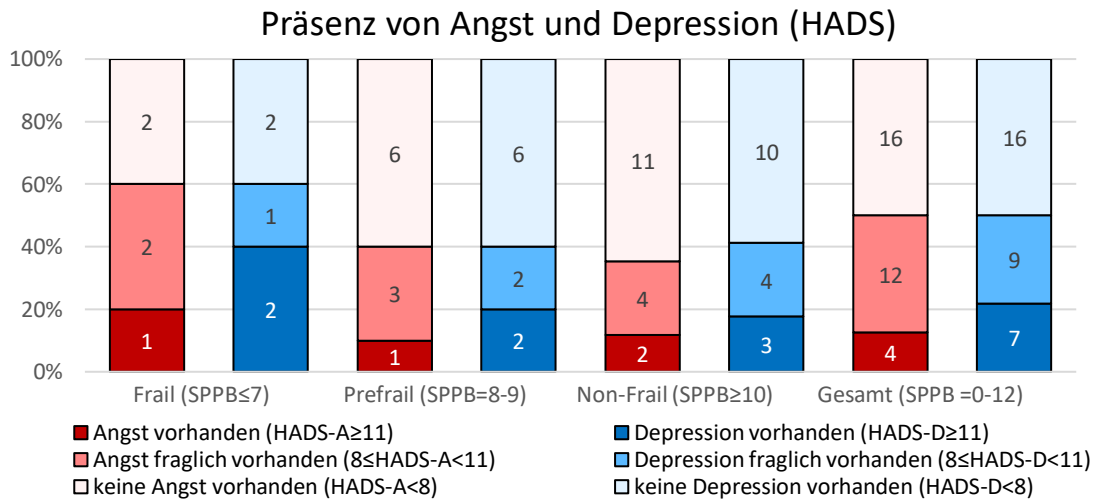

Abbildung 9: Ausprägung der Merkmale Angst und Depression nach Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) zu Beginn der PR, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=32

Tabelle 21 (S. 47) listet die Mittelwerte der zu Beginn der PR erreichten HADS auf. Der durchschnittliche HADS-A der Gesamtgruppe betrug 6,66 ± 3,59 Punkte (Merkmal *Angst* nicht vorhanden). Lediglich die Gruppe *frail* befand sich mit im Mittel 7,40 ± 3,58 Punkten zwischen den Grenzwerten 7, bis zu dem das Merkmal als *nicht vorhanden*, und 8, ab dem das Vorliegen des Merkmals als *fraglich vorhanden* gilt. Der durchschnittliche HADS-D der Gesamtgruppe wurde mit 7,56 ± 3,94 Punkten höher liegend gemessen, was ebenfalls in den genannten Grenzbereich fiel. Der HADS-D der Gruppe *frail* lag im Schnitt sogar bei 10,40 ± 5,27 Punkten, nur knapp unter dem Grenzwert des Kriteriums für *Depression* (11 Punkte).

Tabelle 21: Mittelwerte ± Standardabweichung im Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) zu Beginn der Rehabilitation, aufgeschlüsselt nach SPPB-*Baseline-Frailty-Status, n=32*

	Non-frail (n=17)	Prefrail (n=10)	Frail (n=5)	Insgesamt (n=32)
HADS A	6,53 ± 3,66	6,50 ± 3,81	7,40 ± 3,58	6,66 ± 3,59
HADS D	6,82 ± 3,84	7,40 ± 3,06	10,40 ± 5,27	7,56 ± 3,94

SPPB: Short Physical Performance Battery; HADS A: Anxiety; HADS D: Depression

In der Pearson-Analyse konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen HADS und SPPB (r_{HADS-A}=-0,29, p=0,876; r_{HADS-D}=-0,234, p=0,198) oder FFP (r_{HADS-A}=0,186, p=0,318; r_{HADS-D}=0,210, p=0,257) ermittelt werden. Allerdings wurde eine deutliche Korrelation zwischen CRQ-Baseline-Score und HADS-A (r=-0,567; p<0,001) und HADS-D (r=-0,544; p<0,002) gesehen. Demnach zeigten Proband:innen mit einer niedrigeren krankheitsspezifischen Lebensqualität ein höheres Risiko für Angst und Depression.

Tabelle 22 zeigt darüber hinaus die durchschnittliche Veränderung des HADS nach PR. Dabei zeigte sich jeweils eine statistisch signifikante Reduktion der Punktzahl in beiden HADS-Kategorien in der Gesamtgruppe. Der HADS-A wurde um 1,34 ± 2,68 Punkte (p=0,008) und der HADS-D um 1,56 ± 2,85 (p=0,004) gesenkt, diese Veränderung liegt knapp unter dem Grenzwert der MCID von 1,6 Punkten (Smid et al. 2017).

Tabelle 22: Mittelwert ± Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall der Veränderung des Hospital Anxiety and Depression-Scores (*HADS) nach PR, n=32*

Differenz (Post-Baseline)	Mittelwert ± Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz	*p*
HADS A	-1,34 ± 2,68	-0,38 – (-2,31)	**0,008**
HADS D	-1,56 ± 2,85	-0,53 – (-2,59)	**0,004**

T-Test bei gepaarten Stichproben; A: Anxiety; D: Depression

3.4.6 Frailty und kognitive Leistung

Von 32 Proband:innen durchliefen 30 eine kognitive Testung mittels *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)*. 2 Proband:innen konnten aufgrund einer Sprach- bzw. Sprechbarriere nicht getestet werden. Die Ergebnisse des kognitiven Assessments stellt Tabelle 23 (S. 48) dar.

Im MoCA-Test erzielten die untersuchten Proband:innen Scores zwischen 22 (schlechtestes) und 30 Punkten (bestes Ergebnis). Der im Durchschnitt erreichte MoCA-Score lag bei 26,87 ± 2,30 von 30 Punkten. Der ACE-R Totalscore wurde zwischen 81 und 100 Punkten bei im Schnitt 91,35 von 100 Punkten gemessen. Somit lagen die Ergebnisse beider Scores durchschnittlich im Bereich der *uneingeschränkten Kognition*. Die Proband:innen schnitten in der Kategorie *Wortflüssigkeit* mit 10,43 ± 1,92 von 14 Punkten (74,5% der Höchstpunktzahl) am schlechtesten ab.

Tabelle 23: Kognitive Leistung nach MoCA und ACE-R (Maximalpunktzahl in Klammern), aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30

	Mittelwert ± Standardabweichung			
	non-frail (n=17)	prefrail (n=9)	frail (n=4)	Insgesamt (n=30)
MoCA-Score (30)	27,29 ± 2,23	25,67 ± 2,40	27,75 ± 1,71	26,87 ± 2,30
ACE-R Total (100)	91,35 ± 4,97	87,67 ± 5,02	89,50 ± 5,80	90,00 ± 5,19
AO (18)	17,65 ± 0,61	17,22 ± 0,83	17,25 ± 0,96	17,47 ± 0,73
Gedächtnis (26)	23,29 ± 2,54	21,11 ± 2,89	20,75 ± 4,43	22,30 ± 3,04
Flüssigkeit (14)	10,35 ± 2,12	10,11 ± 1,90	11,50 ± 0,58	10,43 ± 1,92
Sprache (26)	24,71 ± 1,36	24,11 ± 1,54	24,00 ± 1,83	24,43 ± 1,45
Visuell-Räumlich (16)	15,35 ± 1,17	15,11 ± 1,05	16,00 ± 0,00	15,37 ± 1,07

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment;* ACE-R: *Addenbrookes Cognitive Examination revised;* SPPB: *Short Physical Performance Battery;* AO: *Aufmerksamkeit und Orientierung*

9 von 30 Proband:innen erzielten einen MOCA-Score <26 Punkten, was mit einem Verdacht auf eine *milde kognitive Einschränkung* (MCI) assoziiert ist. Jedoch erhielten davon nur 2 Personen den für eine MCI spezifischeren ACE-R-Gesamt-Score ≤82 Punkten. Eine Person wies zwar einen ACE-R-Score ≤82 auf, erreichte dennoch einen MoCA-Score von über 26 Punkten. Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Hinweise auf eine MCI nach Frailty-Status und angewandtem kognitiven Test.

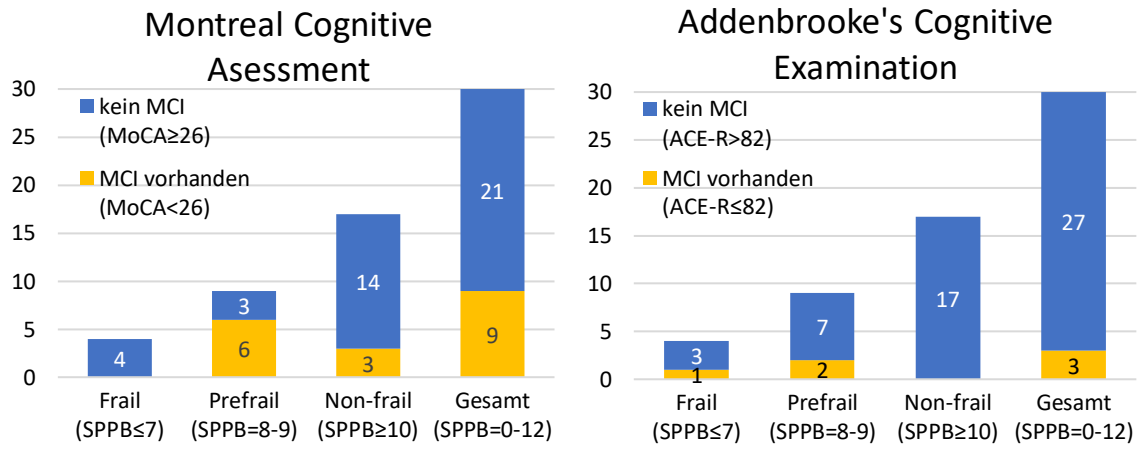

Abbildung 10: Häufigkeiten der Hinweise auf ein Mild Cognitive Impairment (MCI) anhand Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) aufgeteilt nach Baseline SPPB-Frailty-Status, n=30

In der Pearson-Korrelationsanalyse korrelierten die Ergebnisse von MoCA und ACE-R stark untereinander (r=0,801, p<0,001). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Frailty-Score und kognitivem Test konnte jedoch weder für den MoCA- noch für den ACE-R-Gesamtscore gesehen werden (r_{ACE-R}=0,133, p=0,484; r_{MoCA}=0,024, p=0,900). Dies veranschaulichen ebenso die beinahe horizontalen Trendlinien im Streudiagramm, welches die jeweils erreichten Gesamtpunktzahlen der kognitiven Tests in Beziehung

zum jeweiligen SPPB-Baseline-Score setzt (s. Abbildung 11). Somit konnte kein Zusammenhang zwischen Frailty und kognitivem Gesamtstatus beobachtet werden.

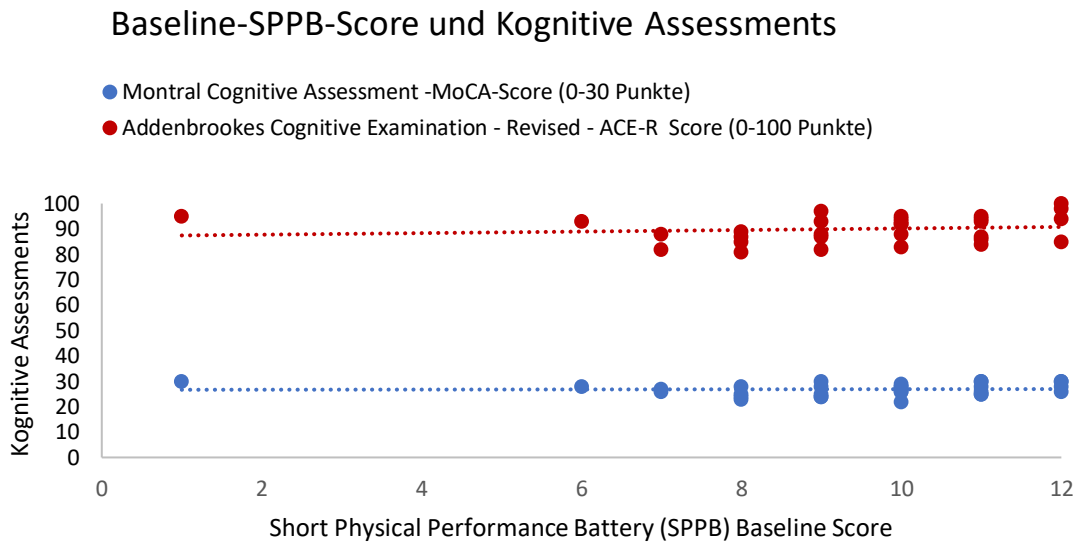

Abbildung 11: Beziehung zwischen Baseline-Frailty-Score (Short Physical Performance Battery - SPPB) und kognitivem Assessment mit linearen Trendlinien

In der Analyse der Unterkategorien des ACE-R stach jedoch eine statistisch signifikante positive Spearmann-Korrelation zwischen SPPB-Frailty-Score und erreichter Punktzahl in der Kategorie *Gedächtnis* hervor (rs =0,452, p=0,012). Diese Wechselbeziehung zwischen größerer Frailty und schlechterer Gedächtnisfunktion ist auch vage anhand der Trendlinien in Abbildung 12 zu erkennen, welche beide eine lineare Beziehung zwischen höherer Baseline-Frailty und schlechterem Abschneiden im Gedächtnistest andeuten.

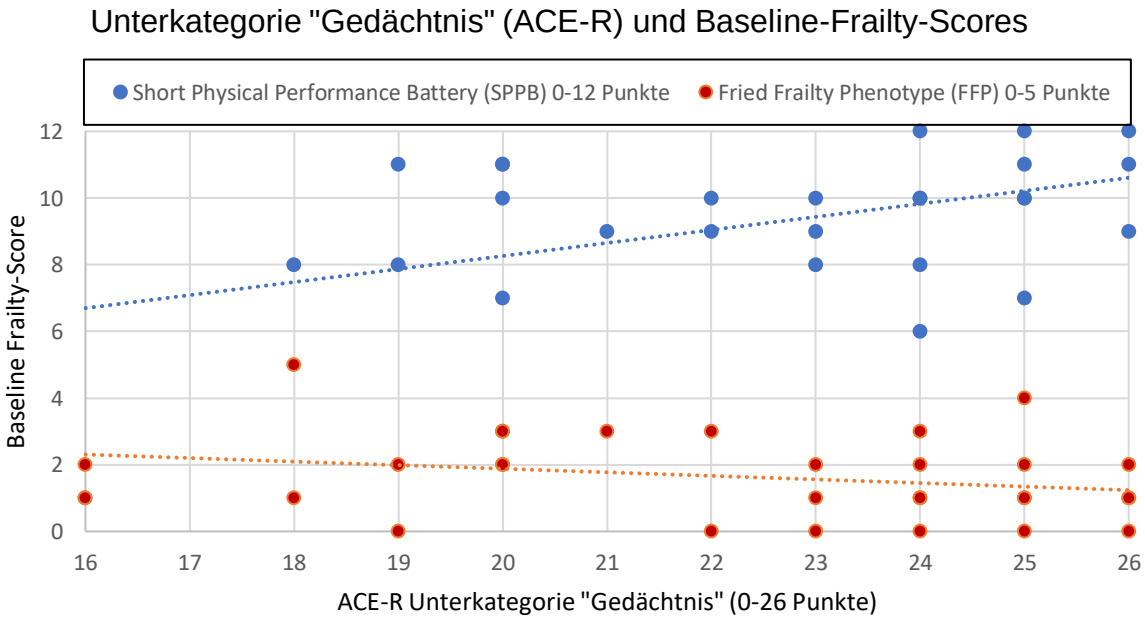

Abbildung 12: Streuung der Baseline-Frailty-Scores in Bezug auf die ACE-R-Unterkategorie "Gedächtnis", n=30

Dies zeigte sich für Frailty gemessen anhand beider Frailty-Scores. Die unterschiedliche Ausrichtung der Trendlinien in Abbildung 12 (S. 49) wird dabei durch das reziproke Verhältnis zwischen SPPB und FFP verursacht, wobei ein niedriger SPPB-Score mehr Frailty und ein niedriger FFP-Score weniger Frailty anzeigt.

3.4.7 Frailty und PR-Compliance

Die PR-Compliance wurde in der vorliegenden Studie anhand der Teilnahme an den Atemgymnastikkursen und an der Medizinischen Trainingstherapie (MTT) bestimmt, welche jeweils bei 31 Proband:innen dokumentiert werden konnte.

Atemgymnastik

Im Schnitt nahmen die Proband:innen an 4,0 ± 1,2 Atemgymnastikkursen pro Woche teil. Der Box-Plot in Abbildung 13 zeigt, dass sich die mediane Teilnahme an den Atemgymnastikkursen pro Woche unter den nach Baseline-SPPB-Score eingeteilten Gruppen kaum unterschieden, weshalb hier nicht auf einen Einfluss des Baseline-Frailty-Status auf die Teilnahmehäufigkeit an der Atemgymnastik geschlossen werden kann.

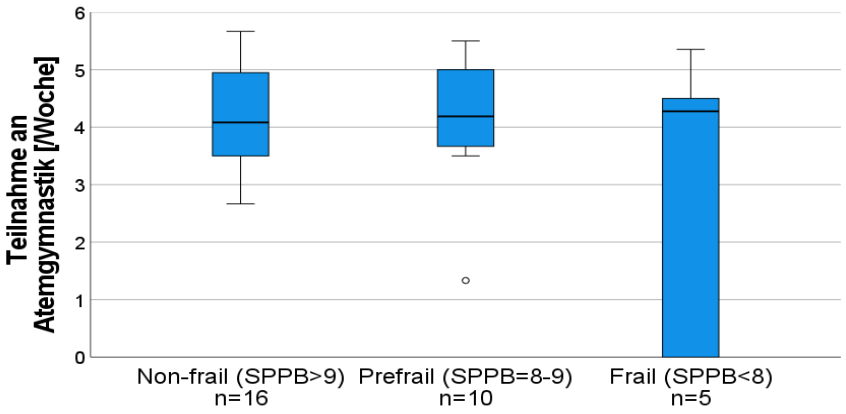

Abbildung 13: Kastendiagramm der Teilnahme an Atemgymnastik pro Woche, aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Status, n=31

Im Streudiagramm (Abbildung 14, S. 51) ist die Verbesserung in den Frailty-Scores nach PR gegen die Teilnahmehäufigkeit an den Atemgymnastikkursen pro Woche aufgetragen. Anhand der breiten Streuung sowohl für die Verbesserung im SPPB- als auch im FFP-Score ließ sich kein Einfluss der Teilnahme auf die Frailty-Verbesserung erkennen.

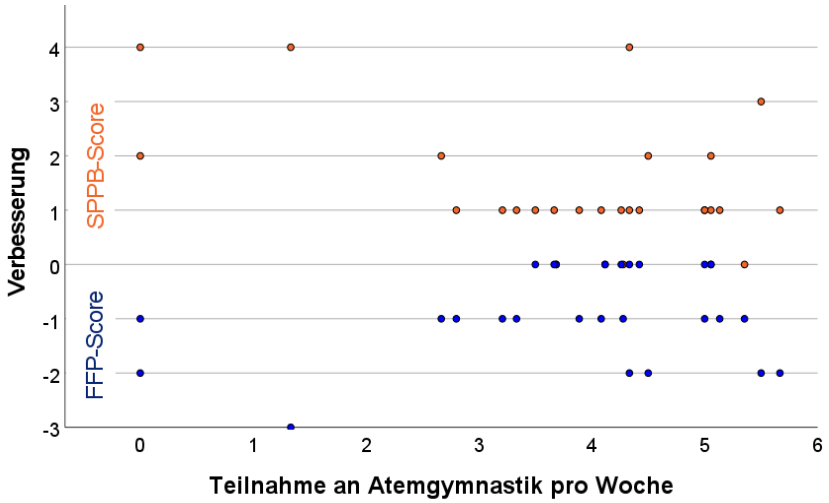

Abbildung 14: Streudiagramm zwischen Teilnahme an Atemgymnastik pro Woche und Verbesserung der Frailty-Scores (Short Physical Performance Battery -SPPB und Fried Frailty Phenotype - FFP)

Medizinische Trainingstherapie (MTT)

Im Durchschnitt besuchten die Proband:innen 4,8 ±1,26 Einheiten der Medizinischen Trainingstherapie pro Woche. Das entsprach 78,5% der von den Sporttherapeut:innen bei der individuellen Eingangsuntersuchung empfohlenen Trainingseinheiten. Der im Rahmen dieser Studie ermittelte Frailty-Grad hatte keinen Einfluss auf die Erstellung des Trainingsplans. Dennoch wurden den Proband:innen der Gruppe *frail* und *prefrail* im Mittel weniger Trainings pro Aufenthalt und eine kürzere Dauer der Einheiten empfohlen als den Proband:innen mit dem Baseline-Frailty-Status *non-frail (s.* Tabelle 24*)*. Dementsprechend korrelierte die Dauer einer individuellen Trainingseinheit stark mit dem zu Beginn der PR sowohl mittels SPPB (r=0,612; p<0,001) als auch mittels FFP gemessenen Frailty-Score (r=-0,611; p<0,001).

Tabelle 24: Mittelwert ± Standardabweichung der empfohlenen sowie der tatsächlich besuchten Einheiten der Medizinischen Trainingstherapie (MTT) sowie deren Dauer, aufgeschlüsselt nach SPPB*-Baseline-Frailty-Status, n=31*

	Empfohlene MTT-Einheiten [pro Aufenthalt]	Tatsächlich besuchte MTT-Einheiten [%/Soll]	Tatsächlich besuchte MTT-Einheiten [pro Woche]	Dauer einer MTT-Einheit [min]
Non-frail (n=16)	17,31 ± 2,55	77,65 ± 20,93	4,76 ± 1,31	58,09 ± 18,79
Prefrail (n=10)	15,70 ± 3,92	73,82 ± 21,53	4,66 ± 1,55	43,70 ± 8,90
Frail (n=5)	15,60 ± 3,13	90,32 ± 7,23	5,33 ± 0,30	31,70 ± 10,53
Gesamt (n=31)	16,52 ± 3,14	78,46 ± 19,90	4,82 ± 1,28	49,19 ± 17,84

Im Box-Plot (Abbildung 15) konnten leichte Unterschiede der medianen Teilnahme an der MTT zwischen den nach Baseline-SPPB-Frailty-Status eingeteilten Gruppen beobachtet werden. Personen, die zu Beginn der PR als *frail* eingestuft worden waren, nahmen im Schnitt an 90,3% der empfohlenen Trainingseinheiten teil, während Personen aus der Gruppe *prefrail* im Schnitt lediglich 73,8% ihres Solls erfüllten.

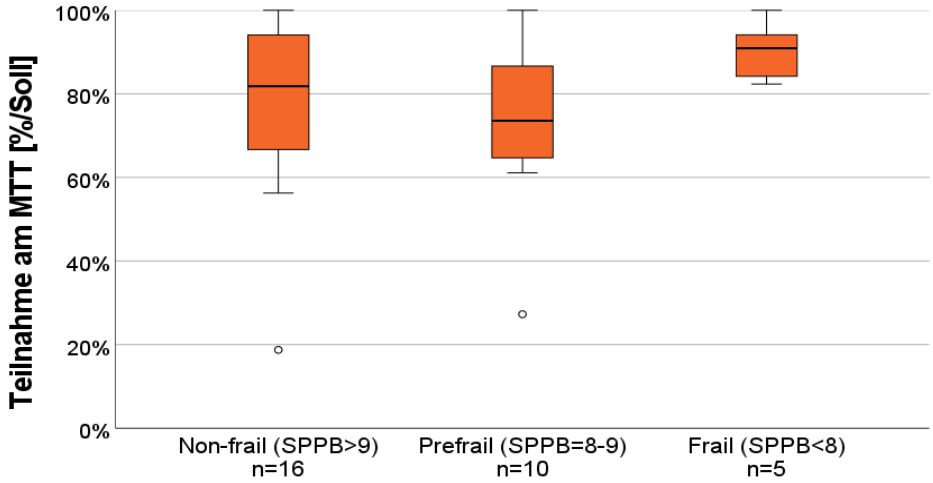

Abbildung 15: Kastengrafik der Teilnahme an der Medizinischen Trainingstherapie (MTT) [%/Soll], aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status mit jeweiligem Median, n=31

Aufgrund der breiten Streuung der Verbesserung im Frailty-Score aufgetragen an der MTT-Compliance (Abbildung 16) ließ sich keine Trendlinie ziehen. Somit konnte kein linearer Zusammenhang zwischen diesen Messgrößen festgestellt werden.

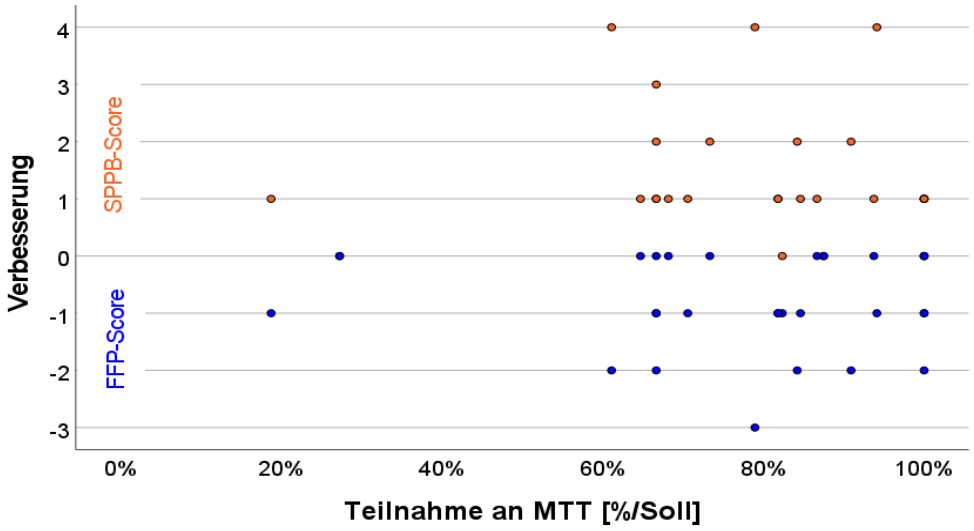

Abbildung 16: Streudiagramm zwischen prozentualer Teilnahme an der empfohlenen Medizinischen Trainingstherapie (MTT) und Verbesserung im Frailty-Score nach PR (SPPB orange und FFP blau), n=31

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign und -ablauf

Zur Untersuchung der Fragestellung wurde das Design der prospektiven Beobachtungsstudie ausgewählt. Im Vergleich zu einer randomisiert kontrollierten Studie bot dieser Studientyp für die Proband:innen den Vorteil, dass ihre Studienteilnahme keine Abweichungen vom geplanten Rehabilitationsprogramm erforderte. Ein Ausschluss von der gesamten PR oder von einzelnen Elementen im Zuge einer etwaigen Randomisierung wäre ohnehin weder medizinisch noch ethisch in dem stattgehabten Setting vertretbar gewesen. Denn der Aufenthalt der Proband:innen an der Klinik diente ausschließlich dem Zweck der PR-Teilnahme, für die bereits zahlreiche vorteilhafte Effekte auf LTx-Kandidat:innen gezeigt werden konnten (s. 1.4 Pneumologische Rehabilitation, S.15). Da alle Proband:innen am gleichen PR-Programm teilnahmen, musste bei der Auswertung der Daten von keinem Unterschied in der Performance ausgegangen werden. Zusammenfassend war das gewählte Studiendesign als eine nicht randomisierte, kontrollierte Studie ethisch unproblematisch und dennoch für die Fragestellung zweckmäßig und angemessen.

Die Zeitpunkte der Studienassessments lagen zu Beginn und zum Ende der PR, sodass die Teilnehmenden ohne Einschränkungen ihr vorgesehenes Rehabilitationsprogramm durchführen konnten. Dabei konnte eine Beeinflussung des PR-Ablauf weder seitens der Behandelnden noch seitens der Patient:innen stattfinden, da die Ergebnisse aus den initialen Frailty-Messungen erst zum Abschluss der PR bekannt gegeben wurden. Dennoch kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass ihre Rolle als Testpersonen die Leistung der Proband:innen während ihrer PR-Teilnahme beeinflusst hat (Hawthorne-Effekt).

4.1.2 Studienkollektiv

Die untersuchte Stichprobe dieser Studie ist mit 32 Proband:innen klein und bedingt damit eine zurückhaltende Interpretation aller aufgeführten Ergebnisse. Insbesondere Subgruppenanalysen wurden daher mit den gebotenen Einschränkungen durchgeführt und sollten nur mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Dagegen sollte ebenso die sehr geringe Gesamtanzahl von LTx-Kandidat:innen in Deutschland (ca. 700 im Jahr 2019) und deren Verfügbarkeit in einem Reha-Setting beachtet werden, wodurch eine größere

Stichprobe einen deutlich längeren Studienzeitraum oder eine Multi-Center-Untersuchung erfordert hätte (Eurotransplant Statistics Report Library 2022b, 2022d). Am statistisch hochsignifikanten Ergebnis des primären Outcomes zeigt sich allerdings, dass die Stichprobengröße für die primäre Fragestellung ausreichend war.

Die Rekrutierung der Proband:innen für die Studie erfolgte ohne Vorselektion nur auf Basis der Einschlusskriterien. Dennoch gelang es nicht, alle LTx-Kandidat:innen einzuschließen, die theoretisch für eine Studienteilnahme in Frage gekommen wären. Gründe hierfür waren meist formaler Natur, da einige LTx-Kandidat:innen bereits in andere Studien des Hauses eingebunden waren, welche den gewöhnlichen PR-Ablauf beeinflussten. Deshalb kann ein geringer, wenn auch nicht beabsichtigter, Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Es wurden ausschließlich LTx-Kandidat:innen mit den beiden häufigsten Grunderkrankungen eingeschlossen, die in Deutschland zu einer LTx führen (COPD und ILD). Motiv für den Ausschluss anderer Grunderkrankungen, insbesondere der Zystischen Fibrose als dritthäufigster LTx-Anlass, war u.a. die deutlich jüngere Altersstruktur. Da Frailty mit einer starke Assoziation zum Altern einhergeht, hätte ein großer Altersunterschied zwischen den einzelnen Proband:innen möglicherweise einen Confounder bilden und damit die Ergebnisinterpretation erschweren können.

4.1.3 Frailty-Messung

Die *Short Physical Performance Battery* (SPPB) wurde bei der Studienplanung für die Messung des primären Outcomes ausgewählt, weil vorausgegangene Studien bereits Auswirkungen von auf diese Weise gemessener Frailty auf das Ausscheiden von der Warteliste, den LTx-Erfolg und die Mortalität von LTx-Kandidat:innen gezeigt hatten (Singer et al. 2015; Singer et al. 2018a). Ein besonderes Merkmal des ursprünglich für den geriatrischen Bereich entwickelte *Fried Frailty Phenotype* (FFP) im Vergleich zur SPPB ist die Integration nicht nur physischer, sondern auch psychischer Aspekte von Frailty. Dementsprechend eignete sich der FFP sehr gut ergänzend als sekundärer Outcomeparameter. Darüber hinaus bot die FFP-Testung den Vorteil, dass sie schon in zahlreichen Studien weltweit und über unterschiedliche Themenbereiche verteilt eingesetzt und schließlich auf weitere Fachbereiche wie zum Beispiel auf Studien zu LTx-Kandidat:innen übertragen wurde (Rozenberg et al. 2016; Singer et al. 2015; Singer et al. 2018a).

Wie oben erwähnt, messen beide in dieser Studie verwendeten Frailty-Scores überwiegend körperliche Frailty und setzen sich jeweils aus Einzelmessungen zusammen. Sie enthalten einen gemeinsamen Test in minimal abgewandelter Form – den *4m*- bzw. *4,57m-Gehtest*. Während die *Short Physical Performance Battery* jedoch rein aus körperlichen Funktionstests besteht, beinhaltet der *Fried Frailty Phenotype* daneben auch einen psychischen Parameter (*subjektive Erschöpfung*) und einen Verlaufsparameter (*Gewichtsverlust*). Beim Vergleichen der Frailty-Scores sollte dieser Unterschied immer präsent sein. Dass beide Frailty-Scores dennoch deutlich miteinander in Verbindung stehen und den Frailty-Status tendenziell vergleichbar einordnen, zeigt ihre starke negative Korrelation zu Beginn (r=-0,631; p<0,001) und zum Ende der PR (r=-0,682; p<0,001), welche in Abbildung 17 grafisch dargestellt ist. Ebenso korrelierte eine Veränderung im SPPB-Score nach PR stark mit einer Veränderung im FFP-Score (-0,597; p<0,001). Die negative Korrelation erklärt sich durch die reziproke Punktverteilung von FFP im Vergleich zur SPPB, wobei ausgeprägte Gebrechlichkeit bei der SPPB durch einen niedrigen und beim FFP durch einen hohen Punktescore gekennzeichnet ist.

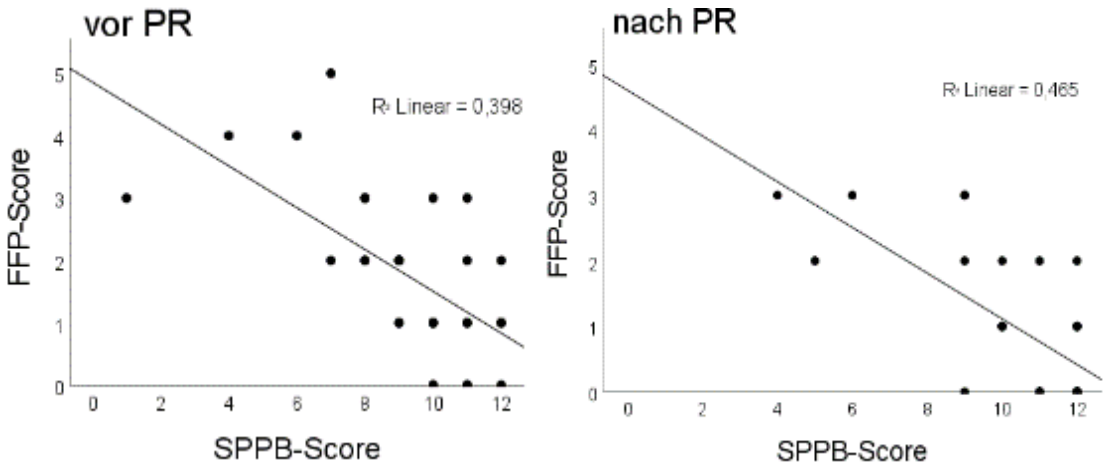

Abbildung 17: Streudiagramm zwischen SPPB-Score und FFP-Score jeweils vor und nach PR, n=31

Bei der Messung der einzelnen Frailty-Parameter konnte gemäß der Versuchsbedingungen keine Verblindung der Versuchsleitung stattfinden. Dennoch ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Erwartung der messenden Person (Rosenthal-Effekt) unwahrscheinlich, da sich die Datenerhebung nach einem festen Versuchsprotokoll richtete und somit kaum Spielraum für Ergebnisinterpretation gegeben ist.

Auf die Verwendung anderer Frailty-Scores, welche beispielsweise eine kumulative Herangehensweise an das Konzept *Frailty* beinhalten, wurde in dieser Studie verzichtet, weil diese häufig eine Kumulation von Gesundheitsdefiziten bewerten, was bei den ohnehin

bereits schwer lungenkranken Proband:innen wenig sinnvoll gewesen wäre. Zum Ausgleich wurden in der Studie jedoch weitere körperliche, psychische, kognitive und soziale Faktoren und ihrer Wechselwirkungen mit Frailty als sekundäre Outcomes untersucht.

4.1.4 Weitere Erhebungen

Neben der Hauptfragestellung nach dem Effekt der PR auf den Frailty-Status, soll diese Arbeit einen fundierten Beitrag zum Verständnis von Frailty bei LTx-Kandidat:innen in PR leisten. Daher wurden verschiedene körperliche, psychische und kognitive Parameter im Rahmen der Studie erhoben. Der folgende Abschnitt reflektiert die wichtigsten Beweggründe, die zur Verwendung einzelner Tests ausschlaggebend waren.

Der *Timed Up and Go Test* (TUG) ist ein funktioneller Screeningtest der Balancefähigkeit, Gehgeschwindigkeit und Sturzgefahr im Alltag (Podsiadlo und Richardson 1991). Da all diese Komponenten mit Frailty assoziiert sind, wurde der TUG in die Testbatterie mitaufgenommen. Zudem gibt es bereits Hinweise darauf, dass ein langsamerer TUG bei älteren Menschen mit Frailty in Zusammenhang steht (Hassani et al. 2015).

Als unabhängiger Parameter der Muskelfunktion wurde in der vorliegenden Studie die Maximalkraft des M. quadriceps femoris gemessen, wobei eine Reduktion der Muskelmasse und -funktion mit Frailty assoziiert ist (Bone et al. 2017).

Der Ernährungszustand und die Körperzusammensetzung sind wichtige Messgrößen in Zusammenhang mit Frailty, nicht nur, weil (ungewollter) Gewichtsverlust einen Bestandteil des *Fried Frailty Phänotypen* darstellt (Fried et al. 2001), sondern auch, weil ein Verlust der Muskelmasse und -funktion eng mit Frailty assoziiert ist (Cruz-Jentoft et al. 2018). Auf der anderen Seite gelten sowohl eine ausgeprägte Adipositas als auch eine „schwere muskuläre Dekonditionierung ohne Rehabilitationspotential“ als allgemeines Risiko für einen operativen Eingriff - wie zum Beispiel einer LTx, weshalb der Body Mass Index (BMI) auch Teil der Risikoberechnung der Wartelistensterblichkeit von LTx-Kandidat:innen ist (Bundesärztekammer 2017). Ferner wurde Fettleibigkeit (BMI>30kg/m²) mit erhöhtem Risiko für Transplantatversagen und Mortalität nach LTx assoziiert (Lederer et al. 2011). Dennoch liefert der BMI, der nur die Körpergröße und das Körpergewicht enthält, keine hundertprozentig verlässlichen Informationen zur Körperzusammensetzung. Ob ein im Vergleich zur Norm erhöhtes/vermindertes Körpergewicht auf die Zunahme/Abnahme der Fettmasse, der Muskelmasse oder des Körperwassers zurückzuführen ist, ist jedoch durchaus relevant. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich eine Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA) durchgeführt, welche eine genauere Analyse der Körperzusammensetzung bei geringem Kosten- und Zeitaufwand liefert.

Zur Analyse der kognitiven Funktion wurden das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und die *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* (ACE-R) ausgewählt. Der Vorteil des MoCA gegenüber der weit verbreiteten und anerkannten *Minimental State Examination* (MMSE) liegt in der sensitiveren Erkennung einer MCI, während die MMSE besonders gut für die Beurteilung eines späteren Stadiums einer Demenz geeignet ist (Nasreddine et al. 2005). Da die Wahrscheinlichkeit für eine fortgeschrittene Demenz bei der hier untersuchten mittelalten Proband:innenstichprobe mit regelmäßigen Vorstellungen und Kontrollen beim Transplantationszentrum jedoch als gering eingestuft werden konnte, wurde das MoCA dem MMSE vorgezogen. Zur genaueren Spezifizierung in verschiedene Unterkategorien wurde dann die ACE-R verwendet, die als revidierte Fassung (*ACE-R*) ihrer ursprünglichen Version und der MMSE in der Erkennung von Demenz überlegen ist (Mioshi et al. 2006; Larner und Mitchell 2014).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Veränderung des Frailty-Status durch stationäre PR

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Verbesserung des SPPB-Frailty-Scores nach dreiwöchiger stationärer PR unter den 28 LTx-Kandidat:innen mit initialem SPPB-Score<12. Der durchschnittliche Anstieg betrug dabei 1,4 Punkte und lag sowohl über dem von Singer und Kolleg:innen (MCID=1) als auch über dem von Perera et al. (MCID=0,99-1,34) ermittelten minimal klinisch relevantem Unterschied für eine Verbesserung der SPPB-Performance (Singer et al. 2018b; Perera et al. 2006). Damit sind diese Ergebnisse nicht nur statistisch signifikant, sondern auch von klinischer Relevanz. Die beobachtete Verbesserung zeichnete sich in allen drei Unterkategorien der SPPB ab, wobei nur die deutliche Steigerung im *Sit-To-Stand Test* statistisch signifikant war.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Anteil von Frailty und Prefrailty in der untersuchten Stichprobe durch die PR eindeutig reduziert werden konnte. Besonders hervorzuheben ist die deutliche Anteilsreduktion der Proband:innen mit initialem Frailty-Status *frail* von 5 auf 3 (SPPB<8) und des Frailty-Status *prefrail* (SPPB=7-8) von 10 auf 4 hin zu einer Vergrößerung der Gruppe *non-frail* (SPPB >9) von 13 auf 21 Proband:innen (s. Abbildung 3, S.35).

In einer Beobachtungsstudie von Singer et al. aus dem Jahre 2015 stieg das Risiko für das Versterben oder Ausscheiden von der Warteliste vor einer Lungentransplantation mit jedem Punktverlust auf der SPPB-Skala um mehr als die Hälfte an (HR=1.53) (Singer et al. 2015). Außerdem konnte gesehen werden, dass jeder Punktverlust auf der SPPB-

Skala mit einer um 20% höheren Mortalität nach LTx assoziiert war. Gebrechliche Personen (SPPB ≤7) hatten dabei im Vergleich zu Personen ohne Frailty ein um 12% höheres Risiko, im ersten Jahr nach der LTx zu versterben (Singer et al. 2018a). Vor diesem Hintergrund könnte die in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich gemessene SPPB-Verbesserung um 1,4 Punkte sowie die deutliche Reduktion der als *frail* eingestuften Proband:innen einen relevanten Unterschied im Hinblick auf das Ausscheiden von der Warteliste und der Mortalität vor und nach LTx bedeuten. Um dies eindeutig zu belegen, sollte das Studiendesign zukünftiger Arbeiten eine Beobachtung der Proband:innen über den PR-Zeitraum hinaus beinhalten (siehe 4.4. Limitationen, S.71).

Die gemessene Senkung des FFP-Scores um durchschnittlich 0,9 Punkte nach PR liegt knapp unter der Grenze für eine Verbesserung mit klinischer Relevanz (MCID=1 Punkt, Singer et al. 2018b). Nichtsdestoweniger zeigte sich auch hier eine deutliche Reduktion der Gruppe *frail* (FFP<3) von 8 auf 4 und der Gruppe *prefrail* (FFP=1-2) von 15 auf 11 Proband:innen hin zu einer Vergrößerung der Gruppe *non-frail* (FFP=0) von 4 auf 12 Personen. Wie bei der Frailty-Messung mittels SPPB konnte auch beim FFP-Score keine individuelle Verschlechterung im Verlauf der PR gesehen werden.

In der Literatur finden sich bisher kaum Studien, die den Effekt einer pneumologischen Rehabilitation auf den Frailty-Status von LTx-Kandidat:innen untersuchen und diese wenigen konzentrierten sich bislang auf das ambulante Setting. So ermittelten Singer et al. 2018 beispielsweise in einer Pilotstudie eine SPPB-Score-Verbesserung um 1,0 ± 1,9 Punkte und eine FFP-Score Senkung um −0,6 ± 1,0 Punkte durch eine achtwöchige ambulante auf einer mobilen App basierten Trainings- und Ernährungsintervention für LTx-Kandidat:innen mit initialem SPPB-Score<12 (Singer et al. 2018b). Diese Verbesserung des Frailty-Scores ist vergleichbar zu der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Differenz, welche sogar geringfügig stärker ausfiel. Der Unterschied könnte mit dem stationären Charakter und der damit verbundenen gesteigerten Intensität (4-6 Trainingseinheiten pro Woche vs. 3 im ambulanten Setting) sowie der Multimodalität der Maßnahme verbunden sein. Obgleich die PR-Dauer im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit drei statt acht Wochen (der international übliche Zeitrahmen einer ambulanten PR) deutlich kürzer war, ist die Gesamtanzahl der durchgeführten Trainingseinheiten in beiden Studien durchaus vergleichbar. Für unsere Proband:innen wurden im Schnitt 16,5 Trainingseinheiten pro Aufenthalt geplant, was bei einer Trainingsadhärenz von 78,5% eine tatsächliche Teilnahme an rund 13 Einheiten pro PR ergab. In der Pilotstudie von Singer wurde die Trainingsadhärenz bei 60% von 24 geplanten Trainings beschrieben, dies bedeutet durchschnittlich 14,4 Trainingseinheiten pro Proband:in

(Singer et al. 2018b). Unbedingt sollten die kleinen Fallzahlen (n=15 und n=28) beider Arbeiten beachtet werden, welche den Interpretationsspielraum limitieren. Des Weiteren muss aufgrund der limitierten Höchstpunktzahl des SPPB bei 12 Punkten (definitionsgemäß die vollständige Abwesenheit von Frailty) berücksichtigt werden, dass sich Proband:innen mit einem höheren Baseline-Score prinzipiell um weniger Punkte verbessern können als Proband:innen mit einem niedrigeren Baseline-Score. Dies gilt es folglich beim Vergleich der Studie von Singer und Kolleg:innen (Baseline-SPPB: 9,7 ±1,0) mit unserer, im Mittel etwas gebrechlicheren, Proband:innen-Stichprobe (Baseline-SPPB: 8,8 ± 2,3) zu bedenken.

Hinsichtlich der Frailty-Messung mittels FFP präsentierten Maddocks und Kolleg:innen ebenfalls vergleichbare Ergebnisse anhand einer prospektiven Studie über den Effekt einer 8-wöchigen ambulanten PR auf den FFP-Status bei COPD-Patient:innen (jedoch keine LTx-Kandidat:innen). Sie konnten mittels einer großen Stichprobe (n=816) zeigen, dass sich im Laufe der Maßnahme der Anteil der als *frail* eingestuften Proband:innen von 20 auf unter 10 Prozent mehr als halbierte und sich zu Gunsten der Gruppen *prefrail* und *non-frail* verschob. Letztere Gruppe konnte ihre Größe verdoppeln (Maddocks et al. 2016). Obwohl zum Vergleich weder die unterschiedliche Ausprägung der untersuchten Lungenerkrankungen (COPD aller Grade vs. LTx-Kandidat:innen) noch das andersartige Setting (ambulant vs. stationär) vernachlässigt werden sollten, lässt sich dennoch erkennen, dass die Resultate Parallelen zu der hier vorliegenden Arbeit aufweisen, in welcher die Gruppe *frail* (FFP≤3) ebenfalls im Laufe der PR halbiert und die Gruppe *non-frail* (FFP=0) verdreifacht werden konnte. Zusammenfassend passen die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse also gut zum bisherigen Stand der Forschung und ergänzen das Gesamtbild um Erkenntnisse im stationären Bereich.

4.2.2 Prävalenz von Frailty unter LTx-Kandidat:innen in PR

Unter den in dieser Arbeit untersuchten Proband:innen zeigte sich eine Frailty-Prävalenz von 16% (SPPB≤7) bzw. 26% (FFP≥3), sowie eine Prävalenz von Prefrailty bei 31% (SPPB=8-9) bzw. 58% (FFP=1-2). Diese Daten entsprechen den Ergebnissen anderer Studien über LTx-Kandidat:innen und Patient:innen mit fortgeschrittener chronischer Lungenerkrankung mit einer Prävalenz zwischen 10-45% je nach Messmethode und untersuchter Patient:innengruppe. Eine Arbeit von Mittal und Kolleg:innen, welche das Vorkommen von Frailty (gemessen anhand des FFP) bei Patient:innen mit chronischer Lungenerkrankung aller Schweregrade in pneumologischer Rehabilitation untersuchte, fand eine Prävalenz für Frailty bei 18% und Prefrailty bei 64% (Mittal et al. 2016). Unter LTx-

Kandidat:innen fanden Singer et al. in ihrer multizentrischen Beobachtungsstudie eine Frailty-Prävalenz von 10% (SPPB≤7) bzw. 28% (FFP≥3) (Singer et al. 2015). Bei Rozenberg und Kolleg:innen betrug die Prävalenz gemessen anhand des FFP und zwei davon geringfügig abgewandelten Scores 26-30% (Rozenberg et al. 2016). Eine weitere Studie zu LTx-Kandidat:innen mit ILD beschrieb eine Frailty-Häufigkeit (FFP≥3) von 24% (Montgomery et al. 2020). Die bisher höchste Frailty-Prävalenz von 45% unter LTx-Kandidat:innen ermittelten Wilson et al., wobei dieser Arbeit jedoch ein Defizit-Index der Frailty-Messung zugrunde lag und deshalb nur bedingt mit unserer und den oben erwähnten Studien verglichen werden kann (Wilson et al. 2016).

Die erhobene Prävalenz in unserer Studie bezieht sich auf LTx-Kandidat:innen in einer pneumologischen Rehabilitationsklinik. Dies sollte bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, um einen Referral-Bias zu vermeiden. Ebenso sollte nicht übergangen werden, dass nicht alle LTx-Kandidat:innen, die im Studienzeitraum an einer PR in der *Schön-Klinik Berchtesgadener Land* teilnahmen, aufgrund der Einschlusskriterien und Notwendigkeit der Einwilligung in die Studie eingeschlossen werden konnten, weshalb die tatsächliche Prävalenz unter Umständen geringfügig abweichen könnte. Dennoch zeigt diese Arbeit deutlich, dass Frailty und insbesondere Prefrailty unter LTx-Kandidaten in PR in deutlichem Ausmaß vorhanden sind.

Einige Arbeiten, die Frailty in der älteren Bevölkerung untersuchten, fanden eine höhere Frailty-Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (Fried et al. 2001). In unserer Studie konnte dagegen kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied von der erwarteten Frailty-Prävalenz bei LTx-Kandidat:innen gefunden werden. Dies kann zum einen am Unterschied in der Altersstruktur der deutlich jüngeren LTx-Kandidat:innen liegen. Zum anderen gilt es zu beachten, dass der zu diesem Zweck durchgeführte Chi-Quadrat-Test aufgrund der kleinen Fallzahl lediglich anhand der groben Unterscheidung zwischen SPPB<10 und SPPB≥10 durchgeführt werden konnte, da die Zellhäufigkeiten ansonsten zu klein gewesen wären. Daher konnte keine detaillierte Aussage im Hinblick auf den Unterschied zwischen Frailty und Prefrailty gemacht werden, wozu eine größere Gesamtstichprobe nötig gewesen wäre. In Bezug auf den Unterschied zwischen COPD und ILD stimmt unsere Bilanz mit einer Studie von Singer et al. überein, in der ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Frailty je nach Grunderkrankung der LTx-Kandidat:innen gefunden werden konnte (Singer et al. 2015).

4.2.3 Frailty, Mobilität und Muskelkraft

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen Frailty, Mobilität und Muskelkraft aufgezeigt werden. Ferner wurden mit vorausgehenden Arbeiten vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen im Rahmen der PR gemessen, welche teilweise auch mit einer Verbesserung im Frailty-Status korrelierten.

Timed Up and Go Test (TUG)

In der unserer Arbeit konnte eine starke Korrelation zwischen TUG und Frailty bei LTx-Kandidat:innen sowohl anhand der SPPB als auch mittels FFP erhoben werden. Eine langsamere Performance im TUG ging demnach mit ausgeprägterer Frailty einher. Auch korrelierte eine Verbesserung im SPPB-Score im Verlauf der PR mit einer Verbesserung im TUG. Im Hinblick darauf, dass der TUG ein Messinstrument für die Balancefähigkeit, Gehgeschwindigkeit und Sturzgefahr im Alltag ist, welche als Dispositionen ebenfalls mit Frailty assoziiert sind, erscheint der gemessene Zusammenhang plausibel.

Die für den TUG durchschnittlich benötigte Zeit sank in der Gesamtgruppe deutlich um 1,95s nach PR. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Verbesserung, finden sich in der Literatur keine Angaben über eine MCID bei einer vergleichbaren Proband:innengruppe. Für Patient:innen mit Hüftarthrose ermittelten Wright et al. eine MCID von 1,4s, wonach die vorliegende Verbesserung auch als klinisch relevant einzustufen wäre (Wright et al. 2011). Laut der Originalarbeit ist ein TUG <10s mit mehr Unabhängigkeit im Alltag assoziiert und ein geriatrisches Review ermittelte einen TUG>13,5s als Indikator für ein höheres Sturzrisiko (Podsiadlo und Richardson 1991; Barry et al. 2014). Vor diesem Hintergrund sind die hier gemessenen durchschnittlichen Verbesserungen der Untergruppen *frail* (von 17,6s auf 13,1s) und *prefrail* (von 11,4s auf 9,2s) durchaus bemerkenswert und möglicherweise klinisch relevant.

6-Minute-Walking-Test (6MWT)

Eine kurze *6-Minuten Gehstrecke* (6MWD) oder eine Distanzverringerung im Verlauf ist ein Risikofaktor für Hospitalisierung und eine erhöhte Mortalität bei Patient:innen mit chronischer Lungenerkrankung (Holland et al. 2014; Singh et al. 2014; Du Bois et al. 2011). Für LTx-Kandidat:innen zeigte eine Studie aus dem Jahr 2008, dass eine größere 6MWD nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit vor einer Transplantation, sondern auch noch nach dem Eingriff erhöht (Martinu et al. 2008). Auch in unserer Studie erreichten die LTx-Kandidat:innen mit durchschnittlich 317,2m nur 47,02% der Distanz von Lungengesunden. Dies liegt etwa auf gleicher Höhe mit der Baseline-Messung der Pilot-Studie von Singer et al. bei 287,5m sowie mit Ergebnissen einer großen retrospektiven

Analyse am *Klinikum Berchtesgadener Land* aus dem Jahre 2015 bei 246,4m (COPD) und 293,4m (ILD) (Singer et al. 2018b; Kenn et al. 2015). Metaanalysen konnten den positiven Effekt einer PR auf die 6MWD bei Patient:innen mit COPD (+43,93 m) und ILD (+40,07m) bereits nachweisen (McCarthy et al. 2015; Dowman et al. 2021). Und auch für LTx-Kandidat:innen präsentieren die Daten von Kenn und Kolleg:innen eine Verbesserung von +55,9±58,3m nach fünfwöchiger PR (Kenn et al. 2015). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Verbesserung der 6MWD um +26,03m in der Gesamtgruppe fällt im Gegensatz dazu kleiner aus, wobei die PR-Dauer mit knapp 3 Wochen ebenfalls geringer war. Dennoch bewegt sich auch dieses Ergebnis im Bereich der 2011 von Puhan und Kolleg:innen für Patient:innen mit schwerer COPD (FEV_1<45%) beschriebenen MCID=26m (Puhan et al. 2011).

Da eine langsamere Gehgeschwindigkeit ein Bestandteil von beiden in dieser Arbeit verwendeten Frailty-Scores ist, überrascht die starke Korrelation zwischen kleinerer 6MWD und größerem Ausmaß an Frailty nicht. Ebenso ist vor diesem Hintergrund plausibel, weshalb die Verbesserung im SPPB-Frailty-Status und ein 6MWD-Zuwachs einen positiven Zusammenhang aufweisen. Dazu passt außerdem die Beobachtung aus der Subgruppenanalyse, wonach Proband:innen mit initialem Status *frail* oder *prefrail* im Schnitt eine größere 6MWD-Verbesserung nach PR erzielten als Proband:innen der Gruppe *non-frail*. Im Zusammenhang mit der Feststellung, dass Proband:innen der Gruppe *frail* initial die durchschnittlich kleinste 6MWD erreichten, decken sich diese Ergebnisse mit denen einer retrospektiven Studie über Effekte einer 4-wöchigen ambulanten PR für LTx-Kandidat:innen, in der Proband:innen mit kleinerer initialer 6MWD die größten Verbesserung im 6MWT nach PR erreichten (Byrd et al. 2019).

Beinkraft

Als Marker der Skelettmuskelfunktion wurde in dieser Studie die Kraft des rechten M. quadriceps femoris (Beinkraft) gemessen. Dabei zeigte sich zwischen initialem SPPB-Score und maximaler Beinkraft keine statistisch signifikante Korrelation. Bei der Frailty-Erhebung mittels FFP präsentierte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Proband:innen mit stärkerer FFP-Frailty und geringerer Beinkraft. Eine solche Wechselbeziehung wurde bisher in der Arbeit von Maddocks und Kolleg:innen über Frailty bei PR-Kandidat:innen mit COPD beschrieben, wonach 73,1% der nach dem FFP als *frail* eingestuften Proband:innen ebenfalls eine Schwäche des M. quadriceps

femoris aufwiesen (Maddocks et al. 2016). Der Zusammenhang erscheint dadurch einleuchtend, dass der *Fried Frailty Phenotype* selbst ebenfalls eine Kraftmessung (Handkraft) beinhaltet (Fried et al. 2001).

Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit eine Verknüpfung zwischen der Verbesserung im Frailty-Score und einer Beinkraftsteigerung überprüft, welche sich in der Korrelationsanalyse jedoch nicht bestätigen ließ, obwohl sich die durchschnittliche Beinkraft in der Gesamtgruppe nach PR statistisch signifikant um 38,91 ± 45,01N verbesserte.

4.2.4. Frailty und weitere Messungen im Rahmen der PR

Lungenfunktion

Die hier untersuchten schwergradig chronisch lungenerkrankten Proband:innen wiesen erwartungsgemäß eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion im Vergleich zu Lungengesunden auf. Bei den 14 LTx-Kandidat:innen mit COPD war die durchschnittliche FEV_1 mit 31,5%/Soll deutlich reduziert. Auch die 14 Proband:innen mit ILD erreichten im Schnitt eine verminderte FVC von 61,9%/Soll. Damit liegen unsere Ergebnisse zwischen den Daten aus der Veröffentlichung von Kenn et al. zu LTx-Kandidat:innen in PR [FEV_1 25,4%/Soll bei COPD und FVC von 44,9%/Soll bei ILD] und denen von Singer et al. [FEV_1: 41.5%/Soll; FVC: 65.7%/Soll], wobei letztere Angaben nicht nach COPD und ILD aufgeteilt wurden (Kenn et al. 2015; Singer et al. 2018b).

Venöse Blutuntersuchung

Die Analyse der im Rahmen der PR abgenommen Blutwerte ergab eine moderate bis starke positive Korrelation zwischen dem Baseline-Frailty-Grad und der Leukozytenzahl im Blut. Proband:innen mit stärker ausgeprägter Frailty wiesen somit eine höhere Anzahl an Leukozyten auf, wobei die durchschnittliche Leukozytenzahl dabei immer noch im Normbereich lag. Ein solcher Zusammenhang wurde bisher in keiner Arbeit über Frailty beschrieben. In der Fachliteratur ist zwar eine Wechselbeziehung zwischen Entzündung im Alterungsprozess (im Englischen auch *Inflammaging* genannt) und Frailty bekannt, diese bezieht sich jedoch vor allem auf eine signifikante Korrelation zwischen Frailty und erhöhten Serumwerten von CRP und Interleukin-6 (Marcos-Pérez et al. 2020). In unserer Studie konnte dagegen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Frailty und erhöhtem CRP gesehen werden. Hinzu kommt der Aspekt, dass eine systemische Entzündung bei der COPD sowie bei einzelnen interstitiellen Lungenerkrankungen Teil des Krankheitsbildes ist (Gan et al. 2004). So können zum Beispiel Patient:innen mit

COPD per se signifikant höhere Level an CRP und Leukozyten im Vergleich zu Gesunden zeigen (Gan et al. 2004). Alles in allem bleibt die Bedeutung sowie die klinische Relevanz unserer Beobachtung daher fraglich.
Die ebenfalls beobachtete minimale Senkung des Kreatininwerts um -0,032mg/dl im Verlauf der PR dürfte ebenfalls keinerlei klinische Relevanz besitzen.

Bodymass-Index (BMI) und Körperzusammensetzung (BIA)

In der vorliegenden Studie ergab sich für die Gesamtgruppe ein im Schnitt erhöhter BMI und Körperfettanteil. Dies entspricht bereits bekannten Erkenntnissen über einen höheren Körperfettanteil im Vergleich zur Magermasse bei insbesondere männlichen Kandidat:innen für eine Lungen-, Leber- oder Herztransplantation (Kyle et al. 2001).
Beim Vergleich des BMI in der Untergruppenanalyse nach SPPB-Frailty-Status zeigte sich in unserer Studie ein vor dem Hintergrund des typischen Frailty-Phänotypen auf den ersten Blick überraschendes Resultat: Obwohl Frailty oft mit ungewolltem Gewichtsverlust, Sarkopenie und teilweise sogar Kachexie assoziiert wird, wiesen in der vorliegenden Studie die Proband:innen der Untergruppe *prefrail* und *frail* im Schnitt einen größeren BMI auf als die Untergruppe *non-frail* (Fried et al. 2001; Cesari et al. 2014). Zur Aufklärung dieser scheinbar paradoxen Beobachtung trug die genauere Analyse der Körperzusammensetzung bei, welche mittels der BIA durchgeführt wurde. Hier zeigte die Gruppe *frail* den größten Körperfettanteil bei gleichzeitig geringster Muskel- und Organzellmasse (s. Abbildung 8, S.44). Dies unterstreicht die Resultate vorangegangener Arbeiten, dass der bei im Fried Frailty Phenotype postulierte *Gewichtsverlust* nicht unbedingt mit einem Verlust des Körperfetts, sondern vielmehr mit einer Reduktion der Muskel- und Organmasse in Zusammenhang stehen könnte (Cruz-Jentoft et al. 2018; Cesari et al. 2014). Somit müssen Personen mit verringerter Muskelmasse oder Sarkopenie nicht unbedingt als untergewichtig auffallen, sondern können auch einen übergewichtigen Habitus besitzen. Weiterführende Erkenntnisse zu dieser Beobachtung liefert eine Studie von Anderson und Kolleg:innen über die Körperzusammensetzung bei LTx-Kandidat:innen, welche einen U-förmigen Zusammenhang zwischen BMI, Körperfettanteil sowie viszeralem Fettgewebe und der Häufigkeit von Frailty darstellen konnte. Dabei gingen sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher BMI und Körperfettanteil mit einer höheren Frailty-Prävalenz einher. Diese Beziehung war bei Patient:innen mit ILD stärker ausgeprägt als bei Patient:innen mit COPD (Anderson et al. 2019).

Eine vermutliche Verkettung von Frailty mit einer insgesamt ungünstigeren Körperzusammensetzung wurde auch in der Analyse des Verhältnisses von *extrazellulärer Masse*

(ECM) zu *Muskel-/Organzellmasse* (BCM) deutlich, welches in der Untergruppe *frail* am ungünstigsten ausfiel. Hier war außerdem der Phasenwinkel am kleinsten. Dagegen wies die Gruppe *non-frail* mit dem kleinsten ECM/BCM-Quotienten und dem größten Phasenwinkel die günstigste Körperzusammensetzung auf. Auch in der Korrelationsanalyse fiel ein positiver Zusammenhang zwischen höherem Frailty-Grad und größerem ECM/BCM-Quotienten auf, also einer ungünstigeren körperlichen Verfassung. Dazu konnte eine moderate statistisch signifikante negative Korrelation von FFP-Frailty und Phasenwinkel gesehen werden, wonach gebrechlichere Proband:innen tendenziell kleinere Phasenwinkel aufwiesen als nicht-gebrechliche Proband:innen. Da ein geringer Phasenwinkel mit einer geringeren Zellmembranintegrität und einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert ist, passt auch diese Beobachtung zu den oben erwähnten Resultaten (Barbosa-Silva et al. 2005; Fried et al. 2001).

4.2.5 Frailty und Lebensqualität, sozialer und emotionaler Status

Frailty führt zu einer höheren sozialen Abhängigkeit bei den Aufgaben des alltäglichen Lebens und besitzt somit neben den körperlichen, psychischen und kognitiven Seiten auch einen sozialen Aspekt (Kojima 2017). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit der Grad der sozialen Unterstützung anhand der *OSLO-3 Skala* untersucht. Dabei konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen *OSLO-3-Score* und Frailty-Status gesehen werden. Vielmehr gaben die Proband:innen über alle Frailty-Grade hinweg eine im Schnitt *mittlere soziale Unterstützung* an. Vermutlich spielt hierbei die besondere Situation der LTx-Kandidat:innen eine Rolle, wobei als Grundvoraussetzung für die LTx-Listung auf ein stabiles psychosoziales Umfeld geachtet wird (Hartert et al. 2014).

Für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Maßnahme ist ihr Einfluss auf die Lebensqualität von zentraler Bedeutung, welche in der vorliegenden Arbeit mittels des *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) abgefragt wurde. Der positive Effekt einer pneumologischen Rehabilitation auf die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Patient:innen mit chronischer Lungenerkrankung ist bereits anhand vieler Studien untersucht worden. Zwei Cochrane Reviews aus den Jahren 2015 und 2021 haben diese Ergebnisse für PR-Teilnehmende mit COPD und ILD zusammengefasst (McCarthy et al. 2015; Dowman et al. 2021). Sie fanden eine signifikante und klinisch relevante Steigerung des CRQ-Scores und jeder seiner Unterkategorien bei PR-Teilnehmenden mit COPD oder ILD im Vergleich zu Nicht-Teilnehmenden. Deshalb überrascht es nicht, dass auch in

der vorliegenden Arbeit eine Steigerung des CRQ-Scores, und damit der krankheitsspezifischen Lebensqualität, im Verlauf der PR gemessen werden konnte. Diese durchschnittliche Steigerung des Gesamt-CRQ um 0,92±0,82 Punkte entspricht außerdem einer klinisch relevanten Veränderung im Sinne eines *small change* (MCID=0,5 Punkte; Jaeschke et al. 1989). Dabei konnte auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Steigerung in allen Unterkategorien des CRQ erfasst werden. Diese Ergebnisse zeigen sich analog zu den oben genannten Reviews (McCarthy et al. 2015; Dowman et al. 2021). Weiterhin ergab die durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen Lebensqualität und körperlicher Frailty einen negativen Zusammenhang. Besonders deutlich zeigte sich diese Assoziation von stärker ausgeprägter Frailty mit geringerer Lebensqualität in der CRQ-Unterkategorie *Atemnot*. Entsprechende Resultate legte bereits eine Arbeit von Milne und Kolleg:innen dar, welche einen starken Zusammenhang zwischen Frailty und Dyspnoe bei Patient:innen mit fibrosierender ILD beschrieb (Milne et al. 2017).

Depression und Angst treten sehr häufig bei chronischer Lungenerkrankung auf und beeinträchtigen die psychische Lebensqualität (Kunik et al. 2005). Obwohl eine Metaanalyse von 2016 das Vorhandensein von Depression oder Angststörung vor einer LTx nicht mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert (Courtwright et al. 2016), ist die psychische Verfassung dennoch für die Lebensqualität der Patient:innen durchaus relevant. Dies wird von der in der vorliegenden Arbeit ermittelten starken Korrelation zwischen Vorhandensein von Angst und/oder Depression (HADS) und geringerer krankheitsspezifischer Lebensqaulität (CRQ) unterstrichen. Eine Studie aus den USA fand bei 25 aus 100 LTx-Kandidat:innen mindestens eine psychische Beeinträchtigung [Depression oder Angst] (Parekh et al. 2005). In unserer Arbeit lag die Quote gemessen mittels *Hospital Anxiety and Depression Score* (HADS) auf ähnlichem Niveau bei 9 von 32 Proband:innen (28%). Zudem konnte gesehen werden, dass Personen, die zu Beginn der PR der Gruppe *frail* (SPPB≤7) angehörten, prozentual häufiger Angst oder Depression angaben, als Personen der Gruppen *prefrail* und *non-frail* (Abbildung 9, S.46). Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls im durchschnittlich höheren HADS bei Proband:innen mit Frailty [HADS-A=7,4; HADS-D=10,4] im Vergleich zu Proband:innen mit Prefrailty oder ohne Frailty [HADS-A=6,5; HADS-D=6,8]. Diese Beobachtung weist Parallelen mit einer aktuellen Arbeit von Naval und Kolleg:innen über Patient:innen mit stabiler COPD auf, in der bei Proband:innen mit Frailty (FFP≥3) ebenfalls höhere HAD-Scores [HADS-D=7,7; HADS-A=7,8] als bei Proband:innen ohne Frailty [HADS-D=3,3; HADS-A=3,3] gefunden wurden. Die Autor:innen fanden außerdem eine Assoziation eines höheren HADS-D mit

höherer Frailty (Naval et al. 2021). Trotz der ungleichen Krankheitsschwere der dort untersuchten Patient:innen im Vergleich zu unserer Studie, die sich gewiss auch in den unterschiedlichen Ausprägungen von Angst und Depression abbilden, zeichnen sich doch in beiden Studien parallele Tendenzen ab.

Im Verlauf der PR-Maßnahme blieb die Anzahl der Proband:innen mit erfülltem Kriterium [HADS ≥11] für *Angst* bei 4 Personen gleich, während die Zahl der Proband:innen mit *Depression* von 7 auf 2 Proband:innen reduziert werden konnte. Der durchschnittliche HADS-A von 6,7 Punkten konnte in unserer Studie im Verlauf der PR statistisch signifikant um -1,3 Punkte gesenkt werden, während der HADS-D von initial 7,6 Punkten um -1,6 Punkte fiel. Letztere Reduktion lag über der von Puhan et al. ermittelten MCID von 1,5 Punkten (Puhan et al. 2008). In einer niederländischen Arbeit wurde eine Reduktion um -1.7 Punkte des HADS-A und um -2.1 Punkte des HADS-D bei COPD-Patient:innen nach 8-wöchiger PR gemessen (Smid et al. 2017). Die stärkere Verbesserung dort im Vergleich zu unserer Studie könnte zum einen in der längeren PR-Dauer begründet liegen und zum anderen in der ungleichen Krankheitslast der Proband:innen (COPD-Patient:innen aller Schweregrade vs. LTx-Kandidat:innen).

Zusammenfassend zeichnet sich der Zusammenhang zwischen Frailty und geringerer Lebensqualität sowie schlechterer psychischer Verfassung, jedoch auch das Verbesserungspotenzial durch eine PR, in unserer Studie wie auch in anderen Arbeiten über chronisch lungenerkrankte Patient:innen deutlich ab. Eine Assoziation von Frailty und schwächerem sozialen Status konnte dagegen bei den LTx-Kandidat:innen aus der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden.

4.2.6 Frailty und kognitive Leistung

Bisherige Studien haben bereits über eine signifikante Korrelation von physischer Frailty und kognitiver Beeinträchtigung in der älteren Bevölkerung berichtet (Boyle et al. 2010; Jacobs et al. 2011; Kiiti Borges et al. 2019). In den letzten Jahren hat sich daraus der Begriff der *kognitiven Frailty* etabliert, welcher die parallele Anwesenheit von körperlicher Frailty und kognitiver Beeinträchtigung bei gleichzeitigem Ausschluss einer Demenz beschreibt (Kelaiditi et al. 2013). Für LTx-Kandidat:innen ist ein guter kognitiver Status von großer Bedeutung, insbesondere weil die Organtransplantation mit einer anspruchsvollen Nachsorge verbunden ist. Dabei wird von den Transplantierten unter anderem Zuverlässigkeit bei der korrekten Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten und ein regelmäßiges Wahrnehmen von Kontrolluntersuchungen

verlangt. Dennoch ist vornehmlich die milde kognitive Einschränkung (MCI) auch bei LTx-Kandidat:innen in nicht unerheblichem Ausmaß nachgewiesen worden (Smith et al. 2014; Parekh et al. 2005). Aus diesem Grund beschäftigte sich auch die vorliegende Arbeit neben dem körperlichen Frailty-Status mit der kognitiven Verfassung der Proband:innen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben bei 9 von 30 Proband:innen einen Hinweis auf eine MCI (MoCA<26 Punkte). Das ist ein etwas kleinerer Anteil als Smith und Kolleg:innen 2014 in ihrer Arbeit über kognitive Einschränkung bei LTx-Kandidat:innen vor und nach Transplantation fanden. Dort wiesen knapp über die Hälfte (21 von 39 Personen) der untersuchten LTx-Kandidat:innen mit COPD oder ILD einen MoCA<26 Punkte auf (Smith et al. 2014). Diese Abweichung, welche auch anhand der durchschnittlichen MoCA-Scores der Gesamtgruppen sichtbar ist (24,7/30 vs. 26,9/30 Punkte), könnte unter anderem dem unterschiedlichen Setting (Transplantationszentrum vs. Rehabilitationsklinik) zuzuschreiben sein. Bei der weitergehenden Prüfung der Proband:innen mit MoCA<26 konnte eine vorliegende MCI mit strengeren Kriterien anhand des ACE-R (<83 Punkte) nur bei 2 der 9 Proband:innen unserer Studie bestätigt werden, was erneut auf eine insgesamt gute kognitive Verfassung der hier untersuchten Proband:innen hinweist.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Gesamtergebnis im kognitiven Assessment und dem Frailty Status konnte nicht gefunden werden. Dies wird auch anhand der beinahe horizontalen Trendlinien im Streudiagramm (Abbildung 11, S.49) deutlich. Eine Beziehung zwischen kognitiver Leistung und körperlicher Frailty, die in Studien über Frailty im Alter gezeigt werden konnte, war in unserer Studie bei LTx-Kandidat:innen so nicht festzustellen (Kiiti Borges et al. 2019). Ob dies dem deutlich jüngeren Proband:innenalter oder der oben genannten strengen kognitiven Anforderungen an die LTx-Kandidat:innen zuzuschreiben ist, kann hier nicht abschließend beantwortet werden. Ein darüber hinaus interessantes, wenn auch nur unter Zurückhaltung interpretierbares Ergebnis ist die angedeutete Wechselbeziehung zwischen Frailty und schlechterem Abschneiden in der ACE-R-Unterkategorie *Gedächtnis,* welche sich obgleich einer breiten Streuung anhand von Trendlinien darstellen lässt (Abbildung 12, S.49). Zukünftige Studien sollten diese Schnittstelle eingehender untersuchen, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Frailty und eingeschränkter Gedächtnisfähigkeit bei LTx-Kandidat:innen besser zu verstehen.

4.2.7 Frailty und PR-Compliance

Die medizinische Trainingstherapie (MTT) und die Atemgymnastik gehören zu den zentralen Elementen der PR. Dabei haben bereits zahlreiche Studien einen positiven Effekt von körperlichem Training auf die Reduktion von Frailty bei älteren Erwachsenen nachgewiesen (Labra et al. 2015). Auch bei LTx-Kandidat:innen zeigte eine Pilotstudie von Singer et al. eine Reduktion von Frailty durch eine ambulante Trainings- und Ernährungsintervention (Singer et al. 2018b). In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb ein besonderes Augenmerk auf die MTT gelegt und untersucht, ob sich der initiale Frailty-Status auf die Teilnahme an der MTT auswirkt und ob die regelmäßige Teilnahme an der MTT (Trainingsadhärenz) einen Einfluss auf die Verbesserung im Frailty-Status hat. Hier konnte zunächst eine starke Korrelation zwischen der zu Beginn festgelegter Dauer der einzelnen Trainingseinheiten und dem initialen Frailty-Status gesehen werden. Das bedeutet, LTx-Kandidat:innen in gebrechlicherem Zustand erhielten von vornherein einen Trainingsplan mit tendenziell weniger und kürzeren Trainingseinheiten als fitte Proband:innen, ohne dass das Ergebnis der zum Zwecke der Studie durchgeführten Frailty-Messung den Ersteller:innen des Plans bekannt war. Diese Beobachtung lässt sich auf die individuelle Anpassung der Trainingseinheiten nach Belastbarkeit der Patient:innen durch geschultes Personal zurückzuführen.

Außerdem ergab sich ein unerwarteter Zusammenhang im Hinblick auf die Trainingsadhärenz der einzelnen Frailty-Gruppen. Hier zeigten die Proband:innen, die initial als *frail* eingestuft worden waren, mit 90% die deutlich höchste Trainingsadhärenz, während die Proband:innen der Gruppe *prefrail* ihr Soll am wenigsten erfüllten. Bei der Interpretation sollte allerdings beachtet werden, dass sich die jeweilige geplante Trainingshäufigkeit, wie oben erwähnt, individuell unterschied und die Gruppe *frail* daher im Schnitt kürzere und seltenere Trainingseinheiten zu erfüllen hatten als andere. Dennoch erklärt sich damit nicht die deutlich geringere Trainingsadhärenz von Proband:innen der Gruppe *prefrail* [Median: 67%] im Gegensatz zur Gruppe *non-frail* [Median: 81%]. Der initiale Frailty-Status könnte also durchaus einen Einfluss auf die Teilnahme am Training gehabt haben. Obwohl bei der kleinen Gruppengröße ein Effekt nicht überschätzt werden sollte, bietet diese Erkenntnis Anlass zu zukünftiger Analyse, um Gründe für eine reduzierte Trainingsadhärenz aufzudecken und die Betroffenen gezielter motivieren zu können.
Bei der Teilnahmezuverlässigkeit am Atemgymnastiktraining konnte dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Frailty-Gruppen gesehen werden.

Zuletzt wurde in unserer Studie eine mögliche quantitative Beziehung zwischen Trainingsadhärenz und Verbesserung im Frailty-Status untersucht, nachdem ein qualitativer Zusammenhang zwischen körperlichem Training und Reduktion von Frailty bereits sowohl für die ältere Bevölkerung als auch für Menschen mit chronischer Lungenerkrankung beschrieben worden war (Labra et al. 2015; Maddocks et al. 2016; Singer et al. 2018b). Im zu diesem Zweck angefertigten Streudiagramm (Abbildung 17, S.55) ergab sich bei einer jeweils sehr breiten Streuung kein Hinweis auf einen quantitativen Zusammenhang zwischen Trainingshäufigkeit bzw. Häufigkeit der Atemgymnastik und Steigerung im Frailty-Score. Das heißt, eine häufigere Teilnahme am Training bedeutete nicht zwangsläufig eine stärkere Verbesserung des Frailty-Status. Hierbei sollte ferner beachtet werden, dass Frailty anhand der *Short Physical Performance Battery* und des *Fried Frailty Phenotypes* mittels einer limitierten Skala gemessen wird, welche eine Verbesserung über den bestmöglichen Score hinaus (SPPB=12 bzw. FFP=0) nicht mehr abbilden kann. Somit fällt der Fortschritt einer initial als *frail* eingestuften Person vermeintlich größer aus als mit einer zu Beginn der PR bereits bestmöglichen Punktzahl. Daher wäre für eine aussagekräftige quantitative Auswertung des Zusammenhangs zwischen eine Kohortenstudie mit größerer Stichprobe aus Menschen mit demselben initialen Frailty-Score besser geeignet.

Alles in allem darf eine pneumologische Rehabilitation keinesfalls nur auf das körperliche Training reduziert werden, welches zwar einen wichtigen aber nicht den einzigen Teilbereich der PR darstellt. So wie die Kombination aus Training, Ernährungsoptimierung oder Schulungen in bereits veröffentlichten Arbeiten als erfolgreiche Intervention zur Verringerung von Frailty beschrieben wurde, könnte die in unserer Studie gemessene Frailty-Reduktion ebenfalls dem komplexen, multimodalen Konzept der PR zu verdanken sein (Cameron et al. 2013; Chan et al. 2012; Maddocks et al. 2016; Singer et al. 2018b).

Maddocks et al. berichteten in ihrer Beobachtungsstudie, dass Frailty das Risiko für den vorzeitigen Abbruch einer ambulanten PR bei Patient:innen mit COPD verdoppelte (Maddocks et al. 2016). In unserer Studie brach keine Person die PR vorzeitig ab, sodass dieser Zusammenhang hier nicht untersucht werden konnte. Die spezielle und selektierte Situation der LTx-Kandidat:innen in Rehabilitation, welche im Wissen um ihre schwere chronische Erkrankung und der LTx als einziger längerfristiger Therapieoption ein hohes Gesundheitsbewusstsein und eine starke Motivation aufzeigen, könnte eine Erklärung für die niedrige Abbrecherquote darstellen.

4.3. Stärken

Diese prospektive Studie zeigt nach unserer Kenntnis zum ersten Mal, dass Frailty bei LTx-Kandidat:innen durch eine spezielle 3-wöchige stationäre pneumologische Rehabilitation verbessert werden kann. Somit wird ein neuer Ansatzpunkt geschaffen, um Frailty unter LTx-Kandidat:innen zu reduzieren und damit die Bedingungen für eine Transplantation zu optimieren. Im Hinblick auf die Komplexität der Behandlung und die limitierten Ressourcen im Rahmen des LTx-Prozederes erscheinen diese Erkenntnisse besonders relevant.

Weiterhin zeichnet sich die Arbeit durch ihren breiten, multiperspektivischen Ansatz auf Frailty bei LTx-Kandidat:innen aus. Dabei wurden nicht nur zwei verschiedene anerkannte Frailty-Scores untersucht, sondern auch andere körperliche, psychische, soziale und kognitive Parameter ausgewertet. Dadurch konnte das generelle Wissen um Frailty bei LTx-Kandidat:innen vor und nach einer pneumologischen Rehabilitation erweitert werden und viele Anhaltspunkte für zukünftige Forschungsarbeiten geschaffen werden.

Im Hinblick auf die sehr kleine Gesamtanzahl von LTx-Kandidat:innen in Deutschland (ca. 700 Registrierungen im Jahr 2019) ist die im Rahmen der Beobachtungsstudie untersuchte Stichprobe von 32 Proband:innen durchaus bemerkenswert (Eurotransplant Statistics Report Library 2022a, 2022b, 2022d).

Schließlich bietet die Studie mit einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis unter den Proband:innen sowie zwischen den untersuchten Grunderkrankungen COPD und ILD eine in dem Zusammenhang unverzerrte Analyse.

4.4. Limitationen

Die hier vorgestellte Single-Center-Studie wurde anhand einer kleinen Stichprobe von 32 Proband:innen durchgeführt. Daraus ergibt sich zwingend das Gebot einer gewissen Zurückhaltung hinsichtlich generalisierter Schlussfolgerungen. Insbesondere war es aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich, detaillierte Subgruppenanalysen durchzuführen, um beispielsweise Veränderungen einzelner Parameter spezifisch nach Baseline-Frailty-Status zu untersuchen. Außerdem kann diese Arbeit nur Rückschlüsse auf den Effekt der PR auf LTx-Kandidat:innen mit COPD oder ILD geben, da Patient:innen mit anderer Grunderkrankung, wie zum Beispiel der Zystischen Fibrose, aufgrund der abweichenden Altersstruktur nicht berücksichtigt wurden. Diese Patient:innengruppe könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Aufgrund des Designs als Beobachtungsstudie, welche keinen Einfluss auf die Durchführung der PR nahm, durfte es definitionsgemäß keine randomisierten Kontrollgruppen geben. Daher konnte methodisch bedingt nicht beantwortet werden, ob einzelne oder die Kombination aller Maßnahmen die gemessene Verbesserung im Frailty-Status bewirkten bzw. welche Komponenten der PR den größten Effekt erbrachten. Allerdings sollte erwähnt sein, dass es systembedingt keine Möglichkeit gibt, die Komponenten der PR getrennt voneinander zu untersuchen. Denn der Verzicht der schwerkranken Proband:innen auf etablierte PR-Komponenten im Rahmen einer Kontrollgruppe wäre aus medizinischen und ethischen Gründen nicht vertretbar. Zudem lassen bisherige Arbeiten ohnehin darauf schließen, dass ein multimodales Konzept bei der Verbesserung von Frailty zielführend ist (Cameron et al. 2013; Maddocks et al. 2016; Singer et al. 2018b).

Weiterhin sollte bei der Interpretation der Studie bedacht werden, dass die Gebrechlichkeit durch Scores erhoben wurde, welche hauptsächlich auf den körperlichen Aspekt von Frailty eingehen. Wie eingangs erwähnt, gibt es aktuell zahlreiche weitere Messmethoden, die unterschiedliche Gesichtspunkte von Frailty einbeziehen. Dennoch fiel die Wahl auf die SPPB und den FFP, da in vorangehenden Arbeiten über LTx-Kandidat:innen bereits Zusammenhänge mit klinischen Outcomes gezeigt werden konnten (Singer et al. 2015; Singer et al. 2018a). Die Frailty-Erhebung anhand weiterer Instrumente, wie beispielsweise kumulativen Defizit-Rechner, könnte in zukünftigen Studien unsere Ergebnisse bestätigen bzw. die Datenlage ergänzen.

Die gewiss größte Limitation der vorliegenden Arbeit liegt in der begrenzten Dauer sowie der ausschließlichen Beobachtung von Proband:innen während des PR-Zeitraums. Da es den Studienrahmen deutlich überschritten hätte, konnte kein Follow-Up der Teilnehmer:innen stattfinden. So konnten Informationen über längerfristige Entwicklungen und den Verlauf der geplanten LTx nicht erhoben werden. Zukünftige Studien sollten deshalb auch die Zeit nach der PR bis hin zur LTx und auch den postoperativen Verlauf in die Betrachtung miteinbeziehen. So könnte festgestellt werden, ob die gemessene Frailty-Verbesserung nach der PR beibehalten werden kann, und ob nachfolgend positive Auswirkungen auf Wartelistensterblichkeit, LTx-Erfolg und Gesamtüberleben gesehen werden können.

4.4 Ausblick

Anhand dieser Arbeit wird deutlich, dass Frailty und Prefrailty unter LTx-Kandidat:innen in erheblichem Ausmaß vorhanden sind, diese jedoch durch eine spezielle pneumologische Rehabilitation verbessert und teilweise sogar aufgehoben werden können. Da Frailty vor einer Lungentransplantation als Risikofaktor für das vorzeitige Ausscheiden von der Warteliste, für ein Transplantationsversagen und auch für eine erhöhte postoperative Mortalität gilt, konnte hier mit der Frailty-Reduktion durch die PR ein neuer Ansatz für eine Optimierung des LTx-Erfolgs aufgezeigt werden. Zukünftige Arbeiten sollten sich daher unbedingt weiter mit dem Thema auseinandersetzen und untersuchen, ob die gemessene Frailty-Reduktion nach PR auch mit einer Verbesserung des Langzeit-Erfolgs der Lungentransplantation einhergeht.

Neben der Bestätigung von Ergebnissen aus bereits veröffentlichten Arbeiten über die positiven Auswirkungen der PR auf verschiedenste Lebensbereiche der LTx-Kandidat:innen - wie Mobilität, krankheitsbezogene Lebensqualität und psychische Verfassung - bieten einige beobachtete Zusammenhänge aus der vorliegenden Studie darüber hinaus Anlass zu weiterer Forschung. Dazu zählen beispielsweise die Wechselbeziehung zwischen Frailty und Körperzusammensetzung bei LTx-Kandidat:innen und die obgleich sehr vage Assoziation von Frailty und geringerer Merkfähigkeit. Aus der Beobachtung der je nach Frailty-Grad unterschiedlich starken Trainingsadhärenz, welche insbesondere bei Proband:innen mit Prefrailty am geringsten ausfiel, ergibt sich zudem mit einer initialen Frailty-Messung ein neuer Ausgangspunkt zur Optimierung der Trainingsplanung und -motivation.

5.1 Zusammenfassung

Frailty (dt.: Gebrechlichkeit) ist ein klinisches Syndrom des Abbaus körperlicher und kognitiver Funktionen, welcher zu einer verminderten Reserve und geringeren Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren führt. Bei Kandidat:innen für eine Lungentransplantation (LTx) ist Frailty in einem erheblichen Ausmaß vorhanden (10-45%) und gilt als Risikofaktor für das unerwünschte Ausscheiden von der Warteliste. Zudem besteht die Assoziation mit einer vermehrten Ein-Jahres-Mortalität nach LTx, welche mit einem höheren Grad an Frailty ansteigt. Damit präsentiert sich die Reduktion von Frailty als möglicher Ansatzpunkt zur Optimierung des LTx-Gesamterfolgs, was aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Organen und hoher Kosten für das Gesundheitssystem nicht nur von individuellem, sondern auch von gesamtgesellschaftlichem Interesse ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer stationären dreiwöchigen Pneumologischen Rehabilitation (PR) auf den Frailty-Status von LTx-Kandidat:innen anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie untersucht. Eingeschlossen wurden 32 LTx-Kandidat:innen mit den Grunderkrankungen COPD, ILD oder einer Mischform (CPFE), die im Zeitraum Februar bis November 2019 an einer speziellen PR-Maßnahme in der Schön-Klinik Berchtesgadener Land teilnahmen. Als primärer Outcome wurde die Veränderung der *Short-Physical-Performance-Battery* (SPPB, Range 0-12; *frail* ≤7, *prefrail*: 8-9, *non-frail* ≥10), als sekundärer Outcome die Veränderung des *Fried Frailty Phenotypes* (FFP, Range 0-5; *frail* ≥3, *prefrail*: 1-2, *non-frail*: 0) gemessen. Die SPPB besteht als körperlicher Funktionstest aus *Balancetest*, *4m Gehtest* und *Sit-To-Stand Test*. Der FFP fragt die Items *Gewichtsverlust, Alltagsaktivität, Gehgeschwindigkeit*, *Handkraft* und *subjektive Erschöpfung* ab. Neben der Frailty-Messung wurden weitere körperliche, soziale, psychische und kognitive Funktionen sowie die Trainingsadhärenz erhoben und auf potenzielle Wechselbeziehungen mit dem Frailty-Status untersucht.

Unter den 32 untersuchten Proband:innen [Alter: 59±5 J.; 53,1% weiblich; 31% aktiv gelistet; 44% COPD, 44% ILD, 12% CPFE] zeigte sich eine beachtliche Prävalenz von Frailty [SPPB:16%; FFP: 26%] und Prefrailty [SPPB: 31% ; FFP: 58%] zu PR-Beginn.

28 Proband:innen erreichten bei der Baseline-Messung einen SPPB-Score<12 und wurden in die finale Analyse des primären Outcomes miteinbezogen. Der durchschnittliche Baseline-SPPB-Score von 8,8 Punkte (Median: 9 – *prefrail*) konnte hier im Verlauf der Rehabilitationsmaßnahme statistisch signifikant und klinisch relevant um 1,4 Punkte auf 10,2 (Median: 11 – *non-frail*) gesteigert werden (p<0,001). Dabei zeigte sich insgesamt eine signifikante Anteilsreduktion der Gruppen mit Status *frail* (von 5 auf 3) und *prefrail*

(von 10 auf 4 Proband:innen), während die Gruppe mit Status *non-frail* deutlich an Größe gewann (von 13 auf 21 Personen). Bis auf 4 Teilnehmende (14,3%) mit gleichbleibendem Score, verbesserten sich alle Proband:innen um mindestens 1 Punkt (MCID=1). Eine Verschlechterung im Score konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Der bei 27 Proband:innen zusätzlich erhobene durchschnittliche FFP-Score von 1,9 Punkten (Median: 2 – *prefrail)* konnte im Verlauf der PR ebenfalls statistisch signifikant um 0,9 Punkte auf 1,0 Punkte (Median: 1 – *prefrail*) verbessert werden. Analog zur Messung anhand der SPPB reduzierten sich im Verlauf der PR die Anteile an den Gruppen *frail* (FFP≥3; von 8 auf 4 Personen) und *prefrail* (FFP=1-2; von 15 auf 11), während die Gruppe *non-frail* (FFP=0) einen Zuwachs von 8 Personen aufwies. Neben 10 Proband:innen mit gleichbleibendem FFP-Score, verbesserten sich die übrigen 17 Personen um mindestens einen Punkt (MCID=1).

Ferner konnte über die multilaterale Herangehensweise an die Thematik aufgezeigt werden, dass Frailty nicht nur physische Effekte auf Mobilität und Muskelkraft hatte, sondern sich auch auf die Lebensqualität und die psychische Gesundheit der LTx-Kandidat:innen auswirkte. Besonders hervorzuheben sind die starken Wechselbeziehungen zwischen Frailty und schlechterem Abschneiden im TUG, 6MWT und der Beinkraftmessung, sowie einer ungünstigeren Körperzusammensetzung (höherer ECM/BCM-Quotient, höherer Phasenwinkel) und einer geringeren krankheitsspezifischen Lebensqualität (niedriger CRQ). Dabei konnten einige Parameter (darunter TUG, 6MWT und CRQ) im Verlauf der PR klinisch relevant verbessert werden. Eine Korrelation zwischen kognitiver Performance und körperlicher Frailty zeigte sich nur in geringem Maße für die ACE-R-Unterkategorie *Gedächtnis*. Es konnte ein Unterschied in der Trainingsadhärenz unter den nach SPPB-Frailty-Status eingeteilten Gruppen gesehen werden. Dabei erfüllten Proband:innen der Gruppe *frail* (SPPB≥3) ihre geplanten Trainingseinheiten am zuverlässigsten (90%/Soll), während die Teilnehmenden mit Status *prefrail* (SPPB=8-9) ihr Soll am wenigsten erfüllten (67%/Soll).

Insgesamt fügen sich die Ergebnisse in bisherige Erkenntnisse zu Frailty bei schwerer chronischer Lungenerkrankung ein. Erstmalig konnte hier eine klinisch relevante Frailty-Reduktion durch das multimodale Konzept der stationären Prä-LTx-PR gezeigt werden. Zukünftige Studien sollten sich weiter mit der Thematik befassen, um einerseits die Datenlage zu festigen, und andererseits zu prüfen, inwieweit die Verbesserung nach PR beibehalten werden kann und ob dadurch ein tatsächlicher Vorteil in Bezug auf Lebensqualität und Überleben bei der LTx und in der Nachsorge geschaffen werden kann.

5.2 Summary

Frailty is a clinical syndrome of decline in physical and cognitive function leading to a decreased reserve and resistance to stressors. In candidates for lung transplantation (LTx), frailty is present to a significant extend (10-45%) and is considered a risk factor for waiting list removal. There is also an association with increased one-year mortality after the procedure, which increases with higher levels of frailty. Therefore, the reduction of frailty may offer a possibility of optimizing the overall LTx success, which is not only of individual but also of social and economic interest due to the limited availability of organs and high costs to the healthcare system.

The demonstated prospective observational study investigated the effects of an inpatient pulmonary rehabilitation (PR) on the frailty state of LTx candidates. 32 LTx candidates with an underlying disease of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Interstitial Lung Disease (ILD) or a mixed form (CPFE) were recruited while attending a specific three-week in-patient PR programme at *Schön-Klinik Berchtesgadener Land* between February and November 2019. As primary outcome we considered the change in score by *Short Physical Performance Battery* (SPPB, range 0-12; frail ≤7, prefrail: 8-9, non-frail ≥10) between the beginning and end of PR. As secondary outcome the change in score of *Fried Frailty Phenotype* (FFP, range 0-5; frail ≥3, prefrail: 1-2, non-frail: 0) was measured. The SPPB assesses physical performance through a *balance test*, a *4m gait speed test*, and *a Sit-to-Stand test*. The FFP evaluates *weight loss, daily activity, gait speed*, *grip strength* and *exhaustion*. In addition, other physical, social, psychological and cognitive functions, as well as the subjects' exercise adherence during rehabilitation, were assessed and examined for potential correlations with their frailty state.

Among the included 32 subjects [age: 59±5 yrs.; 53.1% female; 31% actively listed; 44% COPD, 44% ILD, 12% CPFE] there was a notable prevalence of frailty [SPPB:16%; FFP: 26%] and prefrailty [SPPB: 31%; FFP: 58%] at PR onset.

28 subjects showed a SPPB-Score<12 at baseline measurement and were therefore included in the analysis of the primary outcome. The average baseline SPPB-score of 8.8 points (median: 9, *prefrail*) was increased by a statistically significant and clinically relevant 1.4 points resulting in an average of 10.2 points (median: 11, *non-frail*) at the end of the rehabilitation programme ($p<0.001$). There was a significant reduction in people categorized as *frail* (from 5 to 3) and *prefrail* (from 10 to 4 participants), while the

group being *non-frail* increased remarkably (from 13 to 21 participants). Almost all subjects improved by at least 1 point (MCID=1) apart from 4 participants (14.3%) whose score remained unchanged. No deterioration in score was observed.

The average FFP-score of 1.9 points (median: 2, *prefrail*), which was additionally measured in 27 subjects, also improved statistically significantly by 0.9 points to 1.0 points (median: 1, *prefrail*) during the course of the PR. Similar to the measurement by SPPB, the proportions of the groups *frail* (FFP≥3; from 8 to 4 persons) and *prefrail* (FFP=1-2; from 15 to 11) decreased during PR, while the *non-frail* group (FFP=0) presented an increase of 8 subjects. Apart from 10 candidates with unchanged FFP-score, 17 subjects improved by at least one point (MCID=1).

Our multilateral approach to the topic showed that frailty has not only a physical impact on mobility and muscle strength, but also affects quality of life and mental health of LTx candidates. Particularly notable are the strong correlations found between frailty and poorer performance in TUG, 6MWT and leg strength measures, as well as a less favourable body composition (higher ECM/BCM ratio, higher phase angle) and lower disease-specific health-related quality of life (low CRQ). Several parameters (including TUG, 6MWT and CRQ) improved in a clinically relevant manner during PR. A correlation between cognitive performance and physical frailty appeared only to some extent for the ACE-R subcategory *memory*. A difference in training adherence could be seen among the groups classified by SPPB frailty state. *Frail* participants (SPPB≥3) fulfilled their planned training sessions most reliably (90%/target), while *prefrail* participants (SPPB=8-9) accomplished their schedules least (67%/target).

Overall, our findings fit into previous data on frailty in severe chronic lung disease. They show a meaningful reduction of frailty through the multimodal concept of inpatient PR in LTx-candidates. Future studies should further address the topic to create a more reliable data base. They should additionally investigate to what extent the measured reduction of frailty after PR can be maintained in LTx-candidates and whether this success provides an actual advantage in quality of life and survival during and after transplantation.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Fußpositionen Balancetest (SPPB) 22
Abbildung 2: Studienablauf 32
Abbildung 3: Frailty-Status vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR) anhand Short Physical Performance Battery (SPPB) bei Proband:innen mit initialem SPPB<12, n=28 35
Abbildung 4: Individuelle Score-Verbesserung in der Short Physical Performance Battery (SPPB) nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach Baseline Frailty-Status, n=28 35
Abbildung 5: Frailty-Status vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR) anhand Fried Frailty Phenotype (FFP), bei Proband:innen mit initialer Short Physical Performance Battery (SPPB)<12; n=27 37
Abbildung 6: Individuelle Score-Verbesserung im Fried Frailty Phenotype (FFP) nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach Baseline-Frailty-Status, n=27 37
Abbildung 7: Überschneidung der Baseline-Einteilung nach Frailty-Status anhand Short Physical Performance Battery (SPPB) und Fried Frailty Phenotype (FFP), n=31 38
Abbildung 8: Durchschnittliche Körperzusammensetzung [in kg] gemessen anhand Bioimpedanzanalyse (BIA) zu Beginn der PR, nach Baseline-Frailty-Status (Short Physical Performance Battery), n=30 44
Abbildung 9: Ausprägung der Merkmale Angst und Depression nach Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) zu Beginn der PR, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=32 46
Abbildung 10: Häufigkeiten der Hinweise auf ein Mild Cognitive Impairment (MCI) anhand Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) aufgeteilt nach Baseline SPPB-Frailty-Status, n=30 48
Abbildung 11: Beziehung zwischen Baseline-Frailty-Score (Short Physical Performance Battery - SPPB) und kognitivem Assessment mit linearen Trendlinien 49
Abbildung 12: Streuung der Baseline-Frailty-Scores in Bezug auf die ACE-R-Unterkategorie "Gedächtnis", n=30 49
Abbildung 13: Kastendiagramm der Teilnahme an Atemgymnastik pro Woche, aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Status, n=31 50
Abbildung 14: Streudiagramm zwischen Teilnahme an Atemgymnastik pro Woche und Verbesserung der Frailty-Scores (Short Physical Performance Battery -SPPB und Fried Frailty Phenotype - FFP) 51
Abbildung 15: Kastengrafik der Teilnahme an der Medizinischen Trainingstherapie (MTT) [%/Soll], aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status mit jeweiligem Median, n=31 52
Abbildung 16: Streudiagramm zwischen prozentualer Teilnahme an der empfohlenen Medizinischen Trainingstherapie (MTT) und Verbesserung im Frailty-Score nach PR (SPPB orange und FFP blau), n=31 52
Abbildung 17: Streudiagramm zwischen SPPB-Score und FFP-Score jeweils vor und nach PR, n=31 55

Tabelle 1: Zeitpunkte der studienbedingten Assessments in der Übersicht 20
Tabelle 2: Short Physical Performance Battery: Wertung Balancetest 22
Tabelle 3: Short Physical Performance Battery: Wertung 4m-Gait-Speed-Test 23
Tabelle 4: Short Physical Performance Battery: Wertung Sit-To-Stand-Test 23
Tabelle 5: Fried Frailty Phenotype: Handkraft, geschlechtsbezogene Cut-Off-Werte 25
Tabelle 6: Fried Frailty Phenotype: 4,57m Gait Speed Test, Cut-Off-Werte 25
Tabelle 7: Ernährungszustand anhand des Body-Mass-Index (BMI) 28
Tabelle 8: Baseline Charakteristika, n=32 33
Tabelle 9: Veränderung in SPPB-Gesamtscore und -Unterkategorien nach Rehabilitation, n=28 34
Tabelle 10: Veränderung in FFP-Gesamtscore und -Unterkategorien nach Rehabilitation, n=27 36
Tabelle 11: Mittelwert ± Standardabweichung der benötigten Zeit für den Timed Up and Go Test vor und nach PR, aufgeschlüsselt nach SPPB Baseline-Frailty-Status, n=31 39
Tabelle 12: Mittelwert ± Standardabweichung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) vor PR aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30 40
Tabelle 13: Veränderung in der 6MWD nach PR, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty, n=30 40
Tabelle 14: Mittelwert ± Standardabweichung der Beinkraftmessung vor und nach Pneumologischer Rehabilitation (PR), aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30 41
Tabelle 15: Pearson-Korrelation zwischen SPPB- und FFP-Frailty-Score zu Beginn der PR und deren Veränderung nach PR mit Beinkraftmessung, TUG und 6MWD und deren Veränderung nach PR 41
Tabelle 16: Mittelwerte ± Standardabweichung der Bodyplethysmographie zu Beginn der PR, eingeteilt nach Grunderkrankung, n=28 42
Tabelle 17: Mittelwert ± Standardabweichung der Messwerte aus der Bioimpedanzanalyse zu Beginn der Rehamaßnahme, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty, n=30 43
Tabelle 18: Mittelwert ± Standardabweichungen des Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) zu Beginn der PR (Maximalpunktzahl in Klammern), aufgeschlüsselt anhand SPPB-Baseline Frailty, n=31 45
Tabelle 19: Korrelation zwischen Baseline-CRQ und Frailty, gemessen mit SPPB (n=31) und FFP (n=30) 45
Tabelle 20: Veränderung der Punktzahl im Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), n=31 45
Tabelle 21: Mittelwerte ± Standardabweichung im Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) zu Beginn der Rehabilitation, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=32 47
Tabelle 22: Mittelwert ± Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall der Veränderung des Hospital Anxiety and Depression-Scores (HADS) nach PR, n=32 47
Tabelle 23: Kognitive Leistung nach MoCA und ACE-R (Maximalpunktzahl in Klammern), aufgeteilt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=30 48
Tabelle 24: Mittelwert ± Standardabweichung der empfohlenen sowie der tatsächlich besuchten Einheiten der Medizinischen Trainingstherapie (MTT) sowie deren Dauer, aufgeschlüsselt nach SPPB-Baseline-Frailty-Status, n=31 51

Literaturverzeichnis

Ainsworth, B. E.; Haskell, W. L.; Leon, A. S.; Jacobs, D. R.; Montoye, H. J.; Sallis, J. F.; Paffenbarger, R. S. (1993): Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. In: *Medicine and science in sports and exercise* 25 (1), S. 71–80. DOI: 10.1249/00005768-199301000-00011.

Ainsworth, B. E.; Haskell, W. L.; Whitt, M. C.; Irwin, M. L.; Swartz, A. M.; Strath, S. J. et al. (2000): Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. In: *Medicine and science in sports and exercise* 32 (9 Suppl), S498-504. DOI: 10.1097/00005768-200009001-00009.

Alexopoulos, P.; Ebert, A.; Richter-Schmidinger, T.; Schöll, E.; Natale, B.; Aguilar, C. A. et al. (2010): Validation of the German revised Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 29 (5), S. 448–456. DOI: 10.1159/000312685.

Anderson, Michaela R.; Kolaitis, Nicholas A.; Gao, Ying; Kukreja, Jasleen; Greenland, John; Hays, Steven et al. (2019): A nonlinear relationship between visceral adipose tissue and frailty in adult lung transplant candidates. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 19 (11), S. 3155–3161. DOI: 10.1111/ajt.15525.

Barbosa-Silva, Maria Cristina G.; Barros, Aluísio J. D.; Wang, Jack; Heymsfield, Steven B.; Pierson, Richard N. (2005): Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 82 (1), S. 49–52. DOI: 10.1093/ajcn/82.1.49.

Barnes, P. J.; Celli, B. R. (2009): Systemic manifestations and comorbidities of COPD. In: *The European respiratory journal* 33 (5), S. 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.

Barry, Emma; Galvin, Rose; Keogh, Claire; Horgan, Frances; Fahey, Tom (2014): Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC geriatrics* 14, S. 14. DOI: 10.1186/1471-2318-14-14.

Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2018): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (2), S. 155–168. DOI: 10.1055/s-0043-123035.

Bergman, Howard; Ferrucci, Luigi; Guralnik, Jack; Hogan, David B.; Hummel, Silvia; Karunananthan, Sathya; Wolfson, Christina (2007): Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 62 (7), S. 731–737. DOI: 10.1093/gerona/62.7.731.

Bone, Anna E.; Hepgul, Nilay; Kon, Samantha; Maddocks, Matthew (2017): Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. In: *Chronic respiratory disease* 14 (1), S. 85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664.

Bösch, Dennis; Criée, Carl-Peter (2020): Bodyplethysmografie. In: Dr. med. Dennis Bösch und Carl-Peter Criée (Hg.): Lungenfunktionsprüfung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 57–103.

Boyle, Patricia A.; Buchman, Aron S.; Wilson, Robert S.; Leurgans, Sue E.; Bennett, David A. (2010): Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (2), S. 248–255. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x.

Braun, Tobias; Grüneberg, Christian; Thiel, Christian (2018): Deutsche Übersetzung, interkulturelle Adaptation und diagnostische Testgenauigkeit von drei Frailty Screening Fragebögen : PRISMA-7, FRAIL Skala und Groningen Frailty Indicator. In: *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie* 51 (3), S. 282–292. DOI: 10.1007/s00391-017-1295-2.

Bundesärztekammer (2017): Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation. DOI: 10.3238/arztebl.2017.rili_baek_OrgaWlOvLungeTx20171020.

Byrd, Rebecca; Smith, Patrick; Mohamedaly, Omar; Snyder, Laurie D.; Pastva, Amy M. (2019): A 1-Month Physical Therapy-Based Outpatient Program for Adults Awaiting Lung Transplantation: A Retrospective Analysis of Exercise Capacity, Symptoms, and Quality of Life. In: *Cardiopulmonary physical therapy journal* 30 (2), S. 61–69. DOI: 10.1097/CPT.0000000000000087.

Cameron, Ian D.; Fairhall, Nicola; Langron, Colleen; Lockwood, Keri; Monaghan, Noeline; Aggar, Christina et al. (2013): A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. In: *BMC medicine* 11, S. 65. DOI: 10.1186/1741-7015-11-65.

Cesari, Matteo; Landi, Francesco; Vellas, Bruno; Bernabei, Roberto; Marzetti, Emanuele (2014): Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. In: *Frontiers in aging neuroscience* 6, S. 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192.

Chan, Ding-Cheng Derrick; Tsou, Hsiao-Hui; Yang, Rong-Sen; Tsauo, Jau-Yih; Chen, Ching-Yu; Hsiung, Chao Agnes; Kuo, Ken N. (2012): A pilot randomized controlled trial to improve geriatric frailty. In: *BMC geriatrics* 12, S. 58. DOI: 10.1186/1471-2318-12-58.

Clegg, Andrew; Young, John; Iliffe, Steve; Rikkert, Marcel Olde; Rockwood, Kenneth (2013): Frailty in elderly people. In: *The Lancet* 381 (9868), S. 752–762. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.

Cottin, V.; Nunes, H.; Brillet, P-Y; Delaval, P.; Devouassoux, G.; Tillie-Leblond, I. et al. (2005): Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. In: *The European respiratory journal* 26 (4), S. 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.

Cottin, Vincent; Hirani, Nikhil A.; Hotchkin, David L.; Nambiar, Anoop M.; Ogura, Takashi; Otaola, María et al. (2018): Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (150). DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.

Courtwright, Andrew M.; Salomon, Stacey; Lehmann, Lisa Soleymani; Wolfe, David J.; Goldberg, Hilary J. (2016): The Effect of Pretransplant Depression and Anxiety on Survival Following Lung Transplant: A Meta-analysis. In: *Psychosomatics* 57 (3), S. 238–245. DOI: 10.1016/j.psym.2015.12.008.

Cranston, J. M.; Crockett, A. J.; Moss, J. R.; Alpers, J. H. (2005): Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2.

Crawford, Stephanie; Whitnall, Leigh; Robertson, Joanne; Evans, Jonathan J. (2012): A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. In: *International journal of geriatric psychiatry* 27 (7), S. 659–669. DOI: 10.1002/gps.2771.

Cruz-Jentoft, Alfonso J.; Bahat, Gülistan; Bauer, Jürgen; Boirie, Yves; Bruyère, Olivier; Cederholm, Tommy et al. (2018): Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. In: *Age and ageing* 48 (1), S. 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.

Davis, Daniel Hj; Creavin, Samuel T.; Yip, Jennifer Ly; Noel-Storr, Anna H.; Brayne, Carol; Cullum, Sarah (2021): Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 7, CD010775. DOI: 10.1002/14651858.CD010775.pub3.

Deutsche Stiftung Organspende (2019): Jahresbericht 2019. Organspende und Transplantation in Deutschland.

Dowman, Leona; Hill, Catherine J.; May, Anthony; Holland, Anne E. (2021): Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2, CD006322. DOI: 10.1002/14651858.CD006322.pub4.

Du Bois, Roland M.; Weycker, Derek; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Kartashov, Alex et al. (2011): Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (9), S. 1231–1237. DOI: 10.1164/rccm.201007-1179OC.

Englesbe, Michael J.; Patel, Shaun P.; He, Kevin; Lynch, Raymond J.; Schaubel, Douglas E.; Harbaugh, Calista et al. (2010): Sarcopenia and mortality after liver transplantation. In: *Journal of the American College of Surgeons* 211 (2), S. 271–278. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.

Eurotransplant Statistics Report Library (2022a): Lung transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination. 2052P_Germany_lung. Hg. v. Eurotransplant International Foundation. Online verfügbar unter statistics.eurotransplant.org, zuletzt geprüft am 10.04.2022.

Eurotransplant Statistics Report Library (2022b): Waiting list registrations in Germany, by year, by organ, by sequence. 4002P_Germany. Hg. v. Eurotransplant International Foundation. Online verfügbar unter statistics.eurotransplant.org, zuletzt geprüft am 10.04.2022.

Eurotransplant Statistics Report Library (2022c): Waiting list removals in Germany, by year, by organ, by reason. 4502P_Germany. Hg. v. Eurotransplant International Foundation. Online verfügbar unter statistics.eurotransplant.org, zuletzt geprüft am 10.04.2022.

Eurotransplant Statistics Report Library (2022d): Active lung waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ combination. 3002P_Germany_lung. Hg. v. Eurotransplant International Foundation. Online verfügbar unter statistics.eurotransplant.org, zuletzt geprüft am 10.04.2022.

Fried, L. P.; Tangen, C. M.; Walston, J.; Newman, A. B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J. et al. (2001): Frailty in older adults: evidence for a phenotype. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 56 (3), M146-56. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.

Fried, Linda P.; Ferrucci, Luigi; Darer, Jonathan; Williamson, Jeff D.; Anderson, Gerard (2004): Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 59 (3), S. 255–263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255.

Gan, W. Q.; Man, S. F. P.; Senthilselvan, A.; Sin, D. D. (2004): Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. In: *Thorax* 59 (7), S. 574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.

Geldmacher, H.; Biller, H.; Herbst, A.; Urbanski, K.; Allison, M.; Buist, A. S. et al. (2008): Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133 (50), S. 2609–2614. DOI: 10.1055/s-0028-1105858.

Gloeckl, Rainer; Jarosch, Inga; Bengsch, Ulrike; Claus, Magdalena; Schneeberger, Tessa; Andrianopoulos, Vasileios et al. (2017): What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial. In: *Respiratory medicine* 126, S. 17–24. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.014.

Gottlieb, Jens; Smits, Jacqueline; Schramm, Rene; Langer, Frank; Buhl, Roland; Witt, Christian et al. (2017): Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (11), S. 179–185. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0179.

Guralnik, J. M.; Simonsick, E. M.; Ferrucci, L.; Glynn, R. J.; Berkman, L. F.; Blazer, D. G. et al. (1994): A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. In: *Journal of gerontology* 49 (2), M85-94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85.

Guyatt, G. H.; Berman, L. B.; Townsend, M.; Pugsley, S. O.; Chambers, L. W. (1987): A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. In: *Thorax* 42 (10), S. 773–778. DOI: 10.1136/thx.42.10.773.

Hartert, Marc; Senbaklavacin, Omer; Gohrbandt, Bernhard; Fischer, Berthold M.; Buhl, Roland; Vahld, Christian-Friedrich (2014): Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (7), S. 107–116. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0107.

Hassani, Asma; Kubicki, Alexandre; Brost, Vincent; Mourey, France; Yang, Fan (2015): Kinematic analysis of motor strategies in frail aged adults during the Timed Up and Go: how to spot the motor frailty? In: *Clinical interventions in aging* 10, S. 505–513. DOI: 10.2147/CIA.S74755.

Hoffman, Mariana; Chaves, Gabriela; Ribeiro-Samora, Giane Amorim; Britto, Raquel Rodrigues; Parreira, Verônica Franco (2017): Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. In: *BMJ open* 7 (2), e013445. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013445.

Holland, Anne E.; Spruit, Martijn A.; Troosters, Thierry; Puhan, Milo A.; Pepin, Véronique; Saey, Didier et al. (2014): An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. In: *The European respiratory journal* 44 (6), S. 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.

Hulsen, Tim; Vlieg, Jacob de; Alkema, Wynand (2008): BioVenn - a web application for the comparison and visualization of biological lists using area-proportional Venn diagrams. In: *BMC genomics* 9, S. 488. DOI: 10.1186/1471-2164-9-488.

Huppmann, Patrick; Sczepanski, Bernd; Boensch, Martina; Winterkamp, Sandra; Schönheit-Kenn, Ursula; Neurohr, Claus et al. (2013): Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. In: *The European respiratory journal* 42 (2), S. 444–453. DOI: 10.1183/09031936.00081512.

Jacobs, J. M.; Cohen, A.; Ein-Mor, E.; Maaravi, Y.; Stessman, J. (2011): Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. In: *The journal of nutrition, health & aging* 15 (8), S. 678–682. DOI: 10.1007/s12603-011-0096-3.

Jaeschke, R.; Singer, J.; Guyatt, G. H. (1989): Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. In: *Controlled clinical trials* 10 (4), S. 407–415. DOI: 10.1016/0197-2456(89)90005-6.

Joseph, Susan M.; Manghelli, Joshua L.; Vader, Justin M.; Keeney, Tamra; Novak, Eric L.; Felius, Joost et al. (2017): Prospective Assessment of Frailty Using the Fried Criteria in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Therapy. In: *The American journal of cardiology* 120 (8), S. 1349–1354. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.074.

Kelaiditi, E.; Cesari, M.; Canevelli, M.; van Kan, G. Abellan; Ousset, P-J; Gillette-Guyonnet, S. et al. (2013): Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. In: *The journal of nutrition, health & aging* 17 (9), S. 726–734. DOI: 10.1007/s12603-013-0367-2.

Kenn, K.; Sczepanski, B. (2011): Pneumologische Rehabilitation vor und nach Lungentransplantation. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (7), S. 419–427. DOI: 10.1055/s-0030-1255938.

Kenn, Klaus; Gloeckl, Rainer; Soennichsen, Andreas; Sczepanski, Bernd; Winterkamp, Sandra; Boensch, M.; Welte, Tobias (2015): Predictors of success for pulmonary rehabilitation in patients awaiting lung transplantation. In: *Transplantation* 99 (5), S. 1072–1077. DOI: 10.1097/TP.0000000000000472.

Kennedy, Cassie C.; Novotny, Paul J.; LeBrasseur, Nathan K.; Wise, Robert A.; Sciurba, Frank C.; Benzo, Roberto P. (2019): Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Annals of the American Thoracic Society* 16 (2), S. 217–224. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201803-175OC.

Kiiti Borges, M.; Oiring de Castro Cezar, N.; Silva Santos Siqueira, A.; Yassuda, M.; Cesari, M.; Aprahamian, I. (2019): The Relationship between Physical Frailty and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Systematic Review. In: *The Journal of frailty & aging* 8 (4), S. 192–197. DOI: 10.14283/jfa.2019.29.

Kilpeläinen, Katri; Aromaa, Arpo (Hg.) (2008): European Health Indicators. Development and initial implementation : final report of the ECHIM project. Helsinki: National Public Health Institute (Publications of the National Public Health Institute. B, 31/2008).

Kim, Hunkyung; Suzuki, Takao; Kim, Miji; Kojima, Narumi; Ota, Noriyasu; Shimotoyodome, Akira et al. (2015): Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. In: *PloS one* 10 (2), e0116256. DOI: 10.1371/journal.pone.0116256.

Köhnlein, Thomas; Windisch, Wolfram; Köhler, Dieter; Drabik, Anna; Geiseler, Jens; Hartl, Sylvia et al. (2014): Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 2 (9), S. 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.

Kojima, Gotaro (2017): Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. In: *Disability and rehabilitation* 39 (19), S. 1897–1908. DOI: 10.1080/09638288.2016.1212282.

Kugler, Christiane; Tegtbur, Uwe; Gottlieb, Jens; Bara, Christoph; Malehsa, Doris; Dierich, Martin et al. (2010): Health-related quality of life in long-term survivors after heart and lung transplantation: a prospective cohort study. In: *Transplantation* 90 (4), S. 451–457. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e72863.

Kunik, Mark E.; Roundy, Kent; Veazey, Connie; Souchek, Julianne; Richardson, Peter; Wray, Nelda P.; Stanley, Melinda A. (2005): Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. In: *Chest* 127 (4), S. 1205–1211. DOI: 10.1378/chest.127.4.1205.

Kyle, U. G.; Genton, L.; Mentha, G.; Nicod, L.; Slosman, D. O.; Pichard, C. (2001): Reliable bioelectrical impedance analysis estimate of fat-free mass in liver, lung, and heart transplant patients. In: *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 25 (2), S. 45–51. DOI: 10.1177/014860710102500245.

Kyle, Ursula G.; Bosaeus, Ingvar; Lorenzo, Antonio D. de; Deurenberg, Paul; Elia, Marinos; Gómez, José Manuel et al. (2004a): Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23 (5), S. 1226–1243. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.06.004.

Kyle, Ursula G.; Bosaeus, Ingvar; Lorenzo, Antonio D. de; Deurenberg, Paul; Elia, Marinos; Manuel Gómez, José et al. (2004b): Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23 (6), S. 1430–1453. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.

Labra, Carmen de; Guimaraes-Pinheiro, Christyanne; Maseda, Ana; Lorenzo, Trinidad; Millán-Calenti, José C. (2015): Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. In: *BMC geriatrics* 15, S. 154. DOI: 10.1186/s12877-015-0155-4.

Lahousse, Lies; Ziere, Gijsbertus; Verlinden, Vincentius J. A.; Zillikens, M. Carola; Uitterlinden, André G.; Rivadeneira, Fernando et al. (2016): Risk of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 71 (5), S. 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.

Lai, J. C.; Feng, S.; Terrault, N. A.; Lizaola, B.; Hayssen, H.; Covinsky, K. (2014): Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14 (8), S. 1870–1879. DOI: 10.1111/ajt.12762.

Larner, Andrew J.; Mitchell, Alex J. (2014): A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. In: *International psychogeriatrics* 26 (4), S. 555–563. DOI: 10.1017/S1041610213002329.

Layton, Aimee M.; Armstrong, Hilary F.; Baldwin, Matthew R.; Podolanczuk, Anna J.; Pieszchata, Nicole M.; Singer, Jonathan P. et al. (2017): Frailty and maximal exercise capacity in adult lung transplant candidates. In: *Respiratory medicine* 131, S. 70–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.010.

Lederer, David J.; Kawut, Steven M.; Wickersham, Nancy; Winterbottom, Christopher; Bhorade, Sangeeta; Palmer, Scott M. et al. (2011): Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. In:

American journal of respiratory and critical care medicine 184 (9), S. 1055–1061. DOI: 10.1164/rccm.201104-0728OC.

Lee, Dana H.; Buth, Karen J.; Martin, Billie-Jean; Yip, Alexandra M.; Hirsch, Gregory M. (2010): Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. In: *Circulation* 121 (8), S. 973–978. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841437.

Leitl, Daniela; Jarosch, Inga; Glöckl, Rainer; Schneeberger, Tessa; Rembert Koczulla, Andreas (2021): Rehabilitation in der Pneumologie. In: *Der Pneumologe*, S. 1–10. DOI: 10.1007/s10405-021-00395-0.

Maddocks, Matthew; Kon, Samantha S. C.; Canavan, Jane L.; Jones, Sarah E.; Nolan, Claire M.; Labey, Alex et al. (2016): Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. In: *Thorax* 71 (11), S. 988–995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460.

Makary, Martin A.; Segev, Dorry L.; Pronovost, Peter J.; Syin, Dora; Bandeen-Roche, Karen; Patel, Purvi et al. (2010): Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. In: *Journal of the American College of Surgeons* 210 (6), S. 901–908. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028.

Marcos-Pérez, Diego; Sánchez-Flores, María; Proietti, Stefania; Bonassi, Stefano; Costa, Solange; Teixeira, Joao Paulo et al. (2020): Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. In: *GeroScience* 42 (6), S. 1451–1473. DOI: 10.1007/s11357-020-00247-4.

Marin, Jose M.; Soriano, Joan B.; Carrizo, Santiago J.; Boldova, Ana; Celli, Bartolome R. (2010): Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 182 (3), S. 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.

Martín-Sánchez, Francisco Javier; Rodríguez-Adrada, Esther; Vidan, Maria Teresa; Llopis García, Guillermo; Del González Castillo, Juan; Rizzi, Miguel Alberto et al. (2017): Impact of Frailty and Disability on 30-Day Mortality in Older Patients With Acute Heart Failure. In: *The American journal of cardiology* 120 (7), S. 1151–1157. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.059.

Martinu, T.; Babyak, M. A.; O'Connell, C. F.; Carney, R. M.; Trulock, E. P.; Davis, R. D. et al. (2008): Baseline 6-min walk distance predicts survival in lung transplant candidates. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8 (7), S. 1498–1505. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02264.x.

McAdams-DeMarco, M. A.; Law, A.; King, E.; Orandi, B.; Salter, M.; Gupta, N. et al. (2015): Frailty and mortality in kidney transplant recipients. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 15 (1), S. 149–154. DOI: 10.1111/ajt.12992.

McCarthy, Bernard; Casey, Dympna; Devane, Declan; Murphy, Kathy; Murphy, Edel; Lacasse, Yves (2015): Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.

McIsaac, Daniel I.; Taljaard, Monica; Bryson, Gregory L.; Beaulé, Paul E.; Gagné, Sylvain; Hamilton, Gavin et al. (2020): Frailty as a Predictor of Death or New Disability After Surgery: A Prospective Cohort Study. In: *Annals of surgery* 271 (2), S. 283–289. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002967.

Meltzer, H. (2003): Development of a common instrument for mental health. In: Claire Gudex und Anatoliy Nosikov (Hg.): EUROHIS. Developing common instruments for health surveys. Amsterdam: IOS Press (Biomedical and health research, 57), S. 35–60.

Milne, Kathryn M.; Kwan, Joanne M.; Guler, Sabina; Winstone, Tiffany A.; Le, Angela; Khalil, Nasreen et al. (2017): Frailty is common and strongly associated with dyspnoea severity in fibrotic interstitial lung disease. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 22 (4), S. 728–734. DOI: 10.1111/resp.12944.

Mioshi, Eneida; Dawson, Kate; Mitchell, Joanna; Arnold, Robert; Hodges, John R. (2006): The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. In: *International journal of geriatric psychiatry* 21 (11), S. 1078–1085. DOI: 10.1002/gps.1610.

Mitnitski, A. B.; Mogilner, A. J.; Rockwood, K. (2001): Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. In: *TheScientificWorldJournal* 1, S. 323–336. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.

Mittal, Neha; Raj, Rishi; Islam, Ebtesam Attaya; Nugent, Kenneth (2016): The Frequency of Frailty in Ambulatory Patients With Chronic Lung Diseases. In: *Journal of primary care & community health* 7 (1), S. 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.

Montgomery, Elyn; Macdonald, Peter S.; Newton, Phillip J.; Chang, Sungwon; Jha, Sunita R.; Hannu, Malin K. et al. (2020): Frailty as a Predictor of Mortality in Patients With Interstitial Lung Disease Referred for Lung Transplantation. In: *Transplantation* 104 (4), S. 864–872. DOI: 10.1097/TP.0000000000002901.

Nasreddine, Ziad S.; Phillips, Natalie A.; Bédirian, Valérie; Charbonneau, Simon; Whitehead, Victor; Collin, Isabelle et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

Naval, Elsa; González, Maria Cruz; Giraldós, Sonia; Calatayud, Julia; Jornet, Marc; Lluch, Inmaculada et al. (2021): Frailty Assessment in a Stable COPD Cohort: Is There a COPD-Frail Phenotype? In: *COPD* 18 (5), S. 525–532. DOI: 10.1080/15412555.2021.1975670.

Nici, Linda; Donner, Claudio; Wouters, Emiel; ZuWallack, Richard; Ambrosino, Nicolino; Bourbeau, Jean et al. (2006): American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (12), S. 1390–1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211ST.

Parekh, Priti I.; Blumenthal, James A.; Babyak, Michael A.; LaCaille, Rick; Rowe, Sarah; Dancel, Liz et al. (2005): Gas exchange and exercise capacity affect neurocognitive performance in patients with lung disease. In: *Psychosomatic medicine* 67 (3), S. 425–432. DOI: 10.1097/01.psy.0000160479.99765.18.

Perera, Subashan; Mody, Samir H.; Woodman, Richard C.; Studenski, Stephanie A. (2006): Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (5), S. 743–749. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x.

Podsiadlo, D.; Richardson, S. (1991): The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 39 (2), S. 142–148. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.

Puhan, M. A.; Chandra, D.; Mosenifar, Z.; Ries, A.; Make, B.; Hansel, N. N. et al. (2011): The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. In: *The European respiratory journal* 37 (4), S. 784–790. DOI: 10.1183/09031936.00063810.

Puhan, Milo A.; Frey, Martin; Büchi, Stefan; Schünemann, Holger J. (2008): The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Health and quality of life outcomes* 6, S. 46. DOI: 10.1186/1477-7525-6-46.

Rockwood, K.; Fox, R. A.; Stolee, P.; Robertson, D.; Beattie, B. L. (1994): Frailty in elderly people: an evolving concept. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 150 (4), S. 489–495.

Rockwood, K.; Hogan, D. B.; MacKnight, C. (2000): Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. In: *Drugs & aging* 17 (4), S. 295–302. DOI: 10.2165/00002512-200017040-00005.

Rockwood, Kenneth; Song, Xiaowei; MacKnight, Chris; Bergman, Howard; Hogan, David B.; McDowell, Ian; Mitnitski, Arnold (2005): A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 173 (5), S. 489–495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.

Rockwood, Kenneth; Song, Xiaowei; Mitnitski, Arnold (2011): Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 183 (8), E487-94. DOI: 10.1503/cmaj.101271.

Rozenberg, D.; Mathur, S.; Wickerson, L.; Chowdhury, N. A.; Singer, L. G. (2016): Frailty and Clinical Benefits with Lung Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 35 (4), S30. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.080.

Schoenheit-Kenn, U.; Winterkamp, S.; Boensch, M.; Holle, D.; Kenn, K. (2009): Effects of Pulmonary Rehabilitation Including Exercise Training in COPD Patients with Indication for NON-INVASIVE Ventilation Therapy (NIV). In: A18. PULMONARY REHABILITATION: ADDING MUSCLE TO THERAPY FOR PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASE. American Thoracic Society 2009 International Conference, May 15-20, 2009 • San Diego, California: American Thoracic Society, A1053.

Singer, J. P.; Chen, J.; Blanc, P. D.; Leard, L. E.; Kukreja, J.; Chen, H. (2013): A thematic analysis of quality of life in lung transplant: the existing evidence and implications for future directions. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 (4), S. 839–850. DOI: 10.1111/ajt.12174.

Singer, Jonathan P.; Diamond, Joshua M.; Anderson, Michaela R.; Katz, Patricia P.; Covinsky, Ken; Oyster, Michelle et al. (2018a): Frailty phenotypes and mortality after lung transplantation: A prospective cohort study. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18 (8), S. 1995–2004. DOI: 10.1111/ajt.14873.

Singer, Jonathan P.; Diamond, Joshua M.; Gries, Cynthia J.; McDonnough, Jamiela; Blanc, Paul D.; Shah, Rupal et al. (2015): Frailty Phenotypes, Disability, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 192 (11), S. 1325–1334. DOI: 10.1164/rccm.201506-1150OC.

Singer, Jonathan P.; Soong, Allison; Bruun, Allan; Bracha, Ayana; Chin, Greg; Hays, Steven R. et al. (2018b): A mobile health technology enabled home-based intervention

to treat frailty in adult lung transplant candidates: A pilot study. In: *Clinical transplantation* 32 (6), e13274. DOI: 10.1111/ctr.13274.

Singh, Sally J.; Puhan, Milo A.; Andrianopoulos, Vasileios; Hernandes, Nidia A.; Mitchell, Katy E.; Hill, Catherine J. et al. (2014): An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. In: *The European respiratory journal* 44 (6), S. 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.

Smid, Dionne E.; Franssen, Frits M. E.; Houben-Wilke, Sarah; Vanfleteren, Lowie E. G. W.; Janssen, Daisy J. A.; Wouters, Emiel F. M.; Spruit, Martijn A. (2017): Responsiveness and MCID Estimates for CAT, CCQ, and HADS in Patients With COPD Undergoing Pulmonary Rehabilitation: A Prospective Analysis. In: *Journal of the American Medical Directors Association* 18 (1), S. 53–58. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.002.

Smith, Patrick J.; Rivelli, Sara; Waters, Alexa; Reynolds, John; Hoyle, Amelia; Flowers, Miranda et al. (2014): Neurocognitive changes after lung transplantation. In: *Annals of the American Thoracic Society* 11 (10), S. 1520–1527. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-232OC.

Speechley, M.; Tinetti, M. (1991): Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 39 (1), S. 46–52. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb05905.x.

Spruit, Martijn A.; Singh, Sally J.; Garvey, Chris; ZuWallack, Richard; Nici, Linda; Rochester, Carolyn et al. (2013): An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 188 (8), e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

Taylor, H. L.; Jacobs, D. R.; Schucker, B.; Knudsen, J.; Leon, A. S.; Debacker, G. (1978): A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. In: *Journal of Chronic Diseases* 31 (12), S. 741–755. DOI: 10.1016/0021-9681(78)90058-9.

Vaz Fragoso, Carlos A.; Enright, Paul L.; McAvay, Gail; van Ness, Peter H.; Gill, Thomas M. (2012): Frailty and respiratory impairment in older persons. In: *The American journal of medicine* 125 (1), S. 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C-P; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (4), S. 253–308. DOI: 10.1055/s-0043-125031.

Vogelmeier, Claus F.; Criner, Gerard J.; Martinez, Fernando J.; Anzueto, Antonio; Barnes, Peter J.; Bourbeau, Jean et al. (2017): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (5), S. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.

Walston, Jeremy; Buta, Brian; Xue, Qian-Li (2018): Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. In: *Clinics in geriatric medicine* 34 (1), S. 25–38. DOI: 10.1016/j.cger.2017.09.004.

Walston, Jeremy; Hadley, Evan C.; Ferrucci, Luigi; Guralnik, Jack M.; Newman, Anne B.; Studenski, Stephanie A. et al. (2006): Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older

Adults. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (6), S. 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.

Wickerson, Lisa; Rozenberg, Dmitry; Janaudis-Ferreira, Tania; Deliva, Robin; Lo, Vincent; Beauchamp, Gary et al. (2016): Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. In: *World journal of transplantation* 6 (3), S. 517–531. DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.517.

Williams, J. E.; Singh, S. J.; Sewell, L.; Guyatt, G. H.; Morgan, M. D. (2001): Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). In: *Thorax* 56 (12), S. 954–959. DOI: 10.1136/thorax.56.12.954.

Wilson, Michael E.; Vakil, Abhay P.; Kandel, Pujan; Undavalli, Chaitanya; Dunlay, Shannon M.; Kennedy, Cassie C. (2016): Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 35 (2), S. 173–178. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.014.

World Health Organisation (1995): Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. In: *World Health Organization technical report series* 854, S. 1–452.

Wright, Alexis A.; Hegedus, Eric J.; Baxter, G. David; Abbott, J. Haxby (2011): Measurement of function in hip osteoarthritis: developing a standardized approach for physical performance measures. In: *Physiotherapy theory and practice* 27 (4), S. 253–262. DOI: 10.3109/09593985.2010.491150.

Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

Anhang

1. SPPB-Score Sheet (angelehnt an: Guralnik et al. 1994)

Short Physical Performance Battery: **Score-Sheet**

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:

Baseline ☐ Post-Reha ☐

1. BALANCE **Positionen jeweils 10s freihändig halten. Messung auf Leonardo-Platte.**

a) Side-by-Side Stand (1P): ja ☐ nein ☐ sondern _____s APL_____ mm
(wenn nicht möglich, weiter mit 2.)

b) Semi-Tandem-Stand (1P): ja ☐ nein ☐ sondern _____s APL_____ mm
(wenn nicht möglich, weiter mit 2.)

c) Tandem Stand (2P): ja ☐ nein ☐ sondern _____s APL_____ mm

➔ **BALANCE TOTAL** ___P (0-4)

2. GAIT SPEED (4m) **2 Versuche, der bessere wird gewertet. Gehhilfe erlaubt.**
Das Ziel ist erreicht, wenn beide Füße die Ziellinie überquert haben.

Durchgang 1 _____ s

Durchgang 2 _____ s

Gehhilfe? _____

Unmöglich	❒0 P
> 8.70s	❒1 P
6.21s - 8.70s	❒2 P
4.82s - 6.20s	❒3 P
< 4.82s	❒4 P

➔ **GAIT SPEED TOTAL** ___ P (0-4)

3. SIT-TO-STAND

Proband sitzt auf Stuhl, Arme auf Brust verschränkt, 5x so schnell wie möglich aufstehen + wieder hinsetzen. Stopp beim 5. Mal sitzen.
Zuerst 1x Probe-Aufstehen, wenn unmöglich → Test beenden

Zeit _____ s

> 60s oder unmöglich	❒0P
> 16.70s	❒1P
13.70s - 16.69s	❒2P
11.20s - 13.69s	❒3P
< 11.19s	❒4P

Bemerkung _____

➔ **SIT-TO-STAND TOTAL** ___ P (0-4)

TOTAL SCORE: _____ P (0-12)

Datum:
Untersucher/in:

2. FFP-Score-Sheet - angepasst (Grundlage: Fried et al. 2001; Braun et al. 2018)

Frailty Phänotyp

Name Patient	BMI = $\frac{kg}{(m)^2}$ =	Datum

(1) **Gewichtsverslust**: „Innerhalb des letzten Jahres, haben Sie ungewollt mehr als 4,5 kg abgenommen (z.B. nicht durch eine Diät oder Training)?"

Kriterium erfüllt: □ **Ja** □ **Nein**

(2) **Erschöpfung**: „Während der letzten Woche...

...war alles anstrengend für mich.	□ 0 □ 1 □ 2 □ 3	selten oder nie (an <1 Tagen) manchmal (an 1-2 Tagen) öfters (an 3-4 Tagen) meistens oder immer (an 5-7 Tagen)	□ 0 □ 1 □ 2 □ 3	...bin ich überhaupt nicht in Schwung gekommen.

Antwortet ein Patient auf eine der beiden Fragen mit „2" oder „3", ist das Kriterium erfüllt.

Kriterium erfüllt: □ **Ja** □ **Nein**

(3) **Körperliche Aktivität**: „Haben Sie diese Aktivitäten innerhalb der letzten 2 Wochen ausgeführt?"

Code	Aktivität	Nein	Ja	Minuten	Wertigkeit	TOTAL
010	**Spazieren Gehen**	□	□		x 3,5	
620	**Hausarbeiten**	□	□		x 3	
560	**Rasenmähen**	□	□		x 4,5	
600	**Harken**	□	□		x 4	
590	**Gartenarbeiten**	□	□		x 5	
040	**Wandern**	□	□		x 6	
180	**Joggen**	□	□		x 6	
115	**Radfahren**	□	□		x 4	
150	Fahrradergometer	□	□		x 4,5	
125	**Tanzen**	□	□		x 5,5	
210	Atemgymnastik	□	□		x 3	
390	**Kegeln/Bowling**	□	□		x 3	
080	**Golf**	□	□		x 5	
420	**Tennis (Einzel)**	□	□		x 8	
430	**Tennis (Doppel)**	□	□		x 6	
530	**Squash**	□	□		x 12	
160	**Gymnastik** / Sport-Therapie	□	□		x 6	
280	**Schwimmen**	□	□		x 6	
					Summe	
					Score	/2 Kcal/Woche

Männer <383 kcal/Woche
Frauen <270 kcal/Woche

Kriterium erfüllt: □ **Ja** □ **Nein**

(4) **Gehgeschwindigkeit**:
(normales Tempo, 4,57m)
_____ Sekunden

Männer	Cut-off	Frauen	Cut-off
≤ 173cm	≥ 7s	≤ 159cm	≥ 7s
> 173cm	≥ 6s	> 159cm	≥ 6s

Liegt die Geschwindigkeit über dem Cut-off, ist das Kriterium erfüllt.

Kriterium erfüllt: □ **Ja** □ **Nein**

(5) **Handkraft**:
(dominante Hand, Mittelwert 3 Versuche)

1. _____kg 2._____kg 3. _____Kg

Mittelwert: _____kg

Männer	Cut-off	Frauen	Cut-off
BMI ≤ 24	≤ 29	BMI ≤ 23	≤ 17
BMI 24,1 - 26	≤ 30	BMI 23,1 - 26	≤ 17,3
BMI 26,1 - 28	≤ 30	BMI 26,1 - 29	≤ 18
BMI > 28	≤ 32	BMI > 29	≤ 21

Liegt die Handkraft unter dem jeweiligen Cut-off, ist das Kriterium erfüllt

Kriterium erfüllt: □ **Ja** □ **Nein**

	Kriterium erfüllt	Nein	Ja
1	**Gewichtsverlust**	□	□
2	**Erschöpfung**	□	□
3	**Körperliche Aktivität**	□	□
4	**Gehgeschwindigkeit**	□	□
5	**Handgriffkraft**	□	□
	Summe		

□ **0 = robust**
□ **1 – 2 = pre-frail**
□ **≥ 3 = frail**

Poster für den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Intensivmedizin (DGP) 2020

(pandemiebedingt verschoben auf Juni 2021 und als Online-Präsentation vorgestellt)

DGP Kongress Leipzig, 25.- 28.März 2020

Effekt eines dreiwöchigen pneumologischen Rehabilitationsprogrammes (PR) auf den Frailty-Status bei Patienten vor Lungentransplantation (LTx) – eine prospektive Beobachtungsstudie

J. Wiederhold[3], T. Schneeberger[1,3], I. Jarosch[1,3], R. Glöckl[1,2,3], A.R. Koczulla[1,3] K. Kenn[1, 3]

[1] Schön Klinik Berchtesgadener Land, Abteilung Pneumologie, Schönau am Königssee
[2] Technische Universität München (TUM), Abteilung für Prävention, Rehabilitation und Sport Medizin, München
[3] Philipps - Universität Marburg, Pneumologische Rehabilitation, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Hintergrund

Präoperative Frailty (dt.: Gebrechlichkeit) bei LTx-Kandidaten ist ein Risikofaktor für das Ausscheiden von der Warteliste und ist mit einer höheren Ein-Jahres-Mortalität nach Transplantation assoziiert [1]. Die Reduktion von Frailty bei LTx-Kandidaten könnte eine Möglichkeit bieten, den LTx-Gesamterfolg zu optimieren. Diese Studie untersucht, ob eine dreiwöchige PR den Frailty-Status von LTx-Kandidaten verbessern kann.

Methodik

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden 32 LTx-Kandidaten mit schwerer Lungenerkrankung (COPD, ILD) eingeschlossen, die an einem dreiwöchigen stationären pneumologischen Rehabilitationsprogramm (PR) teilnahmen. Als primäres Outcome wurde der Frailty-Status, gemessen anhand der Short-Physical-Performance-Battery (SPPB, range 0-12), zu Beginn und zum Ende der PR verglichen. Als sekundäres Outcome wurden Veränderungen im Score des Fried Frailty Phenotypes (FFP; range 5-0) gemessen. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang von Frailty mit anderen physischen und sozialen Parametern untersucht, darunter die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) und die krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).
Die Probanden mit einem SPPB-Baseline-Score ≤ 11 wurden zur finalen Analyse herangezogen.

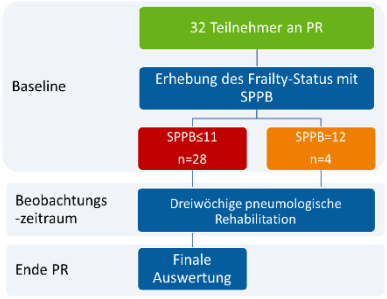

Abb 1: Studienablauf

Parameter	n=28
Alter, J.	59,7 ± 4,5
Geschlecht w/m, n/n	14/14
BMI, kg/m²	26,2 ± 4,26
Diagnose *COPD*, n (%)	12 (42,9%)
Diagnose *ILD*, n (%)	13 (46,4%)
Diagnose *kombiniert*, n (%)	3 (10,7%)
aktive LTx-Listung, n (%)	9 (32,1%)
LTOT, n (%)	24 (85,7%)
FEV1, % Soll	49,0 ± 26,0
FVC, % Soll	54,4 ± 20,2

Tabelle 1: Baseline Charakteristika

Ergebnisse

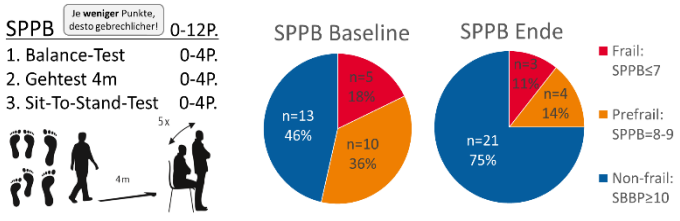

Abb. 2: Short Physical Performance Battery und SPPB-Frailty-Status vor und nach PR

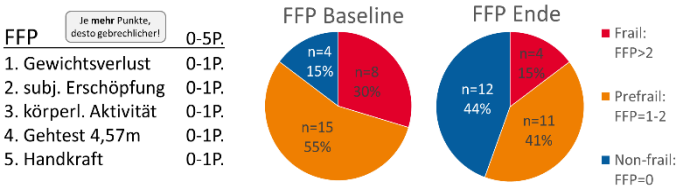

Abb. 3: Fried Frailty Phenotype und FFP-Frailty-Status vor und nach PR

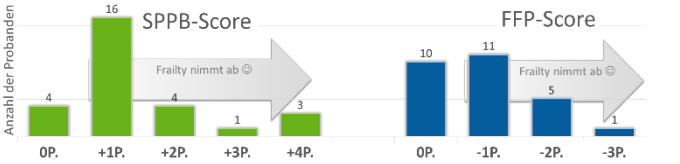

Abb. 4: Punktezuwachs (SPPB-Score) bzw. –abnahme (FFP-Score) im Vergleich vor und nach PR

	n	Baseline	Nach PR	Differenz (95% CI)	*p*
SPPB-Score (0-12)	28	8,8±2,3	10,2 ±2,1	+1,4 (1,0-1,8)	<0,001*
FFP-Score (5-0)	27	1,9 ±1,3	1,0 ±1,1	-0,9 (0,6-1,2)	<0,001*
6MWD, m	26	308 ±103	333 ±98	+25 (10-39)	0,002*
Frail (SPPBBaseline)	3	189 ±24	237 ± 21	+49 (36-61)	0,105†
Prefrail (SPPBBaseline)	10	298 ±87	330 ±61	+32 (-2-66)	0,063*
Non-frail (SPPBBaseline)	13	343 ±107	357 ± 119	+14 (-2-30)	0,087*
CRQ-Score (0-7)	27	3,7±0,9	4,6 ±0,9	+0,9 (0,6-1,2)	<0,001*
Frail (SPPBBaseline)	4	2,8 ±0,8	4,1 ±0,4	+1,3 (0,3-2,9)	0,068†
Prefrail (SPPBBaseline)	10	3,8 ± 0,8	4,5 ±0,9	+0,7 (0,2-1,2)	0,017*
Non-frail (SPPBBaseline)	13	3,9 ± 0,9	4,8 ± 0,9	+0,9 (0,4-1,4)	0,002*

Tabelle 2: Ergebnisse zwischen Erhebungen vor und nach PR *T-Test bei verbundenen Stichproben; †Wilcoxon-Test

SPPB-Score
- Verbesserung um durchschnittlich **+1,4 Punkte** (p=<0,001; MCID=+1)
- gleich bleibender Score bei 14,3% der Probanden
- keine Verschlechterung im Score

FFP-Score
- Verbesserung um durchschnittlich **-0,9 Punkte** (p=<0,001; MCID=-1)
- gleich bleibender Score 37,0% der Probanden keine Verschlechterung im Score

6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)
- Verbesserung um durchschnittlich **+25m** (p=0,002; MCID=+30m)
- geringerer SPPB-Score korreliert mit größerem Zuwachs der 6MWD (r= - 0,39, p=0,05)

Krankheitsspezifische Lebensqualität (CRQ)
- Verbesserung um durchschnittlich **+0,9 Punkte** (p<0,001; MCID=+0,5)
- Frailty-Status (SPPB) korreliert mit geringerer krankheitsspez. Lebensqualität (r=-0,38; p=0,05)

Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Frailty bei LTx-Kandidaten in einem erheblichen Ausmaß vorhanden ist und durch ein stationäres dreiwöchiges pneumologisches Rehabilitationsprogramm statistisch und klinisch signifikant verbessert werden kann.

[1] Singer, JP. Diamond, JM. Anderson, MR. (2018). Frailty Phenotypes and Mortality after lung transplantation: A prospective cohort study. *Am J Transplant.*

DOI des Abstracts: 10.1055/s-0039-3403316

Meine akademischen Lehrenden an der Philipps-Universität Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kenn, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüsch, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek

Meine Lehrenden an der Universidad Miguel Hernandez, Elche, Spanien:

Bettloch Mas, Miralles Botella, Banuls Roca, Lacueva Gomez, Arroyo Sebastian

Danksagung

Einleitend geht mein herzlicher Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Klaus Kenn für die Ermöglichung dieser Arbeit, seine zuverlässige Betreuung und die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.
Außerdem möchte ich mich bei den wissenschaftlichen Mitarbeitenden der Schön Klinik BGL, hier insbesondere bei Tessa Schneeberger, für die liebe Betreuung und tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie bedanken. Meine Zeit in Schönau wird mir immer in guter Erinnerung bleiben.
Ein großer Dank geht auch an meine Familie und Freunde für ihre unermüdlich motivierenden Worte und die fleißigen Korrekturen und Anmerkungen von Christine Hoffmann, Lucie Weismüller, Sophie Behrendsen, Marie Pletzer, Stefanie Kögler und Anna-Sophie Lux. Zum Schluss danke ich meiner Mutter für ihre verlässliche Unterstützung in allen Lebenslagen.