

Aus der Medizinischen Klinik 1
(Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie und Infektiologie) des
Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt am Main

DISSERTATION

**Auswirkungen von Muskelaufbau- und moderatem Ausdauertraining bei
Patienten mit mildem oder inaktivem Morbus Crohn**

**Effects of muscle and moderate endurance training
in patients with mild or quiescent Crohn's disease**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wolfgang Alexander Seeger
aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im peer-reviewed United European Gastroenterology (UEG) Journal von mir als Erstautor unter dem Titel „*Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with quiescent or mildly active Crohn’s disease*“ publiziert. Der Artikel wurde am 04. Mai 2020 eingereicht, am 30. Mai 2020 akzeptiert und in Volume 8 am 07. August 2020 in Print Form veröffentlicht.

Zudem wurden Teilergebnisse auf dem European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) Kongress 2020 in Wien als Poster sowie als Abstract für den Kongress der Digestive Disease Week (DDW) 2020 präsentiert.

Die Studie wurde durch einen Forschungspreis der Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.) und der Inflammatory bowel disease (IBD) Gruppe für Deutschland (D), Österreich (A) und die Schweiz (CH) (IBD DACH-Gruppe) unterstützt.

Aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit wird im Text nur die männliche Form verwendet, wobei sich selbstverständlich die Angaben auf Angehörige jeglichen Geschlechts beziehen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1
1 Abstrakt	5
2 Abstract	6
3 Literaturübersicht	7
3.1 Morbus Crohn	7
3.1.1 Hintergrund.....	7
3.1.2 Extraintestinale Manifestationen	8
3.1.3 Genese.....	9
3.1.4 Diagnose	10
3.1.5 Therapie	12
3.2 Körperliche Aktivität und chronische Erkrankungen	19
3.3 Sportliche Aktivität und CED	20
3.3.1 Tiermodell.....	20
3.3.2 Observationsstudien.....	21
3.3.3 Komorbiditäten und sportliche Aktivität	22
3.3.4 Prospektive Studien	22
3.4 Risiken unserer Studie	24
3.5 Persönliche Gründe für unsere Studie	24
4 Material und Methoden	25
4.1 Studiendesign	25
4.2 Patienten	26
4.3 Randomisierung	26
4.4 Intervention	26
4.5 Untersuchungen	28
4.5.1 Anthropologische und laborchemische Parameter.....	28
4.5.2 Krankheitsaktivität	28
4.5.3 Sicherheit und Praktikabilität	30
4.5.4 Generelles Wohlbefinden	30
4.5.5 Körperliche Aktivität.....	30

4.5.6	Calprotectin	31
4.5.7	Ruffier-Dickson Index	31
4.5.8	Kraftmessung	32
4.5.9	Bioelektrische Impedanz Analyse	34
4.6	Stichprobengröße	35
4.7	Statistische Analyse	35
5	Resultate	36
5.1	Einschluss	36
5.2	Patientenübersicht.....	36
5.3	Abbruchrate.....	38
5.4	Charakterisierung der analysierten Patienten	40
5.5	Nebenwirkungen	41
5.6	Therapieänderungen	41
5.7	Krankheitsaktivität.....	42
5.8	Generelles Wohlbefinden.....	43
5.9	Körperliche Aktivität.....	45
5.10	Kraftveränderungen	46
5.10.1	Kraft in der dominanten Hand	46
5.10.2	Kraft im nicht dominanten Bein	47
5.10.3	Funktionelle Kraft	48
5.11	Ruffier-Dickson Index	49
5.13	Bioelektrische Impedanz Analyse.....	50
5.14	Laborchemische Parameter und anthropometrische Daten	51
6	Diskussion	52
6.1	Klinische Aspekte und nachfolgende wissenschaftliche Fragen	58
7	Zusammenfassung.....	59
8	Abkürzungsverzeichnis	61
9	Tabellenübersicht.....	63
10	Abbildungsverzeichnis	64
11	Anhang.....	65

11.1	Fragebögen	65
11.1.1	Einschlussfragebogen.....	65
11.1.2	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	68
11.1.3	Short International Physical Activity Questionnaire	70
11.2	Übungsplan Muskeltraining	72
12	Literaturverzeichnis	75
13	Eidesstattliche Erklärung	91
14	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	92
15	Lebenslauf	93
16	Publikationsliste	94
17	Bescheinigung Statistische Beratung	95
18	Danksagung	96

1 Abstrakt

Hintergrund: Ziel der Studie war, die Sicherheit und Praktikabilität sowie nachgeordnet mögliche positive Effekte eines moderaten Ausdauer- und Muskeltrainings bei Patienten mit mildem oder inaktivem Morbus Crohn zu untersuchen.

Methoden: In dieser Pilotstudie wurden 45 Morbus Crohn Patienten mit einem *Crohn's disease activity index* (CDAI) von 0 bis 219 randomisiert und entweder einer Ausdauertrainings-, Muskeltrainings- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Teilnehmer mussten drei Monate lang drei Mal pro Woche individuell trainieren. Zu den Zielparametern zählten die Abbruchrate, die Krankheitsaktivität (CDAI), laborchemische Entzündungsparameter einschließlich fäkales Calprotectin, anthropometrische Daten, Lebensqualität (SIBDQ), körperliche Aktivität (SIPAQ), Kraft in den oberen und unteren Extremitäten sowie funktionelle Kraft, fettfreie Körpermasse gemessen mittels Bioelektrischer Impedanz Analyse und kardiorespiratorische Kapazität berechnet mit dem Ruffier-Dickson Index.

Resultate: In beiden Interventionsgruppen kam es zu keiner signifikanten Veränderung des CDAI. In der Ausdauergruppe war die Abbruchrate mit 47% gegenüber 13% in der Muskelgruppe und 0% in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p=0,04$). In beiden Gruppen nahmen sowohl die maximale und durchschnittliche Kraft in der oberen und unteren Extremität als auch die funktionelle Kraft signifikant zu (alle $p<0,04$). Eine statistisch signifikante Gesamtverbesserung der Lebensqualität konnte nicht festgestellt werden. Es gab keine Veränderung der kardiorespiratorischen Kapazität und der fettfreien Körpermasse.

Schlussfolgerung: Sowohl Ausdauer- als auch Muskeltraining können bei Patienten in Remission oder mildem Morbus Crohn sicher durchgeführt werden, Muskeltraining scheint eher durchführbar zu sein. Beide Trainingsformen haben positive Auswirkungen auf die Muskelkraft. Hierdurch können Komorbiditäten vermutlich günstig beeinflusst werden. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenpopulationen und auch mit Patienten mit höherer Krankheitsaktivität sind erforderlich, um die Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität und immunologische Veränderungen weiter zu charakterisieren.

2 Abstract

Background: The aim of this study was to examine safety and practicability as well as subordinate possible positive effects of moderate endurance and muscle training in patients with mild or quiescent Crohn's disease.

Methods: In this pilot study 45 Crohn's disease patients with a *Crohn's disease activity index* (CDAI) between 0 and 219 were randomly assigned to either an endurance training, muscle training or control group. The participants had to train individually three times a week for three months. Target parameters included drop-out rate, disease activity (CDAI), laboratory chemical inflammation parameters including fecal calprotectin, anthropometric data, quality of life (sIBDQ), physical activity (sIPAQ), strength in the upper and lower extremities and functional strength, lean body mass measured by bioelectric impedance analysis and cardiorespiratory capacity calculated with the Ruffier-Dickson index.

Results: In both intervention groups there was no significant change of CDAI. In the endurance group the termination rate was with 47% significantly higher compared to 13% in the muscle group and 0% in the control group ($p=0,04$). In both groups, maximum and average strength in the upper and lower extremity as well as functional strength increased significantly (all $p<0,04$). A statistically significant overall improvement in quality of life could not be observed. There was no change in cardiorespiratory capacity and lean body mass.

Conclusion: Both endurance and muscle training can be safely performed in patients in remission or mild Crohn's disease, muscle training seems to be more feasible. Both forms of training have positive effects on muscle strength. This is thought to alleviate comorbidities. Further research in larger patient populations and also in patients with higher disease activity is needed to further characterize the effects on disease activity and immunological changes in Crohn's disease patients.

3 Literaturübersicht

3.1 Morbus Crohn

3.1.1 Hintergrund

Morbus Crohn ist eine schubweise auftretende chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), die - im Gegensatz zur Colitis ulcerosa - den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann. Morbus Crohn wurde erstmals 1932 von Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg und Gordon Oppenheimer beschrieben. Es handelt sich um eine segmentale, meist transmurale, granulomatöse Entzündung. Die häufigsten Lokalisationen sind das terminale Ileum und der Dickdarm. Die Hauptsymptome sind Durchfall und Bauchkrämpfe, erste Symptome können aber auch Müdigkeit, Gewichtsverlust, rektale Blutungen oder schwere Infektionen sein. Der Schweregrad der Erkrankung ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Der Krankheitsverlauf ist remittierend und rezidivierend (1).

Über fünfzig Prozent der Patienten erleiden innerhalb von 20 Jahren nach Erstdiagnose mindestens einmal schwerwiegende Darmkomplikationen wie Stenosen, Fistelbildung (anal, entero-enteral, entero-kutan, entero-vesikal) oder Abszesse und müssen operiert werden (2).

Es wird angenommen, dass 2007 die Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland ca. 180 Erkrankte pro 100.000 Bürger betrug (3). Dies entspricht in etwa 150.000 Patienten. Die Prognose einer gesetzlichen deutschen Krankenkasse von 2012 geht davon aus, dass diese Zahl immer noch unterschätzt ist (4). Aktuellere Zahlen liegen nicht vor, es wird jedoch mit einem weiteren Anstieg gerechnet. Die durchschnittlichen Behandlungskosten betragen 2009 3.767 Euro pro Patienten und Krankheitsjahr in Deutschland (5). Daraus ergeben sich alleine für 2009 in Deutschland mögliche direkte Behandlungskosten von rund 550 Millionen Euro.

Morbus Crohn ist in urbanisierten Gebieten und in Industrieländern stärker verbreitet mit weltweit steigender Inzidenz. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Die Krankheit beginnt in der Regel im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt und lässt sich in ein penetrierendes, strikturierendes und entzündliches Muster unterteilen (6).

Durch das junge Patientenalter und die häufigen krankheitsbedingten Arbeitsausfälle der Patienten stellt die Erkrankung eine hohe Belastung auch durch indirekte Kosten für das Gesundheitssystem dar. Diese indirekten Belastungen übersteigen die direkten Behandlungskosten deutlich (7).

3.1.2 Extraintestinale Manifestationen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind mit extraintestinalen Manifestationen (EIM) wie muskuloskelettalen, dermatologischen oder hepato-biliären-Erkrankungen assoziiert.

Die häufigste EIM, an der mehr als 25 Prozent der Morbus Crohn Patienten leiden, stellen Arthralgien entweder im peripheren oder axialen Skelett dar. Arthritiden können weiter in Typ I und II Arthritis unterteilt werden. Die Typ-I-Arthritis betrifft maximal sechs Gelenke und ist eine akute pauciartikuläre Entzündung, die sich mit der Behandlung der Grunderkrankung - des Morbus Crohn - bessert. Typ II betrifft mehr als sechs Gelenke, ist meist chronischer Natur und persistiert auch nach Morbus Crohn Behandlung und in Remission. Ankylosierende Spondylitis und Sacroiliitis, die zu einer eingeschränkten Beweglichkeit führen, sind häufige Formen der Arthritis (8).

Häufig vorkommende Hautläsionen sind Erythema nodosum und Pyoderma gangränosum. Die Krankheitsaktivität korreliert häufig mit dem Auftreten von Erythema nodosum im Gegensatz zum unabhängigen Auftreten von Pyoderma gangränosum (8).

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist gewöhnlich mit Colitis ulcerosa assoziiert, tritt aber auch bei Morbus Crohn auf. Andere EIM sind Uveitis und Psoriasis.

3.1.3 Genese

Die genauen Ursachen des Morbus Crohn sind noch unklar. Man geht davon aus, dass eine Kombination von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bei der Krankheitsentstehung eine wesentliche Rolle spielen.

3.1.3.1 Genetik

Acht bis zwölf Prozent der CED Patienten haben eine positive Familienanamnese, während Morbus Crohn eine stärkere erbliche Korrelation aufweist als Colitis ulcerosa. Menschen mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades haben ein vier- bis achtfach erhöhtes Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken. Es gibt einen Unterschied im Risiko zwischen den Ethnien, mit dem höchsten Risiko in der weißen Bevölkerung (9).

Es wurden etliche Genloci (über 160) entdeckt, die mit CED assoziiert sind (10). Viele dieser Gene überschneiden sich mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Spondylitis ankylosans und Psoriasis. Identifizierte Genloci sind mit der T-Zell-Funktion, der Schleimhautbarriere sowie mit der Detektion von Bakterien assoziiert (1).

3.1.3.2 Umweltfaktoren

Mehrere umweltbedingte Risikofaktoren sind mit Morbus Crohn in Verbindung gebracht worden. Dazu gehört die vermehrte Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID), gastrointestinale Infektionen mit zum Beispiel Salmonellen und Campylobacter jejuni oder die Einnahme von Antibiotika in der Kindheit. Diese Ergebnisse wurden jedoch noch nicht durch größere epidemiologische Studien überprüft (8).

Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein doppelt so hohes Risiko an Morbus Crohn zu erkranken. Das Risiko für Colitis ulcerosa ist durch Rauchen nicht erhöht. Nikotinkarenz verringert das Risiko Morbus Crohn zu entwickeln, während sie das Risiko für Colitis ulcerosa erhöht. Dieses erhöhte Risiko bleibt auch zwei Jahrzehnte nach Sistieren des Nikotinkonsums bestehen (11).

3.1.3.3 Mikrobiom

Kürzliche Untersuchungen zur Genese des Morbus Crohn konzentrieren sich auf die Rolle des Darmmikrobioms. Patienten mit Morbus Crohn haben eine mikrobielle Dysbiose mit verminderter Bakterien-, Pilz- und Viren-Diversität, die zu einer gestörten Immunantwort führt. Unklar ist noch, ob das gestörte Darmmikrobiom ursächlich für die Genese des Morbus Crohn ist oder eine Folge der Erkrankung darstellt (12).

3.1.4 Diagnose

Die Diagnose des Morbus Crohn ergibt sich aus einem Zusammenspiel der verschiedenen angeführten diagnostischen Methoden. Die Übersicht ist an die Empfehlungen der European Crohn's & Colitis Organization (ECCO) von 2019 angelehnt (13). Bei allen Patienten sollten die laborchemischen Entzündungsparameter und der Eisenstatus bestimmt werden (14). Eine infektiöse Gastroenteritis durch pathogene Keime, wie zum Beispiel Salmonellen, Shigellen, Campylobacter oder Clostridium difficile, sollte durch Stuhlkulturen ausgeschlossen werden.

Goldstandard bei der Erstdiagnose ist die Ileokoloskopie mit Probenentnahmen zur histologischen Untersuchung (15). Makroskopische Anzeichen von Morbus Crohn sind diskontinuierlich-segmentale landkarten- und schneckenspurartige, ulzerierende oder aphthöse Läsionen. Beispiele eines Morbus Crohn Befalls im terminalen Ileum und Colon transversum werden in Abbildung 1 und 2 gezeigt.

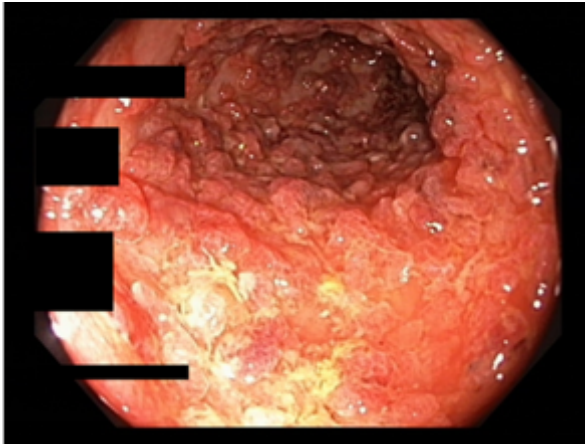


Abbildung 1 Endoskopisch makroskopischer Morbus Crohn Befall im terminalen Ileum

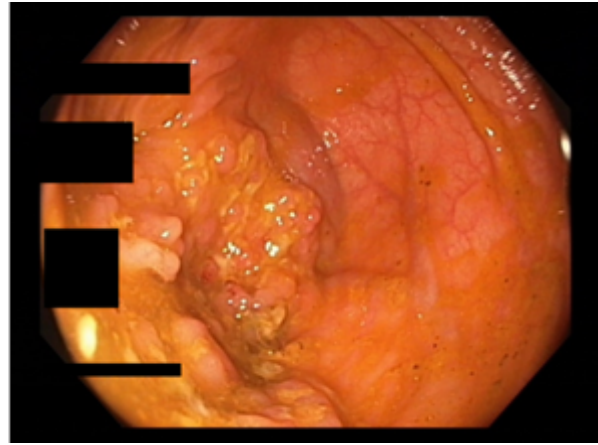


Abbildung 2 Endoskopisch makroskopischer Morbus Crohn Befall im Colon transversum

Histopathologisch ist eine transmurale Entzündung mit tiefen Ulzerationen und Riesenzellgranulomen sowie einer erhöhten Anzahl von Lymphozyten in der Lamina propria charakteristisch (16). Bei Erstdiagnose sollte zusätzlich eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden, um eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes zu untersuchen.

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) wird speziell zur Beurteilung des Dünndarms sowie des Rektums und Analkanals auf Stenosen, Abszesse und Fisteln eingesetzt. Aufgrund der nicht vorhandenen Strahlenexposition wird die MRT Untersuchung einer Computertomografie (CT) Untersuchung vorgezogen (17).

Die Schleimhautinspektion des Dünndarms ist entweder mit einer rektal- oder oralballonassistierten Endoskopie oder mit Videokapselendoskopien der neuesten Generation möglich (18). Die Besonderheit dieser Kapseln besteht darin, dass sich die Kapsel nach 48 bis 72 Stunden selbst zerstört. Dies ist vorteilhaft, wenn eine weitere Passage des Darmes, zum Beispiel aufgrund von Strikturen, nicht möglich ist.

Der trans-abdominelle Ultraschall ist besonders nützlich bei der Beurteilung der Morbus Crohn Aktivität im Verlauf. Sonographisch kann eine Entzündung des Darms

(hyper-vaskularisierte, verdickte und geschichtete Wand, Fettimbibierung) oder eine Abszess- und Fistelbildung detektiert werden (19).

In Notfallsituationen, die zeitnah operativ behandelt werden müssen, wird häufig eine CT durchgeführt, um Abszesse, Perforationen oder einen mechanischen Ileus zu lokalisieren.

3.1.5 Therapie

Die Morbus Crohn Therapie sollte ein multidisziplinärer und interprofessioneller Konsens zwischen Chirurgen und Gastroenterologen sein. Uneinigkeit besteht derzeit noch darüber, was als Endpunkt der Therapie anzusehen ist: Symptomfreiheit für die Patienten, makroskopisch intakte Schleimhaut oder sogar histologische Remission und transmurale Heilung.

3.1.5.1 Exklusive enterale Ernährung

Exklusive enterale Ernährung (EEN) für acht Wochen ist die Therapie der ersten Wahl zur Induktion einer Remission bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten. Die Patienten erhalten ausschließlich eine flüssige Polymerdiät und zusätzlich Wasser für acht Wochen. Die Wirkung von EEN bei Erwachsenen ist nach wie vor umstritten. Eine Reihe von neueren Untersuchungen scheint eine positive Wirkung von EEN nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen zu zeigen (20).

3.1.5.2 Fäkale Mikrobiota Transfer

Wie zuvor erwähnt, könnte bei der Entstehung von Morbus Crohn eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms mitursächlich sein. Der Fäkale Mikrobiota Transfer (FMT) in flüssiger Applikation oder als Kapsel zeigte in wenigen Studien mit kleiner Patientenzahl bei CED Patienten divergente Ergebnisse (21). Exemplarisch konnte 2017 in einem kleinen Patientenkollektiv von Colitis ulcerosa Patienten in einer randomisierten kontrollierten Studie durch koloskopisch und anschließend als Einlauf verabreichten FMT eine klinische Remission und endoskopische Verbesserung

induziert werden (22). Weitere Forschungsarbeiten in größeren Kohorten sind aber zwingend notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu verifizieren und um gegebenenfalls festzustellen, welche Patientensubgruppe von FMT profitiert.

Für Morbus Crohn Patienten existieren bisher keine randomisierten kontrollierten Studien zu den Auswirkungen von FMT, sodass dieser Therapieansatz bei Morbus Crohn bisher nur experimentell in Studien eingesetzt wird.

3.1.5.3 Medikamentöse Therapie

Die folgende nach Wirkungsweise klassifizierte Übersicht ist an die Leitlinie zur medikamentösen Therapie der ECCO angelehnt, die im November 2019 aktualisiert wurde (23).

Es gibt etliche medikamentöse Therapieoptionen für Morbus Crohn, wobei sich immer mehr neue Medikamente abzeichnen. Die therapeutischen Optionen sollten individuell für den Patienten und die Krankheitsmerkmale wie Lokalisation und Schwere der Erkrankung ausgewählt werden. Wegen der oben beschriebenen Analogien zu rheumatoiden Erkrankungen wurden viele Medikamente zuerst für die Therapie von Krankheiten aus dem rheumatoiden Formenkreis, wie Psoriasis zugelassen.

3.1.5.3.1 Mesalazin

Mesalazin, auch bekannt als 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), ist ein Aminderivat der Salicylsäure. Es hat sich gezeigt, dass Mesalazin bei Colitis ulcerosa vorteilhaft ist, um eine Remission zu induzieren und aufrechtzuerhalten. Die Verwendung von Mesalazin bei Morbus Crohn Patienten ist umstritten und nicht evidenzbasiert. Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mesalazin gegenüber Placebo konnte in zwei Meta-Analysen weder in der Induktion noch in der Aufrechterhaltung der klinischen Remission bei Morbus Crohn Patienten gezeigt werden (23-25). Mesalazin wird daher bei Morbus Crohn Patienten in der Regel nicht zur Induktion und auch nicht zur Aufrechterhaltung der Remission empfohlen.

3.1.5.3.2 Budesonid

Budesonid ist ein lokal wirkendes Kortikosteroid, das zur Remissionsinduktion bei leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn eingesetzt werden kann (26). Ein Vorteil von Budesonid ist die Möglichkeit der topischen Anwendung. Die orale Darreichungsform sollte eingesetzt werden, wenn sich die Entzündung primär im Ileum oder Colon ascendens befindet. Ist das distale Colon oder nur das Rektum betroffen, können Einläufe, Schäume oder Zäpfchen verwendet werden. Obwohl die systemischen Nebenwirkungen durch einen hohen first-pass Effekt in der Leber minimal sind, sollte eine Langzeitanwendung vermieden werden, da die Nebenwirkungen von Steroiden kumulativ sind. Budesonid ist daher zur Aufrechterhaltung der Remission nicht indiziert.

3.1.5.3.3 Systemische Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide waren lange Zeit die einzige Behandlungsmöglichkeit für CED. Systemische Kortikosteroide haben eine hohe Potenz klinische Remission zu induzieren und aufrechtzuerhalten (27). Wegen der vielfältigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Cushing-Syndrom, Diabetes, Osteoporose und erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten ist eine langfristige Anwendung zu vermeiden. Patienten, die entweder aus Mangel an Alternativen oder aufgrund fehlender Kenntnisse heutzutage noch längere Zeit mit Kortikosteroiden behandelt werden, sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Regelmäßig sollten zum Beispiel Knochendichte-Scans durchgeführt werden. Ziel sollte es sein, die Behandlung auf eine besser verträgliche Therapie umzustellen (28).

3.1.5.3.4 Azathioprin

Azathioprin ist ein immunsuppressives Purinanalogen, das bei einer Vielzahl von weiteren Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. Initial wurde es zudem nach Organtransplantationen genutzt. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Lymphozytenproliferation (29). Der Wirkungseintritt erfolgt in der Regel erst nach drei Monaten. Azathioprin sollte daher nicht verwendet werden, um eine Remission

herbeizuführen. Es ist ein wirksames Mittel zur Aufrechterhaltung der Remission (30). Vorteilhaft ist die leichte Anwendbarkeit in oraler Form sowie der niedrige Preis.

3.1.5.3.5 Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäure (Vitamin B9)-Analogon. Durch Inhibition der kompetitiven Dihydrofolatreduktase wird die Thymidylat-Synthase gehemmt und auf diesem Weg die Purin- und folgend Desoxyribonukleinsäure-Synthese. Methotrexat wird häufig zur Aufrechterhaltung der Remission bei Morbus Crohn Patienten verwendet. Seine Überlegenheit gegenüber Placebo ist bisher nur in einer randomisierten Studie nachgewiesen (31). Bei Verwendung von Methotrexat ist die Empfängnisverhütung obligatorisch, da das Medikament ein teratogenes Potenzial besitzt (32).

3.1.5.3.6 Tumornekrosefaktor-Antikörper

Tumornekrosefaktor (TNF)-Antikörper wie Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab (letzteres ist in Europa nur in der Schweiz zugelassen) haben eine gute Wirksamkeit bei der Induktion und Aufrechterhaltung einer klinischen Remission (33). TNF ist ein proinflammatorisches Zytokin, das an der zellulären Immunantwort beteiligt ist. Ein wichtiger Wirkmechanismus ist die Aktivierung von T-Zellen. Bei Morbus Crohn Patienten führt die erhöhte mukosale TNF Konzentration durch Auflösen der Tight junctions zu einer gestörten intestinalen Barriere und folglich zu einer erhöhten Exposition des Immunsystems gegenüber proinflammatorischen Molekülen (34, 35). Infliximab hat auch bei der Behandlung von Patienten mit fistulierenden Verläufen eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt (36). Welcher TNF-Antikörper eingesetzt werden sollte, hängt vom Krankheitsbild (komplexer fistulierender gegenüber einem moderaten Verlauf) und dem Wunsch des Patienten nach der Applikationsweise (parenterale im Vergleich zu einer subkutanen Selbstverabreichung) ab. Mit dem Aufkommen von Generika sanken die Therapiekosten von TNF-Antikörpern drastisch und sind daher ein weniger wichtiger Entscheidungsfaktor geworden.

3.1.5.3.7 Vedolizumab

Vedolizumab ist ein $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-bindender humaner monoklonaler Antikörper. $\alpha 4\beta 7$ -Integrin wird auf T-Helferzellen exprimiert und bindet an das *mucosal addressin cell adhesion molecule 1* (MadCAM-1) am Darmendothel. $\alpha 4\beta 7$ -Integrin ist daher für die Migration von Entzündungszellen in die Darmendothelzellen und damit die Lamina propria notwendig. Die Hemmung dieses Prozesses verringert den Entzündungsprozess selektiv (37). Vedolizumab hat kaum Nebenwirkungen und wird aus diesem Grund für die Behandlung älterer Patienten bevorzugt eingesetzt.

3.1.5.3.8 Ustekinumab

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an die p40-Untereinheit der Interleukine 12 und 23 bindet, hierdurch die Aktivierung von T-Zellen, Antigen präsentierenden Zellen und natürlichen Killerzellen inhibiert und so die chronische Entzündung vermindert (38). Es wurde initial für die Behandlung von Psoriasis eingesetzt und 2016 zuerst für Morbus Crohn zugelassen. Seit 2019 ist das Medikament auch für die Colitis ulcerosa Behandlung zugelassen.

3.1.5.3.9 Aktuelle Forschungsbestrebungen

Das Forschungsinteresse gilt derzeit der Frage, welches der genannten Medikamente favorisiert und zuerst eingesetzt werden sollte. Es laufen mehrere direkte Vergleichsstudien, deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden. Die Suche nach neuen Medikamenten wird weiterhin intensiv geführt und mehrere neue Medikamente werden aktuell in klinischen Untersuchungen geprüft. Beispielhaft hierfür werden die *small molecules* aufgeführt.

3.1.5.3.10 Small molecules

Small molecules werden Arzneimittel mit einem Molekulargewicht von weniger als 1 kDa genannt, die eine leichtere Diffusion der Zellmembran ermöglichen. Aufgrund des niedrigen Molekulargewichts ist eine orale Verabreichung möglich. Der selektive

Janus-Kinase (JAK) 1 und 3 Inhibitor Tofacitinib hat positive Wirkungen bei der Behandlung von Colitis ulcerosa gezeigt. Eine Wirksamkeit bei Morbus Crohn ist bisher nicht gezeigt worden (39). Aktuell werden mehrere weitere JAK-Inhibitoren untersucht, die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen stehen noch aus.

Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod verringert die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten. Eine erste Studie mit Colitis ulcerosa Patienten zeigt nach 8 und 32 Wochen signifikante Effekte auf die Remissionsinduktion und Mukosaheilung. Das Nebenwirkungsprofil ist noch unklar (40).

Eine schematische Übersicht über die einzelnen Wirkmechanismen einiger der genannten Medikamente wird in Abbildung 3 demonstriert.

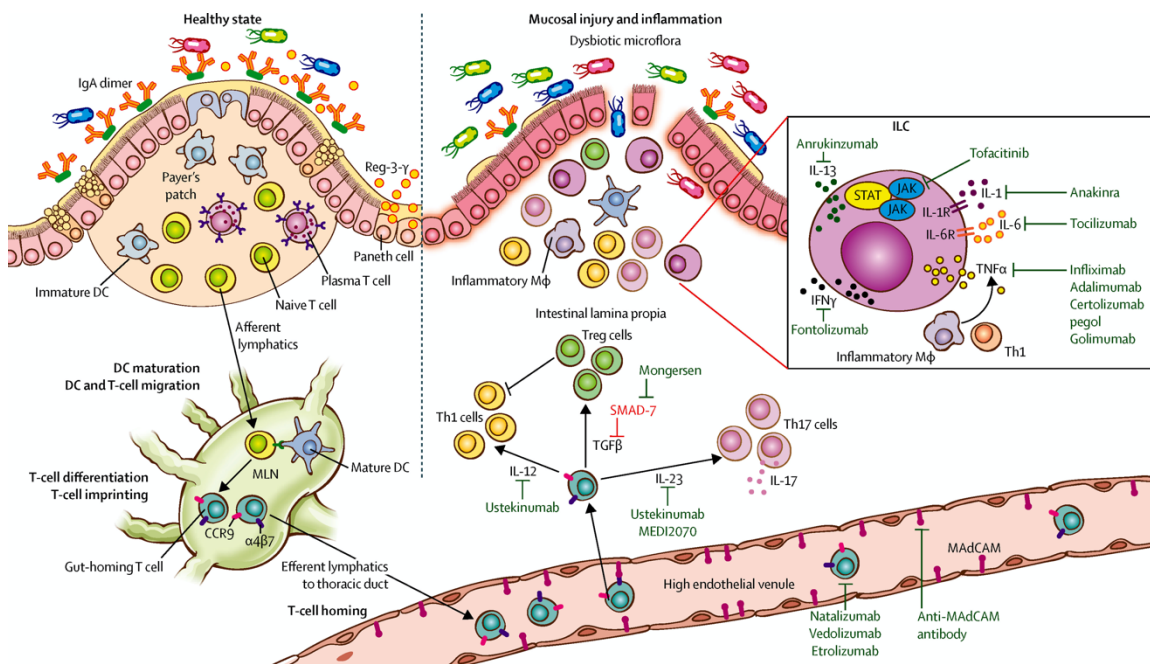


Abbildung 3 Wirkmechanismen Morbus Crohn Therapie (1). Mit freundlicher Genehmigung von The Lancet, Elsevier

3.1.5.4 Chirurgische Therapie

Die chirurgischen Therapieoptionen sind an die Leitlinien chirurgische Morbus Crohn Therapie der ECCO angepasst, die ebenfalls im November 2019 aktualisiert wurden (41).

Mehr als 50 Prozent der Morbus Crohn Patienten müssen sich mindestens einmal in ihrem Leben aufgrund ihrer Grunderkrankung operieren lassen (2). Die Abstimmung medikamentöser und chirurgischer Therapieoptionen wird durch die Entwicklung neuer Medikamente und ihrer unterschiedlichen Immunsuppression sowie neuer Operationstechniken immer wichtiger und sollte eng verknüpft sein.

Die Ileozökalresektion bei isoliertem Morbus Crohn im terminalen Ileum unter 40 cm scheint äquivalent zur TNF-Antikörpertherapie und sollte daher proaktiv mit den Patienten diskutiert werden (42).

Klar definierte intraabdominale Abszesse können unter sonografischer Sicht oder CT gesteuert transkutan drainiert werden (43). In komplexeren Fällen müssen diese jedoch operativ behandelt werden.

Kurze Strikturen von unter 5 cm können entweder mit einer endoskopischen Ballondilatation oder laparoskopisch behandelt werden (44). Die Entscheidung sollte je nach Fähigkeit des Operateurs und dem Patientenwunsch getroffen werden.

Bisher gibt es keine prospektive Studie, die die medikamentöse (z.B. TNF-Antikörper (36)) und chirurgische Therapie zur Behandlung von perianalen Fisteln vergleicht (41). Chirurgische Techniken beinhalten unter anderem Lappenplastiken (45), die Injektion von Fibrinkleber (46), die Ligatur von Fisteln (47) oder die Injektion mesenchymaler Stammzellen. Die Allogene-Fett-Stammzelltransplantation hat eine Überlegenheit gegenüber der regulären Fistelbehandlung innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von einem halben Jahr gezeigt (48). Neuere Studien haben auch einen positiven Effekt der autologen Stammzelltransplantation gezeigt, der in weiteren Studien bestätigt werden muss (49).

3.1.5.5 Unterstützende Behandlung

Die Patienten sollten in die Therapieentscheidung eingebunden werden. Für eine ganzheitliche Behandlung sollte zusätzlich sowohl psychologische als auch ernährungswissenschaftliche Beratung angeboten werden.

Die unterstützende Therapie sollte darin bestehen, die Patienten zu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören und Mangelernährung zu beheben (23). Folsäure-, Vitamin B12- oder Eisenmangel sollten ausgeglichen werden. Wegen der chronischen Infektion und der verminderten Eisenaufnahmekapazität wird eine parenterale Eisensubstitution empfohlen (14). Zudem sollten zur Verringerung der Infektanfälligkeit regelmäßige Impfungen nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch Instituts, zum Beispiel gegen Influenza und Pneumokokken, durchgeführt werden. Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie müssen eine latente virale Hepatitis B, Humane Immundefizienz-Virus Infektion oder Tuberkulose ausgeschlossen werden (50).

Da die genaue Morbus Crohn Ätiologie noch unbekannt ist, ist bisher keine kurative Behandlungsmöglichkeit gefunden worden. Das vorrangige Ziel der Behandlung ist daher die Reduktion der Entzündung und die Linderung der Symptome und Komorbiditäten.

Hierfür sollten auch nicht medikamentöse und nicht chirurgische Ansätze weiter untersucht werden.

3.2 Körperliche Aktivität und chronische Erkrankungen

Körperliche Aktivität wirkt sich bei vielen Krankheiten positiv auf die Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und das allgemeine Wohlbefinden aus. Ein positiver Effekt wurde bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen wie Mamma- oder Kolonkarzinom (51, 52), psychiatrischen Krankheiten wie Depressionen (53) oder kardiovaskulären Krankheitsbildern (54) beobachtet.

Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigt körperliche Aktivität einen positiven Effekt in der Primär- und Sekundärprävention. Körperlich aktive Menschen erleiden seltener

einen Myokardinfarkt oder ischämischen zerebralen Insult. Die Mortalität ist bei körperlich aktiven Patienten geringer. Dies wird zu einem großen Teil durch die Veränderung von Risikofaktoren wie die Senkung des Blutdrucks und Ruhepulses, die Verbesserung von Diabetes Mellitus Typ II und der Blutfettkonzentration (Triglyceride, HDL und LDL) vermittelt (54).

Ein positiver Effekt körperlicher Aktivität auf die Gesamtsterblichkeit wurde auch bei onkologischen Erkrankungen beobachtet. Dies ist bisher am besten bei Brustkrebs Patientinnen untersucht. Patientinnen mit Mammakarzinom, die sportlich aktiv sind, haben eine geringere Mortalität. Es konnte jedoch noch nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob die Effekte mit der Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Tumorerkrankung oder nur mit der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in direktem Zusammenhang stehen (55).

Körperlich aktive Personen leiden zudem weniger unter psychiatrischen Krankheiten und Bewegung verringert nachweislich die Symptome einer schweren Depression (53).

3.3 Sportliche Aktivität und CED

3.3.1 Tiermodell

Es konnte gezeigt werden, dass Mäuse, die freiwillig Ausdauertraining, wie „Hamsterrad-Laufen“ betreiben, weniger Colitissymptome zeigen. Bei diesen Tieren wurde zudem eine geringere Expression von pro-entzündlichen Zytokinen wie TNF-alpha gefunden. Interessanterweise verschlimmert auf der anderen Seite forciertes „Hamsterrad-Laufen“ die Entzündung und führte bei Mäusen zu erhöhter Mortalität (56).

3.3.2 Observationsstudien

Morbus Crohn Patienten sind deutlich weniger körperlich aktiv als die Durchschnittsbevölkerung und unterschreiten die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für sportliche Aktivität (150 Minuten aerobe körperliche Aktivität mittlerer Intensität pro Woche oder mindestens 75 Minuten aerobe körperliche Aktivität hoher Intensität pro Woche oder eine gleichwertige Kombination) (57, 58). Die Merkmale der Krankheit wie abdominelle Schmerzen, häufig auftretende Diarrhöen oder ein liegendes Stoma könnten für diese Tatsache auf den ersten Blick angeführt werden. Interessanterweise sind aber auch Patienten in Remission weniger körperlich aktiv im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (59).

Der Einfluss von Bewegung bei Morbus Crohn Patienten ist noch nicht ausreichend untersucht worden. Es wurde beobachtet, dass ein allgemein gesunder Lebensstil (mediterrane Ernährung, Nichtrauchen, geringer Alkoholkonsum und erhöhte körperliche Aktivität) die Mortalität bei Patienten mit CED verringert (60). Die Analyse der nicht-interventionellen prospektiven „Nurses Health Study“ über die Gesundheit von Krankenschwestern in den Vereinigten Staaten (3.421.972 Personenjahre) zeigte, dass aktive Frauen im Vergleich zu Frauen mit sitzender Lebensweise ein um 44 Prozent verringertes Risiko hatten, an Morbus Crohn zu erkranken. Eine Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und der Entwicklung einer Colitis ulcerosa konnte nicht festgestellt werden (61).

Darüber hinaus konnte in Großbritannien gezeigt werden, dass Patienten mit Morbus Crohn in Remission, die regelmäßig Sport treiben, im Vergleich zu inaktiven Patienten ein vermindertes Risiko haben, einen akuten Krankheitsschub zu erleiden (62).

Bekannt ist, dass einige Patienten mit Morbus Crohn in der Lage sind, sich auch mit extremer Intensität, wie bei Marathon oder Triathlon, zu verausgaben (63).

3.3.3 Komorbiditäten und sportliche Aktivität

Morbus Crohn Patienten leben mit multiplen Komorbiditäten. So leiden 30 Prozent der Morbus Crohn Patienten in Remission und 70 Prozent im Schub an einem chronischen Erschöpfungssyndrom (Fatigue Syndrom) (64). Weitere Komorbiditäten sind verminderte Knochenmineraldichte, geringere fettfreie Körpermasse und verminderte Muskelkraft selbst in Remission und bei steroid-naiven Patienten (65-69). Das Fatigue Syndrom korreliert mit der beeinträchtigten Muskelkraft bei Morbus Crohn Patienten (70).

Körperliche Aktivität verbessert diese Komorbiditäten in der Durchschnittsbevölkerung und bei anderen chronischen Erkrankungen (71-73). Bei pädiatrischen CED Patienten wurde eine positive Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Knochenmineraldichte beobachtet (74).

Die Lebensqualität ist sowohl bei Morbus Crohn Patienten im Schub als auch in Remissionen signifikant verringert und ihre Verbesserung ein wichtiges therapeutisches Ziel (75). Generelle körperliche Aktivität bei CED Patienten - gemessen mit Accelerometern - korreliert mit der Lebensqualität. Diese Korrelation ist bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gleich stark ausgeprägt (76).

3.3.4 Prospektive Studien

Nur wenige prospektive Studien haben die Auswirkungen von körperlicher Aktivität bei Morbus Crohn Patienten untersucht (77-79). Die meisten dieser Untersuchungen haben ihren Schwerpunkt auf Ausdaueraktivität und nicht auf Muskeltraining gelegt. Loudon et al. zeigten eine signifikante Abnahme des inflammatory bowel disease (IBD)-Stress-Index nach zwölf Wochen Gehprogramm bei zwölf körperlich inaktiven Morbus Crohn Patienten (77). Eine Kontrollgruppe wurde nicht in diese Studie eingeschlossen. Ng et al. demonstrierten bei 32 gering körperlich aktiven Morbus Crohn Patienten, dass ein zwölfwöchiges Gehprogramm im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einer Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens führte. Der Harvey-Bradshaw-Index nahm in der Interventionsgruppe ebenfalls ab (78).

Klare et al. zeigten eine Zunahme der sozialen Dimension des Fragebogens Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) bei CED Patienten nach zwölf Wochen beaufsichtigten Joggens. Die Patienten wurden in eine Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert (79).

Kürzlich konnte in einer kleinen Anzahl von Probanden prospektiv gezeigt werden, dass Ausdauertraining mit höherer Intensität bei Morbus Crohn Patienten durchgeführt werden kann (80).

Bislang gibt es nur drei Studien, die die Effekte von Muskeltraining bei Morbus Crohn Patienten untersuchen (81-83). Nur eine Studie schloss zwar eine Kontrollgruppe ein, aber sie untersuchte nicht Veränderungen der Krankheitsaktivität, des generellen Wohlbefindens und der Muskelkraft (82).

Weiterhin konzentrierten sich die meisten der bisherigen Untersuchungen auf supervidierte Trainingsprogramme. Diese Programme fanden in Forschungseinrichtungen oder Fitnesszentren statt.

Immungeschwächte Personen sollten in Zeiten mit erhöhtem Infektionsrisiko soziale Kontakte meiden. Es ist daher besonders wichtig zu wissen, welches eigenständig durchführbare Trainingsprogramm für Morbus Crohn Patienten sicher praktikabel ist, um Trainingsempfehlungen für diese gefährdete Population zu entwickeln.

Obwohl die Zahl der veröffentlichten Untersuchungen zu CED und körperlicher Aktivität zunimmt, gibt es bisher keine überprüften Trainingsempfehlung. Weitere Forschung ist erforderlich, um konsistente Ergebnisse für die spezifischen Auswirkungen von Ausdauer- und insbesondere Muskeltraining zu erhalten.

Wir wollten mit unserer Studie evaluieren, ob ein unabhängiges, nicht supervidiertes, moderates Ausdauer- und Muskeltraining sicher durchführbar ist und welches Trainingsprogramm praktikabler für unsere Patienten umzusetzen ist.

Weiterhin wollten wir untersuchen, welche Auswirkungen die spezifischen Trainingsprogramme auf die Krankheitsaktivität, die Kraft und das Wohlbefinden der Patienten haben.

Die Pilotstudie sollte hierüber hinaus Daten zur Effektstärke und Power für weiterführende Untersuchungen liefern.

3.4 Risiken unserer Studie

Erhöhte körperliche Aktivität könnte möglicherweise zu einer Steigerung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn Patienten führen. Die bisher veröffentlichten Studien konnten dies jedoch nicht nachweisen. Im Zusammenhang mit der sportlichen Aktivität und den Sporttests bestand ein erhöhtes Verletzungspotenzial für Gelenke, Sehnen und Muskeln. Hinzu kamen die Risiken, die mit einer normalen Blutentnahme verbunden sind.

3.5 Persönliche Gründe für unsere Studie

Körperliche Aktivität mit hoher Intensität kann zu Nebenwirkungen wie Bauchkrämpfen, Durchfall oder Sodbrennen führen (84). Vor einigen Jahren lautete daher die vorherrschende Doktrin, dass körperliche Aktivität aufgrund eines erhöhten Stressniveaus zu vermehrten Rückfällen und einer Verschlimmerung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn Patienten führt. Die Patienten wurden daher davon abgehalten, sich zu bewegen. Trotz veränderter Lehrmeinung haben viele Patienten in unserer Ambulanz aufgrund dieser Aussagen immer noch Angst vor körperlicher Aktivität. Es fehlen nach wie vor qualitativ hochwertige und validierte wissenschaftliche Daten. In einigen Fällen haben sich diese Patienten aus Sportvereinen zurückgezogen und an Lebensqualität im Alltag verloren. Aus unserer Ambulanz wissen wir, dass auch extreme körperliche Aktivität wie Marathon oder Triathlon mit Morbus Crohn möglich ist.

Unsere Studie sollte untersuchen, ob körperliche Aktivität mit Morbus Crohn sicher durchführbar ist und positive Auswirkungen auf das allgemeine Wohlbefinden und Komorbiditäten hat. Wir hoffen hierdurch, die Patienten wieder zur vollen Teilnahme am Alltagsleben zu motivieren. Aus diesen Gründen erachten wir die Ergebnisse unserer klinischen Untersuchung als sehr patientenorientiert.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als Pilotstudie konzipiert. Primärer Endpunkt war die Sicherheit und Praktikabilität der Interventionen. Als Pilotstudie wurden mehrere sekundäre Endpunkte festgelegt, um mögliche positive Effekte zu untersuchen. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde keine primäre Power Berechnung durchgeführt.

Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie in einem Zentrum mit drei parallelen Gruppen. Die Patienten wurden entweder in eine Kontrollgruppe ohne jegliche Trainingsintervention, in eine Gruppe mit moderatem Ausdauertraining oder in eine Muskeltrainingsgruppe randomisiert.

Die Studienuntersuchungen wurden bei Einschluss in die Studie und nach drei Monaten durchgeführt. Nach sechs Monaten wurden die Patienten anhand verschiedener Fragebögen erneut beurteilt.

Die Patienten wurden in der Ambulanz des Agaplesion Markus Krankenhauses in Frankfurt am Main, in regionalen Arztpraxen und durch Studienaufrufe der Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.) rekrutiert.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hessen genehmigt (FF101/2017). Von jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine schriftliche Einwilligung nach vorheriger Aufklärung eingeholt. Das Studienprotokoll entspricht den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975.

Die Rekrutierung fand von Januar 2018 bis August 2019 statt, wobei die letzte Nachuntersuchung im Januar 2020 erfolgte.

4.2 Patienten

Es wurden männliche und weibliche Morbus Crohn Patienten zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörten Remission oder milde Krankheitsaktivität, die einem *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) von 0 bis 220 entspricht. Zudem war eine nicht veränderte Medikation innerhalb der letzten vier Wochen Voraussetzung.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie Kontraindikationen für körperliche Aktivität hatten oder wenn sie bereits mehr als zwei Mal pro Woche mehr als 60 Minuten trainierten. Patienten mit schweren extraintestinalen Manifestationen wie Arthralgie oder einer begleitenden Autoimmunerkrankung, wie rheumatoider Arthritis, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine Schwangerschaft oder eine geplante Schwangerschaft waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium sowie die fehlende Möglichkeit eines Venenzugangs, wenn eine Änderung der Behandlung oder Operation in den nächsten drei Monaten geplant war, wenn sie sich in den letzten sechs Monaten einer Operation unterzogen hatten oder wenn sie zeitgleich an einer anderen interventionellen klinischen Studie teilnahmen.

4.3 Randomisierung

Die Studienteilnehmer wurden entweder in eine Kontroll- oder in eine von zwei Interventionsgruppen randomisiert. Die Teilnehmer wurden nach dem Einschlussstest über ihre Randomisierung informiert.

4.4 Intervention

Die Teilnehmer, die in die Muskelgruppe randomisiert wurden, erhielten nach dem Eingangstest eine detaillierte Anleitung zum Training. Das Übungsprogramm bestand aus zwölf Übungen, die nur mit dem eigenen Körpergewicht der Patienten durchgeführt wurden. Spezielle Übungsgeräte waren nicht erforderlich. Die erste Aufgabe zur Verbesserung der Propriozeption der Patienten bestand darin, auf einem Fuß zu balancieren und das Gleichgewicht zu halten. Dann folgten neun bekannte Muskelübungen wie Liegestütze oder Sit-Ups. Am Ende wurden die Probanden

angewiesen, die oberen und unteren Extremitäten zu dehnen. Das Training dauerte etwa 30 bis 40 Minuten und musste zum Einschluss in die Analyse mindestens 24 Mal durchgeführt werden. Dies entspricht für den Zeitraum der zwölf Wochen Intervention durchschnittlich mindestens zwei Einheiten pro Woche. Die Patienten wurden angewiesen, mindestens dreimal pro Woche zu trainieren. Der Plan wurde von einer akkreditierten Sporttherapeutin aus unserer Klinik entworfen. Die Patienten erhielten die Anweisungen entweder über ein Online-Programm und eine Smartphone-Anwendung oder in schriftlicher Papierform. Die Online-Anwendung war Physiotools.com, ein spezielles Programm für Physiotherapeuten. Der schriftliche Übungsplan mit den Trainingsanweisungen findet sich im Anhang.

Moderates Ausdauertraining sollte dreimal pro Woche eigenständig durchgeführt werden. Zum Einschluss in die Analyse waren ebenfalls 24 absolvierte Trainingseinheiten notwendig. Die Teilnehmer konnten ihre bevorzugte Sportform wählen, zum Beispiel Joggen, Radfahren oder Walken. Sie wurden angewiesen, mindestens 30 Minuten pro Einheit mit einer Herzfrequenz von 60-80 Prozent ihrer maximalen Herzfrequenz ($220 - \text{Alter in Jahren}$) zu üben. Die Patienten wurden angewiesen, nach der Borg-Skala zu trainieren. Die Borg-Skala basiert auf der Korrelation zwischen dem subjektiven Belastungsempfinden (received perception of exertion (RPE)) und der Pulsfrequenz (85).

Borg nahm an, dass eine enge Korrelation zwischen Puls und RPE besteht (85).

$$\text{RPE} = \text{Herzfrequenz} \times 0,1$$

Obwohl die Korrelation zwischen Puls und RPE nicht so konstant ist, wie postuliert, ist die Borg-Skala nach wie vor ein guter Indikator für Ausdauersportarten.

Wenn Patienten Fragen zum Trainingsprogramm hatten, erhielten sie Unterstützung per E-Mail und Telefon oder es wurde ein Besuch in unserer Ambulanz vereinbart. Die Patienten mussten über ihren Trainingserfolg und die Einhaltung des Trainingsprogramms ein standardisiertes Tagebuch führen. Alle vier Wochen wurden

die Patiententagebücher überprüft, um eine korrekte und ausreichende Durchführung sicherzustellen.

Die Probanden in der Kontrollgruppe wurden gebeten, ihre täglichen Gewohnheiten nicht zu ändern.

Alle Patienten erhielten die übliche Betreuung durch ihre behandelnden Gastroenterologen.

4.5 Untersuchungen

4.5.1 Anthropologische und laborchemische Parameter

Bei Einschluss wurden anthropologische Daten (Blutdruck, Puls, Größe, Gewicht, Atemfrequenz) erhoben. Blutbild, Nieren-, Leber-, und Entzündungsparameter, Eisenstatus, Cholesterin und Triglyceride sowie fäkales Calprotectin wurden vor Studienbeginn und nach dreimonatiger Intervention ausgewertet.

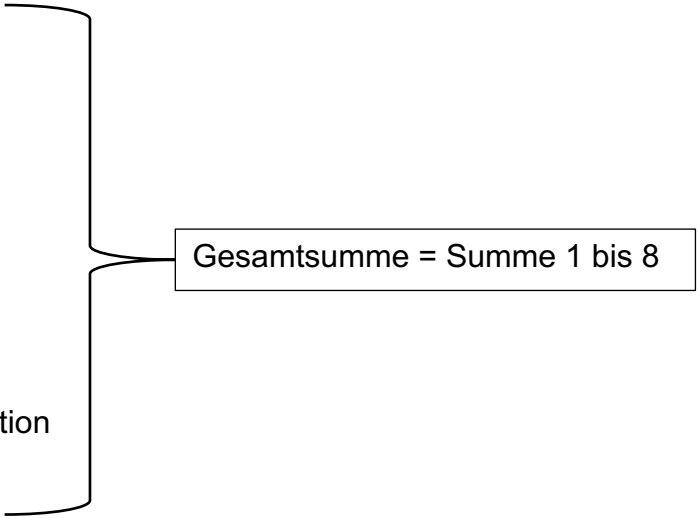
4.5.2 Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wurde mit Hilfe des international anerkannten und evaluierten CDAI (86) sowie dem *Patient Reported Outcome Score 2* (PRO-2) bestimmt. Der CDAI umfasst die Anzahl der Stuhlgänge, Bauchschmerzen in der letzten Woche und den Allgemeinzustand sowie extraintestinale Symptome (z.B. Arthritis, Analfissur, erhöhte Temperatur), ob eine Loperamid Therapie in der letzten Woche erfolgte, den aktuellen Hämatokritwert sowie Körpergröße und -gewicht. Bei Patienten mit Übergewicht wurde ein maximaler Abzug von zehn Punkten vorgenommen. Der Fragebogen wird über sieben Tage täglich ausgefüllt. Patienten mit einem CDAI unter 150 Punkten sind in Remission, unter 220 Punkten wird eine leichte Aktivität angenommen.

Für die Auswertung werden die im angehängten Einschlussfragebogen ermittelten Bestandteile des CDAI nach dem untenstehenden Schema multipliziert.

1. Anzahl ungeformter Stuhlgänge oder Durchfälle in der letzten Woche:
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe =
2. Bauchschmerzen in der letzten Woche: keine = 0 / leichte = 1 / mäßige = 2 / starke = 3
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe =
3. Allgemeinbefinden in der letzten Woche: meistens gut = 0 / beeinträchtigt = 1 / schlecht = 2 / sehr schlecht = 3 / unerträglich = 4
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe =
4. Andere Morbus Crohn assoziierte Symptome (1 Punkt je Antwort):
Gelenkschmerzen/Arthritis Augensymptome (Iritis/Uveitis) Erythema nodosum Stomatitis aphthosa Analfissur, -fisteln Andere Fisteln Körpertemperatur über 37,5 C° innerhalb der letzten 7 Tage Pyoderma gangränosum Abszesse
5. Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche, z. B. mit Loperamid (Imodium®)? Ja (30), Nein (0)
6. Resistenz im Abdomen: Ja (5), fraglich (2), Nein (0)
7. Hämatokrit gewichtet: Frauen: 42- aktueller Hämatokrit; Männer: 47 – aktueller Hämatokrit
8. Abweichung vom Standardgewicht: $1 - (\text{aktuelles Gewicht} / \text{Standardgewicht})$

Auswertung

1. Summe x 2 =
 2. Summe x 5 =
 3. Summe x 7 =
 4. Summe x 20 =
 5. Wenn ja, 30
 6. Summe x 10 =
 7. Summe x 6 =
 8. Summe x 100 = (Maximale Deduktion von 10 Punkten)
- 
- Gesamtsumme = Summe 1 bis 8

4.5.3 Sicherheit und Praktikabilität

Die Sicherheit der Interventionen wurde durch das Ausbleiben von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen definiert sowie dem Ausbleiben einer signifikanten Verschlechterung der Krankheitsaktivität, entsprechend der Definition: Anstieg des CDAI über 150 oder einem Anstieg um 100 Punkte gegenüber des Ausgangswerts (87).

Unterschiede in der Praktikabilität der Interventionen wurden über eine signifikante Differenz der Abbruchraten bestimmt.

4.5.4 Generelles Wohlbefinden

Das aktuelle generelle Wohlbefinden wurde mit der deutschen Version des *short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (sIBDQ) ermittelt. Ein Fragebogen bestehend aus zehn Fragen, der relevante Veränderungen des Wohlbefindens in den vier Unterkategorien *Darmsymptome, systemische Beschwerden, Stimmungslage und Alltagsfunktion* erfasst (88, 89).

Der sIBDQ Fragebogen ist angehängt.

4.5.5 Körperliche Aktivität

Der *short International Physical Activity Questionnaire* (sIPAQ) ist ein validierter Fragebogen, der die körperliche Aktivität durch Beantwortung von sieben Fragen bewertet. Die Probanden müssen angeben, wie viele Minuten sie in den letzten sieben Tagen mit starker, mäßiger und geringer Intensität körperlich aktiv waren (90).

Durch Multiplikation der körperlich aktiven Zeit mit vorgegebenen Werten werden die metabolischen Äquivalente (MET) berechnet.

Abhängig der Anzahl der MET in einer Woche werden die Patienten in Gruppen eingeordnet. Sie können entweder in inaktiv (Gruppe 1), mäßig aktiv (Gruppe 2) oder hoch aktiv (Gruppe 3) kategorisiert werden.

Die Anzahl der MET ist das Verhältnis der metabolischen Rate einer Person unter Belastung im Verhältnis zu ihrem Ruhestoffwechsel. Ein MET ist definiert als der

Energieverbrauch im ruhigen Sitzen und entspricht einem Kalorienverbrauch von 1 kcal/kg Körpergewicht/Stunde (91).

In unseren Berechnungen wurde angenommen, dass der Kalorienverbrauch bei starker Belastung 8-mal höher, bei mäßiger Aktivität 4-mal höher und im Gehen 3,3-mal höher als im ruhigem Sitzen ist (90).

Die verwendete Version des sIPAQ Fragebogens findet sich im Anhang.

4.5.6 Calprotectin

Die Konzentration des fäkalen Calprotectins kann einfach laborchemisch bestimmt werden. Da Calprotectin ein Bestandteil des neutrophilen Zytosols ist, zeigt es die Konzentration der Granulozyten im Darmlumen an. Diese ist bei entzündlichen Darmprozessen erhöht. Abhängig von der Lokalisation der Entzündung im Darm kann sich die Konzentration des Calprotectins im Stuhl stark unterscheiden. So kann bei einem Dünndarmbefall das Calprotectin auch kaum erhöht sein. Abhängig vom Cut-off Wert unterscheiden sich zudem Sensitivität und Spezifität stark. Calprotectin sollte daher nicht als alleiniger Verlaufsparemeter genutzt werden. Es könnte aber nützlich in der Verlaufsevaluierung unter neu angesetzter Medikation sein. Prospektive randomisierte Studien hierzu fehlen jedoch noch (92). Calprotectin ist auch bei jeglichen anderen entzündlichen Prozessen im Darm erhöht, zum Beispiel bei infektiösen Gastroenteritiden. Zudem kann der Wert durch Blutbeimengungen verfälscht werden.

4.5.7 Ruffier-Dickson Index

Die kardiorespiratorische Kapazität der Patienten wurde näherungsweise mit dem Ruffier-Dickson Index (RDI) bestimmt. Der Index wurde von J.E. Ruffier und J. Dickson entwickelt. Die Pulsfrequenz der Patienten wurde in Ruhe (mindestens 4 Minuten im Liegen), nach 30 Kniebeugen innerhalb von 45 Sekunden und nach einer Minute Erholung gemessen (93). Die Pulsmessung wurde mit dem EKG-genauen Pulsgurt H-10 von Polar durchgeführt. Die Berechnungen wurden wie folgend beschrieben durchgeführt:

$$\text{RDI} = ((P_1 - 70) + 2 \times (P_2 - P_0)) / 10 \quad (94)$$

P_0 = Ruhepuls; P_1 = Puls direkt nach Beendigung der Kniebeugen;

P_2 = Puls 1 Minute nach Beendigung der Kniebeugen

4.5.8 Kraftmessung

4.5.8.1 Untere Extremität

Die Kraft in der unteren Extremität wurde durch isometrische Messung der Kraft im Musculus (M) quadrizeps mit dem Kraftaufnehmer Bosche FH 1K in einem 45-Grad-Winkel bestimmt. Die Sprunggelenke der Probanden wurden am Kraftaufnehmer fixiert und das Knie in einem 45°-Winkel gebeugt. Danach mussten die Probanden ihren Unterschenkel gegen den Widerstand so stark wie möglich strecken. Dies wurde dreimal wiederholt, mit einer einminütigen Pause zwischen jedem Versuch. Die maximale und durchschnittliche Kraft wurde in kg angegeben (95). Abbildung 4 symbolisiert die Durchführung.



Abbildung 4 Isometrische Messung der Kraft des M. quadrizeps

4.5.8.2 Obere Extremität

Die Handgriffstärke wurde mit dem digitalen Handdynamometer DHD-1 (SH1001) von Saehan gemessen. Die Messgenauigkeit beträgt $\pm 1\%$ der maximalen Skala (90 kg). Die Patienten wurden gebeten, den Oberarm anzulegen und den Unterarm auf 90 Grad abzuwinkeln. Der Handgriffschluss mit maximaler isometrischer Kraft wurde dreimal in kg gemessen. Zwischen jeder Messung wurde eine Pause von einer Minute eingelegt. Die Handgriffstärke ist ein effektiver Parameter zur Vorhersage des funktionellen Ernährungszustands und der muskulären Gesundheit bei Morbus Crohn Patienten (96). Die korrekte Durchführung ist in Abbildung 5 dargestellt.



Abbildung 5 Isometrische Handkraftmessung

4.5.8.3 Funktionelle Kraft

Die maximale Anzahl von Sit-Ups in einer Minute wurde zur Bestimmung der funktionellen Muskelkraft verwendet (97). Die Probanden wurden gebeten, auf dem Rücken auf einer Fitnessmatte mit verschränkten Armen und angewinkelten Knien zu liegen. Anschließend wurden die Füße fixiert und die Probanden mussten unter Anspannung der Bauchmuskulatur den Oberkörper in Richtung der Knie bewegen. Die Durchführung wird in Abbildung 6 gezeigt.



Abbildung 6 Durchführung Sit-Ups

4.5.9 Bioelektrische Impedanz Analyse

Die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA) wird zur nicht-invasiven Bestimmung der Körperzusammensetzung verwendet. Insgesamt werden vier Elektroden am Patienten angebracht. Je eine Messelektrode wird am Ulnarkopf und zwischen Innen- und Außenknöchel des Sprunggelenks befestigt. Die stromerzeugenden Elektroden werden in der Mitte der Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger sowie des zweiten und dritten Zehs platziert. Wir verwendeten bei allen Patienten die rechten Extremitäten.

Ein konstanter elektrischer Wechselstromimpuls von 0,8 mA und einer Frequenz von 50 kHz wird an die beiden äußeren Elektroden angelegt. Der elektrische Impuls durchdringt die extrazelluläre Flüssigkeit schneller als die Zellmembran. Durch die unterschiedliche Leitgeschwindigkeiten kann aus den Messwerten der kapazitive Widerstand (Reaktanz) und der Wirkwiderstand (Resistanz) als Funktion der Zeit vom Beginn des Impulses bestimmt werden. Der kapazitive Widerstand entspricht zum Großteil dem Widerstand der Zellmembranen. Der Gesamtwiderstand (Impedanz) entspricht der Summe aus Reaktanz und Resistanz. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe sowie Gewicht werden aus den elektrischen Widerständen der Körperwassergehalt, der Fettanteil und die magere Körpermasse berechnet. Der

Phasenwinkel ist eine Funktion von Reaktanz und Resistanz. Gesunde Zellsysteme haben eine erhöhte Reaktanz und somit einen erhöhten Phasenwinkel (98). Das von uns verwendete Gerät Nutriguard M von Data Input ist ein Multifrequenz Gerät. Die Messapparatur wird in Abbildung 7 und 8 demonstriert.

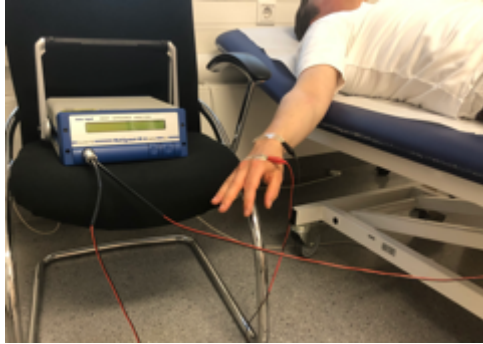


Abbildung 7 Bioelektrische Impedanz Analyse

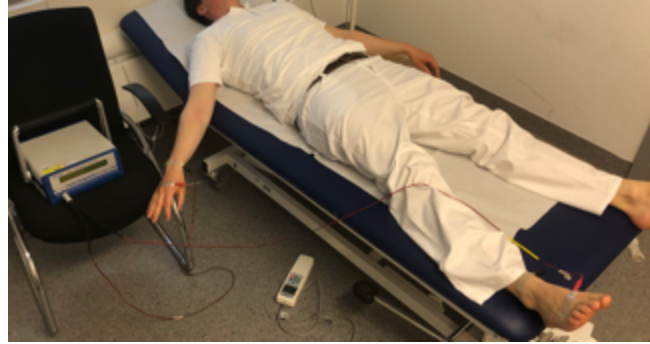


Abbildung 8 Bioelektrische Impedanz Analyse

4.6 Stichprobengröße

Diese Studie wurde als Pilot und Proof of Concept Studie konzipiert. Wir zielten auf eine Stichprobengröße von zwölf Teilnehmern in jeder Gruppe ab, die die Studie abschließen (99).

4.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistic Version 26 Python 3 durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant angesehen. Für standardverteilte Werte wurde der gepaarte t-Test verwendet, für nicht normalverteilte Werte wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genutzt. Die Standardverteilung wurde mit der Kolmogorow-Smirnov-Gleichung getestet. Die Abbruchquote wurde mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt.

5 Resultate

5.1 Einschluss

54 Patienten antworteten auf unseren Studienaufruf, von denen 46 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen Patienten wurden 45 randomisiert. Ein Patient widerrief sein Einverständnis kurz vor dem Einschlusstest. Die häufigsten Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren übermäßige Krankheitsaktivität (4), gefolgt von bereits hoher körperlicher Aktivität (3) und dem Alter (1). Zwei Patienten konnten aufgrund einer Änderung der Medikation oder einer Operation erst nach sechs Monaten randomisiert werden.

5.2 Patientenübersicht

Zu Beginn der Studie waren alle drei Gruppen hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Dauer der Erkrankung ähnlich. Mehr Frauen meldeten sich auf unsere Studienaufrufe und wurden in alle drei Gruppen aufgenommen. Die überwiegende Mehrheit unserer Patienten war berufstätig oder befand sich noch in der Ausbildung. Da die Patienten meist aus unserer überregionalen CED-Ambulanz rekrutiert wurden, hatten verhältnismäßig viele Patienten eine frühere Operation oder eine fistulierende Erkrankung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Patientenverteilung aller eingeschlossener Patienten

	Ausdauertraining n=17	Muskeltraining n=15	Kontrolle n=13
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht, weiblich	11 (64,7)	8 (53,3)	9 (69,2)
Raucher	1 (5,9)	2 (13,3)	4 (30,7)
Berufstätig	15 (88,2)	13 (86,7)	8 (61,5)
Student	1 (5,9)	2 (13,3)	2 (15,4)
Rentner	1 (5,9)	0 (0)	2 (15,4)
Krankgeschrieben	1 (5,9)	2 (13,3)	0 (0)
Azathioprin	1 (5,9)	1 (6,7)	2 (15,4)
Budesonid	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)
TNF-Antikörper	3 (17,6)	3 (20)	7 (53,8)
Ustekinumab / Vedolizumab	4 (23,5)	4 (26,7)	0 (0)
Mesalazin	1 (5,9)	0 (0)	2 (15,4)
Keine Therapie	5 (29,4)	7 (46,7)	2 (15,4)
Ileozökalresektion	9 (52,9)	12 (80)	6 (46,2)
Colon- oder Dünndarmteilresektion	3 (17,6)	1 (6,7)	1 (7,7)
Fisteloperation	3 (17,6)	4 (26,7)	4 (30,8)
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Alter in Jahren	39,6 (12,0)	42 (13,1)	43,7 (12,0)
Alter in Jahren bei Erstdiagnose	23,2 (8,8)	23,4 (8,8)	26,3 (13,5)
BMI	24,0 (5,6)	23,6 (4,2)	23,5 (3,9)
CDAI	68,5 (61,4)	88,9 (60,5)	64 (70,5)
PRO-2	35,9 (37,3)	32,7 (25,2)	22,8 (29,7)
Leukozyten (pro nl)	8,5 (3,4)	7,4 (2,2)	8,8 (2,9)
Hämoglobin (g/dl)	14,4 (1,5)	13,1 (2,7)	14,5 (0,8)
CRP (mg/dl)	3,6 (4,6)	3,5 (4,8)	1,4 (1,6)
Puls in BPM	76,1 (10,6)	74,9 (12,3)	73,2 (10,9)
Atemfrequenz pro Minute	12,3 (2,3)	10,5 (1,6)	13,1 (3,2)
Systolischer Blutdruck (mmHG)	120,2 (11,8)	117,7 (10,2)	125,3 (11,1)

TNF: Tumornekrosefaktor; BMI: Body-Mass Index; CDAI: Chron's disease activity index; PRO-2: Patient reported outcome score 2; BPM: Herzschläge pro Minute; CRP: C-reaktives Protein; SD: Standardabweichung

5.3 Abbruchrate

In der Ausdauergruppe schlossen 9 von 17 Probanden (52,9%) die Studie ab. Drei Patienten (37,5%) gaben Zeit- und Motivationsmangel als Gründe für den Abbruch an, ein Patient trainierte wegen schlechten Wetters nicht regelmäßig. Zwei Patienten mussten die Studie krankheitsbedingt beenden, von denen nur ein Patient innerhalb einer Woche nach Beginn des Trainingsprogramms Morbus Crohn Symptome zeigte. Ein Patient musste die Studie aufgrund einer besonderen, nicht mit der Studie zusammenhängenden Situation abbrechen (er konnte die Wohnung aufgrund einer Bedrohungslage nur noch in Begleitung verlassen). Ein Patient reagierte nicht auf unsere mehrfachen Kontaktversuche während des Studienverlaufs. Die Randomisierung in die Ausdauergruppe wurde beendet, bevor das ursprüngliche Ziel von 12 Patienten, die die Studie beenden, erreicht wurde. Der Grund hierfür ist die hohe Abbruchquote (siehe Abbildung 9).

15 Patienten wurden in die Muskelgruppe randomisiert. Die Randomisierung wurde beendet, nachdem 12 Patienten die Studie abgeschlossen hatten. Von den 15 Probanden schlossen 13 Probanden (86,7%) die Studie ab. Ein Patient brach die Studie nach einigen Wochen aufgrund von Zeit- und Motivationsmangel ab. Ein weiterer Patient reagierte nicht auf unsere multiplen Kontaktversuche. Im Allgemeinen war die Drop-out-Rate in der Muskelgruppe im Vergleich zur Ausdauergruppe signifikant niedriger ($p=0,04$). Wegen Morbus Crohn bedingter Symptome musste kein Proband die Studie abbrechen (siehe Abbildung 9).

Die Patienten in der Muskelgruppe trainierten im Durchschnitt 31,15 Mal in 12 Wochen im Vergleich zu 31 Mal in der Ausdauergruppe.

13 Patienten wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Alle Patienten wurden in den Abschlusstest einbezogen (siehe Abbildung 9). Keiner der Probanden erhöhte seine körperliche Aktivität auf mehr als zwei Mal pro Woche. Die durchschnittliche Anzahl der körperlich anstrengenden Aktivitäten pro Woche betrug 0,42 gegenüber 0,38 bei Einschluss.

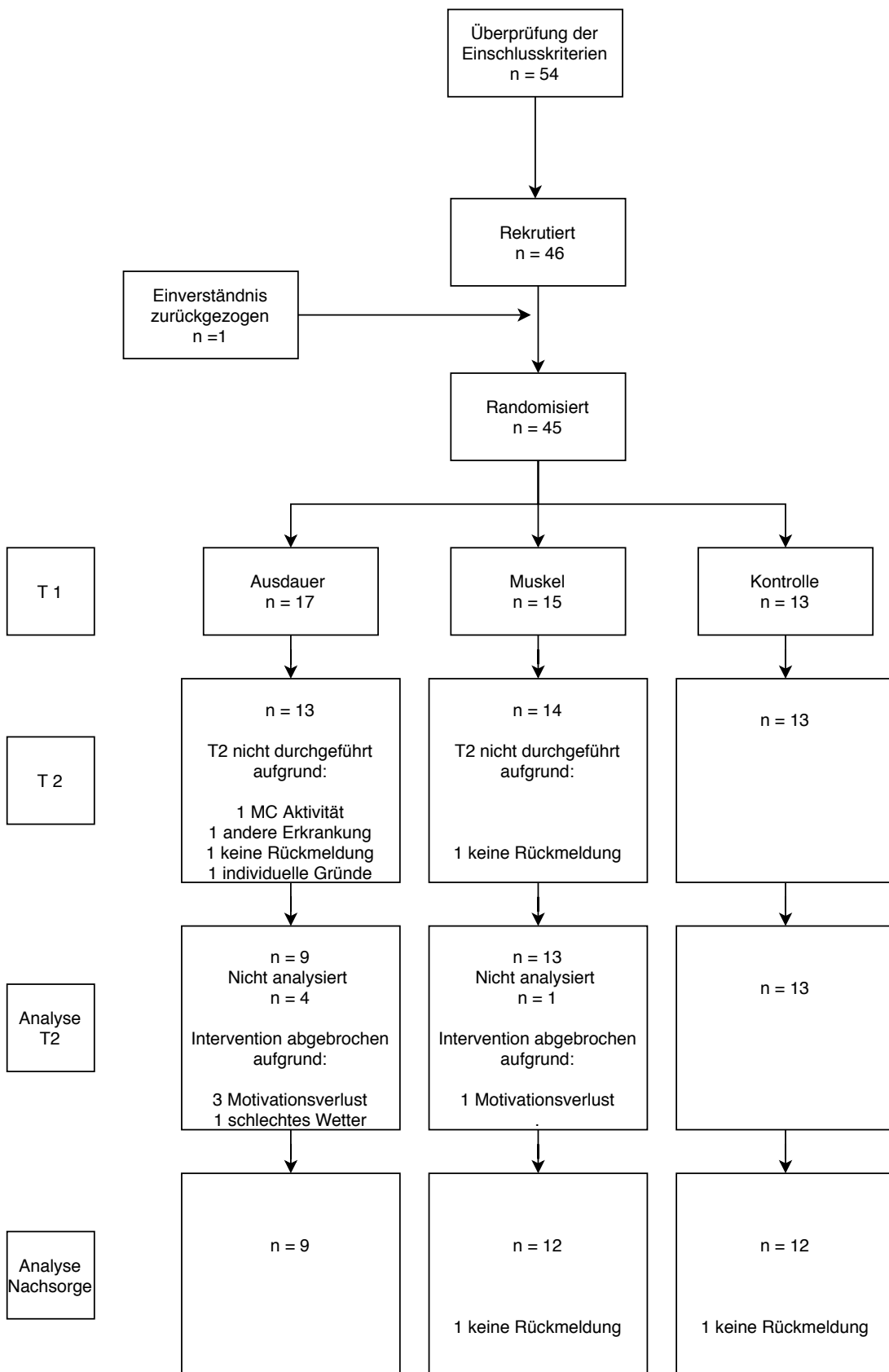


Abbildung 9 Flowchart der Studie (T1: Einschlusstest; T2: Abschlusstest)

5.4 Charakterisierung der analysierten Patienten

Die Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, zeigten eine ähnliche Verteilung hinsichtlich Alter, Krankheitsdauer oder Krankheitsaktivität (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Charakterisierung der analysierten Patienten

	Ausdauertraining n=9	Muskeltraining n=13	Kontrolle n=13
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht, weiblich	6 (66,7)	7 (53,8)	9 (69,2)
Raucher	1 (11,1)	2 (15,4)	4 (30,7)
Berufstätig	7 (77,8)	12 (92,3)	8 (61,5)
Student	1 (11,1)	1 (7,7)	2 (15,4)
Rentner	1 (11,1)	0 (0)	2 (15,4)
Krankgeschrieben	1 (11,1)	2 (15,4)	0 (0)
Azathioprin	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)
Budesonid	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)
TNF-Antikörper	1 (11,1)	3 (23,1)	7 (53,8)
Ustekinumab / Vedolizumab	2 (22,2)	3 (23,1)	0 (0)
Mesalazin	1 (11,1)	0 (0)	2 (15,4)
Keine Therapie	2 (22,2)	6 (46,2)	2 (15,4)
Ileozöcalresektion	3 (33,3)	10 (76,9)	6 (46,2)
Colon- oder Dünn- darmteilresektion	1 (11,1)	1 (7,7)	1 (7,7)
Fisteloperation	1 (11,1)	4 (30,8)	4 (30,8)
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Alter in Jahren	45,3 (12,4)	45,0 (11,3)	43,7 (12,0)
Alter in Jahren bei Erstdiagnose	24,2 (11,1)	25,0 (8,3)	26,3 (13,5)
BMI	23,1 (6,2)	24 (4,2)	23,5 (3,9)
CDAI	84,4 (67,1)	95,5 (62,2)	64 (70,5)
PRO-2	40,4 (28,1)	35,7 (25,7)	22,8 (29,7)
Leukozyten (pro nl)	7,7 (1,1)	7,5 (2,3)	8,8 (2,9)
Hämoglobin (g/dl)	14,6 (1,7)	13,1 (2,9)	14,5 (0,8)
CRP in (mg/dl)	3,1 (5,6)	2,4 (3,2)	1,4 (1,6)
Puls in BPM	77 (9)	73 (6,9)	73,2 (10,9)
Atemfrequenz pro Minute	12,4 (2,6)	10,5 (1,7)	13,1 (3,2)
Syst. RR (mmHG)	122 (12,2)	116 (9,5)	125,3 (11,1)

TNF: Tumornekrosefaktor BMI: Body-Mass Index; CDAI: Chron's disease activity index; PRO-2: Patient reported outcom score 2; BPM: Herzschläge pro Minute; CRP: C-reaktives Protein; Syst: Systolisch RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung

5.5 Nebenwirkungen

In der Muskelgruppe klagte jeweils ein Proband am Ende der Intervention über verstärkte Knie- beziehungsweise Kopfschmerzen (jeweils 7,7%).

In der Ausdauergruppe traten bei jeweils einem Probanden verstärkt Kopf- beziehungsweise Rückenschmerzen auf (jeweils 11,1%). Eine Versuchsperson in der Kontrollgruppe klagte am Ende der Studie über verstärkte Rückenschmerzen (7,7%). Keiner der Teilnehmer brach die Studie aufgrund von Muskelkrämpfen oder interventionsassoziierten Beschwerden ab.

5.6 Therapieänderungen

Während der dreimonatigen Intervention ergaben sich bei den analysierten Patienten die folgenden Therapieänderungen. Ein Patient in der Ausdauergruppe erhöhte die Budesonid Dosierung. (11,1%). In der Muskelgruppe erhielt ein Patient neues orales Budesonid (7,7%). Ein weiterer Patient setzte Vedolizumab ab und erhielt stattdessen Budesonidschaum (7,7%). In der Kontrollgruppe setzte ein Patient Mesalazin ab (7,7%).

5.7 Krankheitsaktivität

Die durchschnittliche klinische Krankheitsaktivität änderte sich nicht signifikant in allen Gruppen. Der CDAI sank in der Muskelgruppe von 95 auf 88, in der Kontrollgruppe stieg der CDAI von 64 auf 73. In der Ausdauergruppe blieb der CDAI mit 84 beziehungsweise 85 ungefähr gleich (siehe Abbildung 10). Kein Patient in den Interventionsgruppen erlebte einen Rückfall oder eine signifikante Verschlechterung der Krankheitsaktivität.

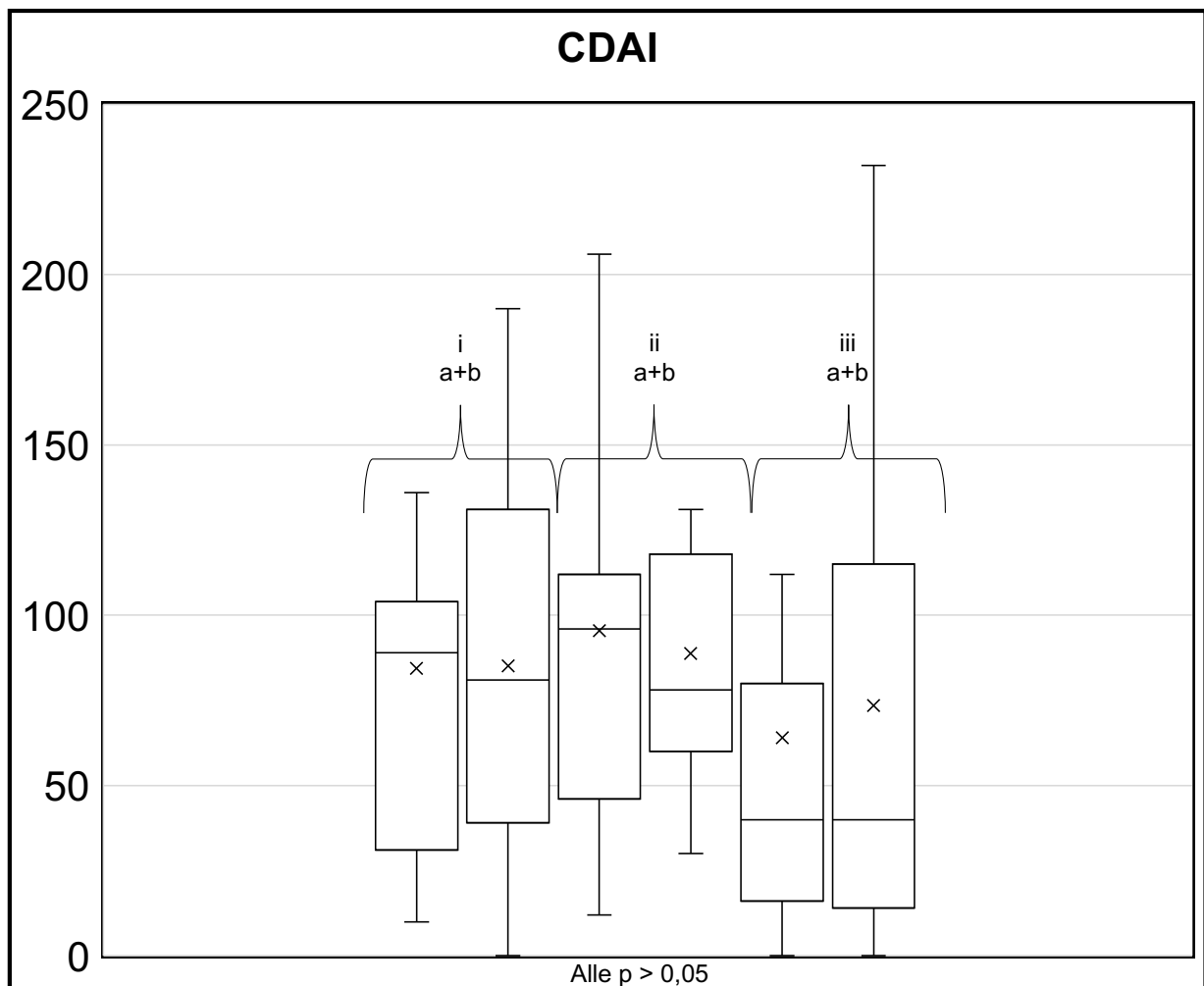


Abbildung 10 CDAI prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); CDAI: Crohn's disease activity index

5.8 Generelles Wohlbefinden

In den Ausdauer- und Muskelgruppen verbesserte sich der sIBDQ im Durchschnitt in allen Untergruppen. Statistische Signifikanz nach dreimonatigem Training wurde jedoch nur in der Ausdauergruppe für die Subgruppe *Stimmungslage* erreicht (13,78 zu 15,67 ($p=0,03$), siehe Abbildung 11 und Tabelle 3).

Ein Patient aus der Kontrollgruppe schickte uns für die Nachsorge nur den sIBDQ Fragebogen nicht zu.



Abbildung 11 sIBDQ prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); sIBDQ: short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Tabelle 3 sIBDQ prä und post Intervention und zur Nachsorge nach 6 Monaten

sIBDQ	Ausdauer n=9 (Nachsorge n=9)	Muskel n=13 (Nachsorge n=12)	Kontrolle n=13 (Nachsorge n=11)
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
DS Prä	15,2 (3)	15,5 (4,2)	17,2 (3,1)
Post	16,6 (3,2)	16,4 (3,2)	17,1 (3,2)
Nachsorge	16,9 (1,2)	16,4 (2,2)	17,7 (2,9)
SB Prä	9,6 (2,7)	8,5 (2,7)	10,7 (1,6)
Post	9,8 (2,9)	8,9 (3)	11,6 (1,7)
Nachsorge	10,2 (2,2)	8,8 (2,5)	11,2 (2,4)
SL Prä	13,8 (3,5)	14,2 (4,9)	15,4 (3,2)
Post	15,7 (2,9)	14,4 (4,3)	15,4 (3,2)
Nachsorge	15,4 (4)	14,7 (3,8)	17,7 (2,6)
AF Prä	12,6 (2,9)	11,9 (3,1)	12 (2,4)
Post	12,6 (1,9)	12,3 (1,9)	12,8 (2)
Nachsorge	12,3 (2,1)	12,3 (2,8)	13,1 (2,1)
Summe Prä	51 (9,8)	50,1 (12,7)	55,3 (8,1)
Post	54,7 (8,1)	52 (10)	56,9 (8,2)
Nachsorge	54,9 (10,4)	52,3 (9,6)	59,7 (7,7)

sIBDQ: short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; DS: Darmsymptome; SB: Systemische Beschwerden; SL: Stimmungslage; AF: Alltagsfunktion; SD: Standardabweichung

5.9 Körperliche Aktivität

Zusätzlich zu den Trainingstagebüchern wurde der sIPAQ Score als Parameter zur Bestimmung der alltäglichen sportlichen Aktivität verwendet. In der Ausdauer- und Muskelgruppe gab es einen signifikanten Anstieg der durchschnittlichen täglichen Bewegung von 547 METs (1,1) auf 1758 METs (2,3) und von 1346 METs (1,7) auf 2120 METs (2,3) ($p=0,015$ und $0,002$). In der Kontrollgruppe sank die durchschnittliche tägliche Aktivität von 1652 METs (1,8) auf 1258 METs (1,7) ($p=0,23$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 12). Die Patienten in beiden Interventionsgruppen hatten auch bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten weiterhin eine erhöhte tägliche körperliche Aktivität (Ausdauergruppe 1,1 zu 2,3 ($p=0,01$) und Muskelgruppe 1,7 zu 2,2 ($p=0,01$)) (siehe Tabelle 4).

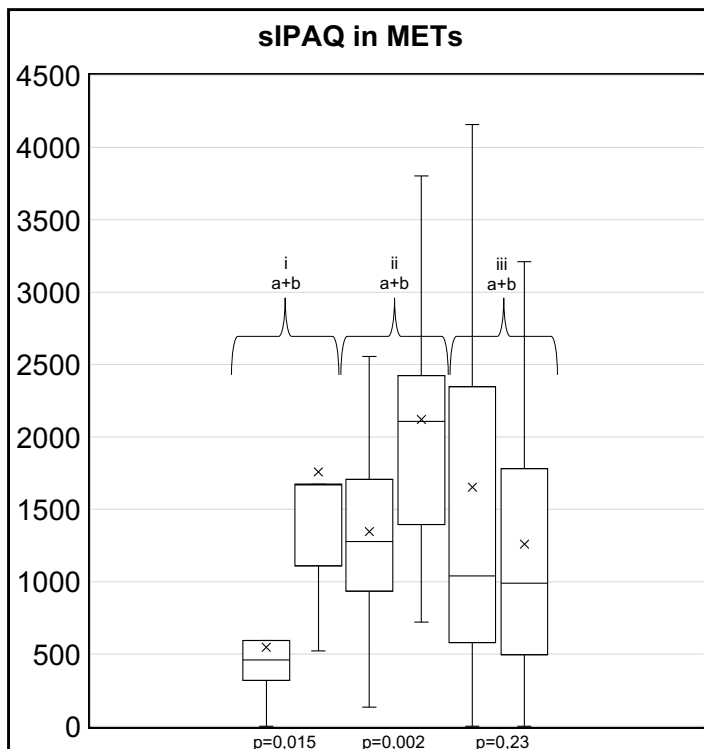


Abbildung 12 sIPAQ METs prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); sIPAQ: short International Physical Activity Questionnaire; METs: metabolische Äquivalente

Tabelle 4 sIPAQ prä und post Intervention und zur Nachsorge nach 6 Monaten

sIPAQ	Ausdauer n=9 (Nachsorge n=9)	Muskel n=13 (Nachsorge n=12)	Kontrolle n=13 (Nachsorge n=12)
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Prä	1,1 (0,3)	1,7 (0,5)	1,8 (0,7)
Post	2,3 (0,7)	2,3 (0,6)	1,7 (0,8)
Nachsorge	2,3 (0,5)	2,2 (0,6)	2,1 (0,7)

sIPAQ: short International Physical Activity Questionnaire; SD: Standardabweichung

5.10 Kraftveränderungen

5.10.1 Kraft in der dominanten Hand

In der dominanten Hand nahmen die maximale und durchschnittliche Kraft sowohl in der Ausdauer- als auch in der Muskelgruppe signifikant zu (alle $p < 0,02$). In der Kontrollgruppe nahm die Kraft hingegen signifikant ab ($p = 0,01$ und $0,04$) (siehe Abbildung 13 und Tabelle 5).

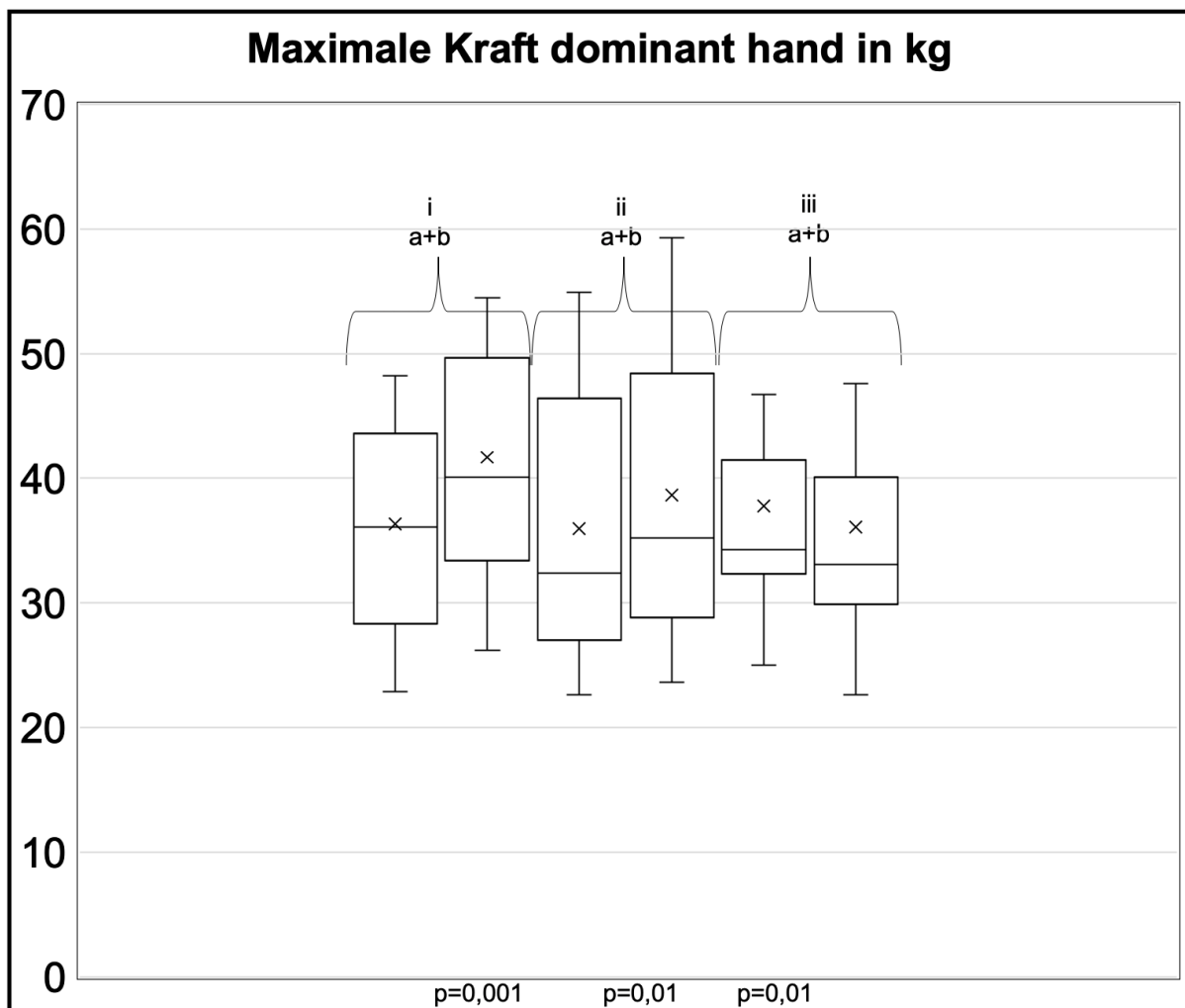


Abbildung 13 Maximale Kraft der dominanten Hand prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)

Tabelle 5 Maximale und durchschnittliche Kraft in der oberen und unteren Extremität prä und post Intervention

Kraft in kg		Ausdauer n=9	Muskel n=13	Kontrolle n=13
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Maximal dominante Hand	Prä	36,3 (8,8)	35,9 (11,5)	37,8 (9,4)
	Post	41,7 (10,2)	38,7 (12)	36,1 (10,5)
Durchschnittlich dominante Hand	Prä	34,8 (8,7)	34,3 (10,9)	35,6 (9,1)
	Post	38,3 (9,6)	36,9 (11,3)	34,3 (10)
Maximal nicht dominantes Bein	Prä	38,1 (9,2)	39,8 (10,2)	42,9 (13,6)
	Post	42,3 (9,8)	45,2 (8,7)	45,3 (14,7)
Durchschnittlich nicht dominantes Bein	Prä	35,5 (8,2)	38,7 (10,8)	41,3 (13,7)
	Post	40,5 (9,6)	43,6 (8,7)	43,6 (13,7)

SD: Standardabweichung

5.10.2 Kraft im nicht dominanten Bein

Die maximale und durchschnittliche Kraft im Musculus quadrizeps des nicht-dominanten Beins nahm in der Ausdauer- und Muskelgruppe signifikant zu (alle $p < 0,04$). In der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Kraftänderung (siehe Abbildung 14 und Tabelle 5).

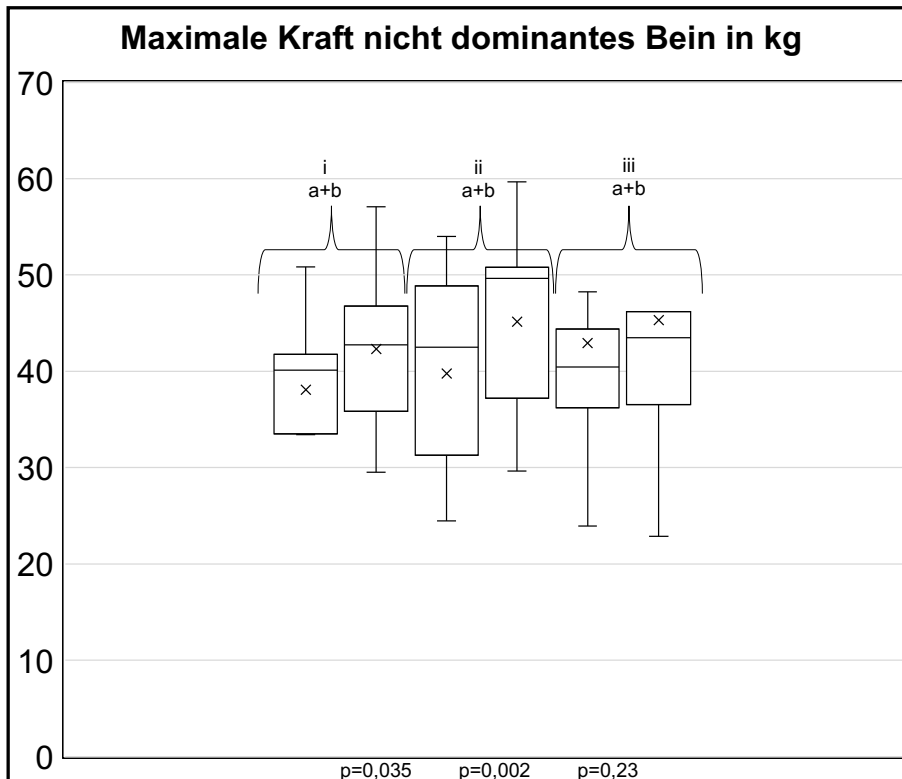


Abbildung 14
Maximale Kraft im nicht dominanten Bein prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)

5.10.3 Funktionelle Kraft

Die funktionelle Kraft, gemessen an der maximalen Anzahl von Sit-Ups in einer Minute, stieg in der Ausdauergruppe von 14,9 auf 21,2 signifikant an ($p=0,017$). In der Muskelgruppe gab es einen signifikanten Anstieg von 17,5 auf 28,2 ($p=0,001$). In der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Veränderung (siehe Abbildung 15).

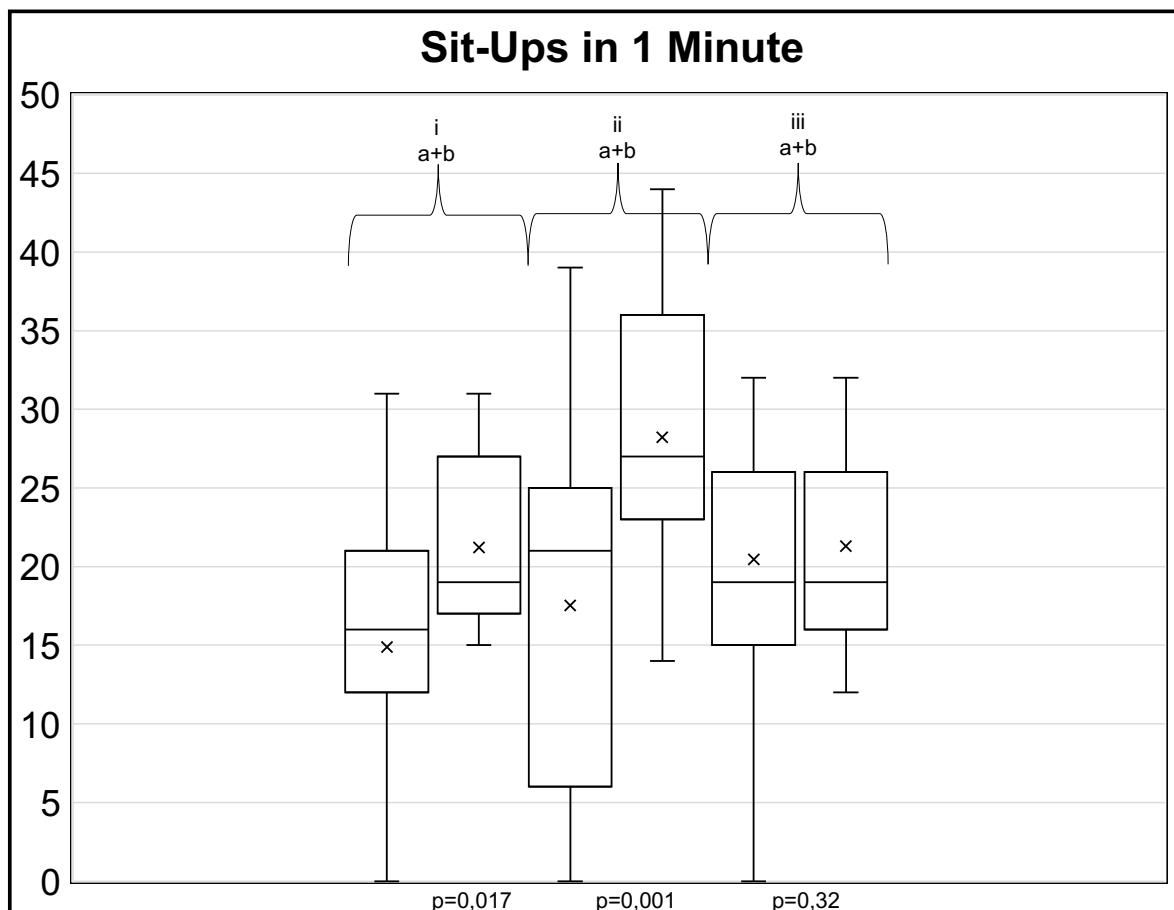


Abbildung 15 Maximale Anzahl Sit-Ups in 1 Minute prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)

5.11 Ruffier-Dickson Index

In den Interventions- und Kontrollgruppen gab es keine signifikante Veränderung des Ruffier-Dickson Index (siehe Abbildung 16).

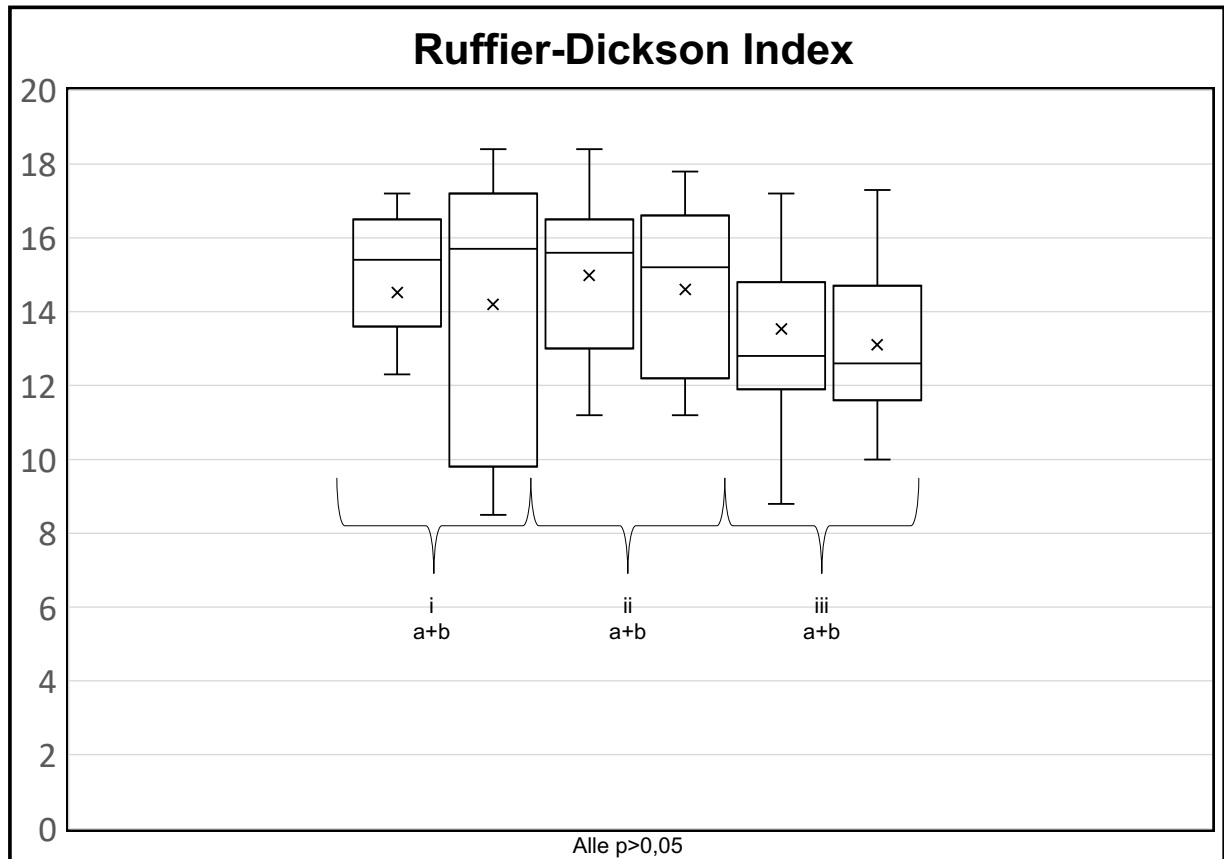


Abbildung 16 Ruffier-Dickson Index, prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)

5.13 Bioelektrische Impedanz Analyse

Eine signifikante Veränderung der mit der BIA gemessenen Körperzusammensetzung konnten wir nicht beobachten.

Die an das Körpergewicht angepasste magere Körpermasse (Magere Körpermasse / Körpergewicht) sowie der Phasenwinkel veränderten sich in allen Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 6). Bei zwei Messungen war das BIA Gerät defekt und nicht verwendbar, sodass in der Ausdauer- und Muskelgruppe je ein Proband nicht analysiert werden konnte.

Tabelle 6 Phasenwinkel und Magermasse pro Körpergewicht prä und post Intervention

BIA		Ausdauer n=8	Muskel n=12	Kontrolle n=13
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Phasenwinkel	Prä	5,89 (0,93)	5,68 (1,32)	5,82 (0,89)
	Post	5,9 (0,83)	6 (0,78)	5,89 (0,78)
Magermasse pro Körpergewicht	Prä	0,74 (0,07)	0,79 (0,16)	0,73 (0,09)
	Post	0,69 (0,19)	0,76 (0,1)	0,8 (0,2)

BIA: Bioelektrische Impedanz Analyse; SD: Standardabweichung

5.14 Laborchemische Parameter und anthropometrische Daten

In allen drei Gruppen gab es keine signifikanten Veränderungen der laborchemischen Entzündungsparameter (siehe Tabelle 7).

Ebenso veränderten sich die anthropometrischen Daten nicht signifikant.

Tabelle 7 Laborchemische inflammatorische Parameter prä und post Intervention

	Ausdauer n=9	Muskel n=13	Kontrolle n=13
Hb (g/dl)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Prä	14,6 (1,7)	13,1 (2,9)	14,5 (0,8)
Post	13,9 (1,5)	14 (1,5)	14,3 (1)
CRP (mg/dl)			
Prä	3,1 (5,6)	2,4 (3,2)	1,4 (1,6)
Post	2,5 (4,2)	2,6 (4,1)	3,3 (5,9)
Leukozyten (pro nl)			
Prä	7,7 (1,1)	7,5 (2,3)	8,8 (2,9)
Post	7,1 (1,1)	7,8 (2,2)	9,1 (4,1)
Calprotectin (µg/g)	Median (SD)	Median (SD)	Median (SD)
Prä	69 (248)	163 (377)	33 (603)
Post	74 (67)	128 (198)	49 (598)

Hb: Hämoglobin; CRP: C-reaktives Protein; SD: Standardabweichung

6 Diskussion

Unsere Studie konnte zeigen, dass sowohl moderates Ausdauertraining als auch moderates Muskeltraining bei Morbus Crohn Patienten in Remission oder milder Aktivität sicher durchführbar sind und beide Trainingsformen die Kraft steigern.

Obwohl sich sportliche Aktivität bei vielen anderen Erkrankungen als vorteilhaft auf die Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und das Wohlbefinden erwiesen hat (51-54), gibt es bisher kaum prospektive interventionelle Studien zu den Auswirkungen von sportlicher Aktivität bei Morbus Crohn Patienten. Unsere Studie ist nach unserem Wissensstand die Erste, die die Auswirkungen von Muskel- und Ausdauertraining bei Morbus Crohn Patienten vergleicht.

Inzidenz und Prävalenz von Morbus Crohn nehmen in Deutschland stetig weiter zu. Die Erkrankung stellt eine große Belastung für die Patienten und aufgrund der hohen Therapie- und Folgekosten für das Gesundheitssystem dar (7).

Trotz großer Forschungsfortschritte ist eine kausale Therapie noch nicht gefunden worden. Grund hierfür ist auch, dass bisher die genaue Ätiologie nicht geklärt werden konnte. Durch die Entwicklung weiterer medikamentöser und chirurgischer Behandlungsmethoden ist ein ganzheitliches Behandlungskonzept an spezialisierten Zentren sinnvoll. Die modernen medikamentösen Behandlungen richten sich nach den individuellen Krankheitscharakteristika und Bedürfnissen der Patienten. Aufgrund der möglichen Rezidive nach Absetzen der medikamentösen Therapie sind die Patienten zum Teil jedoch weiterhin jahrelang auf Medikamente angewiesen (23).

Der Krankheitsbeginn liegt am häufigsten in der zweiten bis vierten Lebensdekade (1). Die jungen, meist sehr motivierten Patienten haben ein großes Interesse auch einen eigenen Anteil zum Therapieerfolg beizutragen. Patienten fragen häufig, ob sie durch Veränderungen der Lebens- und Ernährungsweise einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität erreichen können. Bisher gibt es jedoch kaum Studien, die zu eindeutigen Empfehlungen führen.

Da eine kausale Therapie derzeit nicht möglich ist, ist ein wichtiges Therapieziel, das subjektive Wohlbefinden der Patienten zu verbessern und Komorbiditäten zu lindern.

Die Mehrheit der Morbus Crohn Patienten sind deutlich weniger körperlich aktiv im Vergleich zur gesunden Bevölkerung und erfüllen auch nicht die Empfehlungen der WHO zur körperlichen Aktivität (58). Die sportliche Aktivität nimmt nach Diagnosestellung ab und die Patienten sind aus verschiedenen Gründen zögerlich, Sport zu treiben (100). Körperlich aktive Personen erkranken seltener an Morbus Crohn (61).

Patienten mit Morbus Crohn haben im Vergleich zur Bevölkerung auch in Remission eine verminderte Kraft in der oberen und unteren Extremität (69). Eine Steigerung der körperlichen Aktivität und Muskelkraft ist bei Patienten mit Morbus Crohn aus mehreren Gründen ein relevantes Behandlungsziel. Morbus Crohn Patienten haben insgesamt eine geringere Knochenmineraldichte und magere Körpermasse als gesunde Kontrollen (65). Dies gilt auch für steroid-naive Patienten (101). Die Muskelkraft dient als Prädiktor der Knochenmineraldichte (102).

Darüber hinaus leiden Patienten mit reduzierter Muskelkraft verstärkt unter Fatigue Syndrom (70). Van Erp et al. konnten zeigen, dass körperliche Aktivität bei Morbus Crohn Patienten Fatigue verringert (83). Eine geringe alltägliche körperliche Aktivität ist bei Morbus Crohn Patienten zudem mit Depressionen assoziiert (103).

Zusätzlich zu Ausdauertraining empfiehlt die WHO Muskeltraining an mindestens zwei Tagen pro Woche (57). Primäres Untersuchungsergebnis unserer Studie war die Sicherheit und Praktikabilität von Ausdauer- und Muskeltraining bei Morbus Crohn Patienten.

Nur ein Teilnehmer in der Ausdauergruppe brach die Studie wegen Morbus Crohn spezifischer Symptome ab. Keiner der Probanden aus der Muskelgruppe musste die Studie aufgrund von Krankheitssymptomen abbrechen. Unsere Studie zeigte in den Interventionsgruppen keine Verschlechterung der klinischen Aktivität bestimmt durch den CDAI. Der klinische Eindruck konnte dadurch bestätigt werden, dass es zu keinem Anstieg der laborchemischen Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten) sowie zu keinen signifikanten Veränderungen des fäkalen Calprotectins kam. Eine Verbesserung des CRP Wertes und der Leukozyten Anzahl war nicht möglich, da nur Patienten in Remission oder mit geringer klinischer Aktivität eingeschlossen wurden.

Unser Ergebnis stimmt mit vorherigen Untersuchungen in dem Forschungsgebiet überein (77-83). Beide Trainingsarten können daher als sichere Modalitäten kategorisiert und den Patienten empfohlen werden.

Wir waren überrascht von der unerwartet hohen Abbruchrate in der Ausdauergruppe, die in früheren Studien nicht beobachtet wurde (79, 80, 83).

Im Gegensatz zu vorherigen Studien übten unsere Patienten selbständig und ohne Aufsicht. Es gab keine festen Trainingstermine und auch keine festgelegten Trainingsorte. Wir glauben daher, dass ein beaufsichtigtes Training die Motivation erhöhen und die Abbruchquote senken könnte.

Auf der anderen Seite spiegelt unser Trainingsprogramm die alltägliche reale Situation unserer Patienten wider. Hauptgrund für den Abbruch in der Ausdauergruppe waren Zeit- und Motivationsmangel, gefolgt von schlechtem Wetter. Wir glauben, dass das von uns entworfene Muskeltraining für unsere Patientenkohorte eher durchführbar ist, als ein selbstständiges Ausdauertraining. Die Patientengruppe bestand hauptsächlich aus berufstätigen oder sich noch in Ausbildung befindlichen Probanden. Die im Vergleich zum Ausdauertraining signifikant niedrigere Abbruchrate in der Muskelgruppe könnte darauf hindeuten, dass dieses Programm leichter in den Alltag der meist jungen Patienten integriert werden kann. Unabhängig von den Wetterbedingungen, weniger Sonnenstunden im Winter und anderen störenden Problemen kann das Muskeltraining auch neben beruflichen, schulischen oder universitären Verpflichtungen leicht durchgeführt werden.

Und selbst wenn die Patienten nicht direkt darauf hingewiesen haben, könnte auch die ständige Nähe zu sanitären Einrichtungen ein Vorteil des zu Hause durchführbaren Muskelprogramms sein.

In beiden Interventionsgruppen waren die Patienten, die das Trainingsprogramm bis zum Abschlusstest absolvierten, sechs Monate nach Studienbeginn, entsprechend drei Monate nach dem Abschlusstest, in ihrem Alltag noch signifikant körperlich aktiver.

Es scheint entscheidend zu sein, die Patienten zu motivieren, das Programm in den ersten drei Monaten intensiv durchzuführen. Wenn dieses Zwischenziel erreicht wird, scheinen die Patienten eher bereit zu sein, die Übungen selbständig fortzusetzen. Das

Trainingsprogramm könnte durch Konditionierung zur Gewohnheit geworden sein und eine dauerhafte Fortsetzung hierdurch wahrscheinlicher (104).

Möglichkeiten, die Patienten zu motivieren, könnten wiederholte Anrufe durch Sporttherapeuten oder Rückmeldungen über eine App sein. Auch scheint es denkbar die Patienten mit Prämien zu belohnen, sollten Sie für drei Monate das Sportprogramm durchhalten.

Frühere Studien haben eine Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens durch körperliche Aktivität gezeigt (77, 79, 83). Einen Unterschied konnten wir nur in der Unterklasse *Stimmungslage* des sIBDQ in der Ausdauergruppe beobachten.

Die eigentliche Stärke unserer Studie, dass die Patienten eigenständig das Muskelprogramm durchführen, könnte diesen Unterschied erklären. In früheren Studien wurden die Patienten, wie bereits mehrfach erwähnt, während des Trainings beaufsichtigt oder trafen sich in Gruppen. Soziale Unterstützung und verstärkter Austausch mit anderen Betroffenen und medizinischem Personal kann zu einem Anstieg des generellen Wohlbefindens führen (105). Dieser Effekt könnte in den anderen Studien zu dem von uns nicht beobachteten Anstieg des allgemeinen Wohlbefindens geführt haben.

Die BIA Messung konnte keine signifikante Verbesserung des Phasenwinkels und der mageren Körpermasse ermitteln. Möglich ist, dass der Studienbeobachtungszeitraum zu kurz angesetzt war, um hier eine signifikante Veränderung zu sehen.

Zum Teil ergaben sich jedoch auch unplausible Messwerte, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse unserer BIA Messung als begrenzt angesehen werden muss. Ein möglicher intermittierender Gerätedefekt kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Zu den potentiellen Störmechanismen zählt zudem die Durchführung zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten, wodurch die Patienten nicht nüchtern erschienen. Zudem könnten leichte Variationen bei der Elektrodenplatzierung vorgelegen haben. Denkbar erscheint auch, dass der Hautkontakt der Elektroden nicht ausreichend war oder diese zu nah aneinander gesetzt wurden (106). Eine generelle Limitierung der BIA besteht darin, dass die einzelnen Körperkompartimente nicht direkt gemessen, sondern anhand des elektrischen Widerstands berechnet werden (107).

Auch konnte keine Veränderung der kardiorespiratorischen Kapazität, gemessen durch den RDI, beobachtet werden. Unsere Probanden hatten häufig beim Einschlusstest Probleme die Kniebeugen adäquat und tief genug durchzuführen. Zum Abschlusstest wurden die Übungen dann wie gewünscht absolviert. Wir glauben, dass sich hierdurch beim Abschlusstest die kardiorespiratorische Belastung erhöhte, folgend der Pulsschlag anstieg und sich so keine Verbesserungen des RDI zeigten. Das Testverfahren scheint unserer Meinung nach für Probanden, die bisher keinen Sport treiben und wenig beweglich sind, nur bedingt geeignet und sollte in zukünftigen Untersuchungen durch ein alternatives objektives Messverfahren ersetzt werden.

Unsere Studie hat mehrere Stärken. Sie ist die erste Studie, die die Auswirkungen von Muskeltraining und Ausdauertraining auf die Krankheitsaktivität, die Kraft und das allgemeine Wohlbefinden vergleicht und eine Kontrollgruppe einschließt.

Bemerkenswert und besonders herausragend ist, dass das Trainingsprogramm von Anfang an so konzipiert wurde, dass die Patienten es selbstständig ohne Kontakt zu anderen Personen durchführen konnten. Ein Erscheinen zu bestimmten Trainingsorten, wie Studienzentren, Kliniken oder Fitnessstudios, war nicht notwendig. Die Patienten konnten ohne Probleme die Übungen nach Abschluss der Studie selbstständig fortsetzen. Das Studiendesign stellt somit ein realitätsnahes Setting dar. Ein großer Teil unserer Patienten und der allgemeinen Morbus Crohn Population befindet sich unter einer Therapie, die das Immunsystem supprimiert.

In Zeiten einer erhöhten Infektionsgefahr, zum Beispiel durch die Covid-19 Pandemie, sollte der persönliche Kontakt dieser gefährdeten Patientengruppe zu anderen Menschen auf ein Minimum reduziert werden. Die Patienten sollten sich jedoch weiterhin sportlich betätigen. Unser Sportprogramm eignet sich hierfür und kann Patienten empfohlen werden.

Ein weiterer Vorteil des selbstständigen Trainingsprogramms ist, dass die Studie leicht in mehreren Studienzentren durchgeführt werden kann, um eine größere Patientenzahl zu rekrutieren und weitere Daten zu erhalten.

Schwachpunkt unserer Studie ist die insgesamt kleine Studienpopulation einer Pilotstudie. Aufgrund der hohen Abbruchquote in der Ausdauergruppe sind Aussagen über die möglichen positiven Effekte in dieser Gruppe begrenzt.

Die Durchführung des Trainingsprogramms wurde von den Patienten unabhängig dokumentiert und konnte von uns nicht objektiv überprüft werden. Für zukünftige Untersuchungen sollte möglicherweise eine tragbare Kontrolle der Herzfrequenz durchgeführt werden.

Die einzelnen Gruppen sind bezüglich des Alters, BMI und Krankheitsbeginns homogen. Durch die geringe Patientenzahl sind jedoch leichte Unterschiede bezüglich aktueller Medikation und Voroperationen vorhanden.

Der Beobachtungszeitraum müsste eventuell verlängert werden, um auch einen Langzeiteffekt auf die Krankheitsaktivität und andere Parameter zu ermitteln. Eine Verbesserung der Krankheitsaktivität ist aus unserer Sicht von vornherein unwahrscheinlich gewesen, da nur Patienten mit niedrigem CDAI einbezogen wurden.

6.1 Klinische Aspekte und nachfolgende wissenschaftliche Fragen

Die Ergebnisse unserer Pilotstudie sollten als Ausgangsbasis für weitere Studien mit einer höheren Anzahl an Patienten dienen und können Daten zur Berechnung der Stichprobengröße, der Effektstärke und der Power für eine nachfolgende größere klinische Studie liefern.

Größere Studienpopulationen könnten Aufschluss darüber geben, welche Untergruppe am meisten von körperlicher Aktivität profitiert und ob Patienten mit verschiedenen Medikamenten, Operationen oder Entzündungsmustern unterschiedlich reagieren. Zukünftige Studien sollten überregional in mehreren Forschungszentren durchgeführt werden. Dies ist aufgrund des selbstständigen Trainingsprogramms gut möglich. Die Messungen und klinischen Tests wurden zudem bewusst so gestaltet, dass die Messungen problemlos an mehreren klinischen Zentren durchgeführt werden können.

Unsere Studie erfolgte mit Morbus Crohn Patienten in Remission und milder Krankheitsaktivität. Eine Folgestudie sollte sich daher auch an schwerer erkrankte Patienten richten und bei dieser Patientengruppe die Durchführbarkeit überprüfen. Im Moment sehen wir noch keine Basis für die Empfehlung von körperlicher Aktivität in einem akuten Krankheitsschub.

Weitere Untersuchungen sollten sich auch auf den Einfluss der körperlichen Aktivität auf Mechanismen immunmodulatorischer Veränderungen, wie die Zunahme entzündungshemmender Zytokine, konzentrieren.

7 Zusammenfassung

Morbus Crohn Patienten sind aus einer Vielzahl an Gründen weniger körperlich aktiv als die gesunde Durchschnittsbevölkerung. Unter anderem haben trotz überholter Lehrmeinung einige Patienten Angst vor einer klinischen Verschlechterung durch sportliche Betätigung.

Unsere Studie sollte evaluieren, ob ein unabhängiges, nicht supervidiertes, moderates Ausdauer- und Muskeltraining bei Patienten mit Morbus Crohn in Remission oder geringer Entzündungsaktivität sicher durchführbar ist und welches Trainingsprogramm praktikabler für unsere Patienten umzusetzen ist. Die Zahl der prospektiven Studien zu den Auswirkungen von körperlicher Aktivität bei Morbus Crohn Patienten ist noch begrenzt und ein Vergleich dieser Trainingsinterventionen existiert bisher nicht. Weiterhin wollten wir untersuchen, welche Auswirkungen die spezifischen Trainingsprogramme auf die Krankheitsaktivität, die Kraft und das Wohlbefinden der Patienten haben.

In unseren Untersuchungen wurden 45 Morbus Crohn Patienten mit milder Aktivität oder in Remission in eine moderate Ausdauertrainings-, Muskeltrainings- oder Kontrollgruppe randomisiert. Wir bestimmten zu Beginn der Studie und nach zwölf Wochen Intervention die Abbruchrate, Krankheitsaktivität, körperliche Aktivität, das generelle Wohlbefinden, die Körperzusammensetzung, die kardiorespiratorische Kapazität sowie die funktionelle Kraft und die Kraft in den Extremitäten. Zusätzlich wurden anthropologische Daten erhoben.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass sowohl Ausdauer- als auch Muskeltraining von Patienten mit Morbus Crohn in Remission oder mit leicht aktiver Erkrankung sicher durchgeführt werden kann. Die Abbruchrate in der Ausdauergruppe war signifikant höher. Somit scheint ein Muskeltraining für die Patientengruppe der zumeist berufstätigen, jungen Patienten besser durchführbar und praktikabler zu sein und sollte daher unserer Meinung nach primär empfohlen werden. Beide Trainingsformen haben aber positive Auswirkungen auf die funktionelle Kraft sowie die

Muskelkraft in den Extremitäten und hierdurch vermutlich auch auf Komorbiditäten, wie zum Beispiel die Knochenmineraldichte und das chronische Fatigue Syndrom.

Weitere Untersuchungen an einer größeren Population und auch an Patienten mit höherer Krankheitsaktivität sind erforderlich, um die Auswirkungen von moderatem körperlichem Training auf die Krankheitsaktivität und immunologische Veränderungen bei Morbus Crohn Patienten weiter zu untersuchen.

8 Abkürzungsverzeichnis

A	Österreich
AF	Alltagsfunktion
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body-Mass-Index
BPM	Herzschläge pro Minute
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CH	Schweiz
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
D	Deutschland
DCCV e.V.	Deutsche Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung
DDW	Digestive disease week
DS	Darmsymptome
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organisation
EEN	Exclusive enterale Ernährung
EIM	Extraintestinale Manifestationen
FMT	Fäkale Mikrobiota Transfer
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
JAK	Janus-Kinase
M	Musculus
MadCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule 1
MET	Metabolische Äquivalente
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika
PRO-2	Patient Reported Outcome Score 2
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
P ₀	Ruhepuls
P ₁	Puls direkt nach Beendigung der Kniebeugen
P ₂	Puls 1 Minute nach Beendigung der Kniebeugen

RDI.....	Ruffier-Dickson Index
RPE.....	Empfundenes Belastungsempfinden (received perception of exertion)
RR.....	Blutdruck
SB.....	systemische Beschwerden
SD.....	Standardabweichung
sIBDQ.....	short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
sIPAQ.....	short International Physical Activity Questionnaire
SL.....	Stimmungslage
Syst.....	systolisch
TNF.....	Tumornekrosefaktor
T1.....	Einschlusstest
T2.....	Abschlusstest
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation
5-ASA.....	5-Aminosalicylsäure

9 Tabellenübersicht

Tabelle 1 Patientenverteilung aller eingeschlossener Patienten	37
Tabelle 2 Charakterisierung der analysierten Patienten.....	40
Tabelle 3 sIBDQ prä und post Intervention und zur Nachsorge nach 6 Monaten	44
Tabelle 4 sIPAQ prä und post Intervention und zur Nachsorge nach 6 Monaten	45
Tabelle 5 Maximale und durchschnittliche Kraft in der oberen und unteren Extremität prä und post Intervention	47
Tabelle 6 Phasenwinkel und Magermasse pro Körpergewicht prä und post Intervention	50
Tabelle 7 Laborchemische inflammatorische Parameter prä und post Intervention.	51

10 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Endoskopisch makros-kopischer Morbus Crohn Befall im terminalen Ileum	11
Abbildung 2 Endoskopisch makros-kopischer Morbus Crohn Befall im Colon transversum	11
Abbildung 3 Wirkmechanismen Morbus Crohn Therapie (1). Mit freundlicher Genehmigung von The Lancet, Elsevier	17
Abbildung 4 Isometrische Messung der Kraft des M. quadrizeps	32
Abbildung 5 Isometrische Handkraftmessung	33
Abbildung 6 Durchführung Sit-Ups	34
Abbildung 7 Bioelektrische Impedanz Analyse	35
Abbildung 8 Bioelektrische Impedanz Analyse	35
Abbildung 9 Flowchart der Studie (T1: Einschusstest; T2: Abschlusstest)	39
Abbildung 10 CDAI prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); CDAI: Crohn´s disease activity index.....	42
Abbildung 11 sIBDQ prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); sIBDQ: short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ..	43
Abbildung 12 sIPAQ METs prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii); sIPAQ: short International Physical Activity Questionnaire; METs: metabolische Äquivalente.....	45
Abbildung 13 Maximale Kraft der dominanten Hand prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)	46
Abbildung 14 Maximale Kraft im nicht dominanten Bein prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii).....	47
Abbildung 15 Maximale Anzahl Sit-Ups in 1 Minute prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)	48
Abbildung 16 Ruffier-Dickson Index, prä (a) und post (b) Intervention für Ausdauer- (i), Muskel- (ii) und Kontrollgruppe (iii)	49

11 Anhang

11.1 Fragebögen

11.1.1 Einschlussfragebogen

Einschlussfragebogen der Studie Sport und Morbus Crohn

Studienleiter: Prof. Dr. A. Dignaß

Name: _____

Geburtsdatum: _____

E-Mail: _____

Tel. Nr. : _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Geschlecht: Weiblich: Männlich:

Beruflicher Status: Schüler/in, Student/in, Auszubildende/r: Berufstätig: Arbeitslos
Rentner / Pensionär

Aktuell krankgeschrieben: Ja Nein

Größe: _____ Gewicht: _____

Alkohol: Nein Ja Wenn Ja, Anzahl der Alkoholeinheiten pro Woche: _____
(1 Glas Bier (0,25 l), Wein (0,1 l), Sekt (0,1 l) oder 1 Schnaps (4cl))

Raucher: Ja Nein Ex-Raucher seit: _____

Sind sie aktuell Schwanger oder ist eine Schwangerschaft in den nächsten 6 Monaten geplant?:
Ja: Nein

Anzahl durchschnittlicher sportlicher Aktivitäten pro Woche (Sporteinheit von 30min): _____

Erstdiagnose: _____ Montreal Klassifikation (ALB): _____

Familienanamnese bezüglich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen:

Abdominelle Operationen (mit Datum) (auch perianal): _____

Anzahl ungeformter Stuhlgänge oder Durchfälle in der letzten Woche:
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe__

Bauchschmerzen in der letzten Woche: keine = 0 / leichte = 1 / mäßige = 2 / starke = 3
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe__

Allgemeinbefinden in der letzten Woche:
meistens gut = 0 / beeinträchtigt = 1 / schlecht = 2 / sehr schlecht = 3 / unerträglich = 4
Tag 1__ Tag 2__ Tag 3__ Tag 4__ Tag 5__ Tag 6__ Tag 7__ Summe__

Andere Morbus Crohn assoziierte Symptome:
Gelenkschmerzen/Arthritis Augensymptome (Iritis/Uveitis) Erythema nodosum
Stomatitis aphthosa Analfissur, -fisteln Andere Fisteln Körpertemperatur über 37,5 C° innerhalb
der letzten 7 Tage Pyoderma gangränosum Abszesse

Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche, z. B. mit Loperamid (Imodium®)? Ja O
Nein O

Aktuelle Medikation des Morbus Crohn:

Wirkstoffgruppe	Verwendetes Medikament	Seit: (M/J)	Dosierung	Induktionsschema	Letzte Einnahme/ Gabe
5-ASA (z.B. Mesalazin)					
Korticoesteriode systemisch z.B. Prednisolon, bitte genaue Dosierung angeben					
Korticoesteriode topisch (z.B. Budesonid)					
Immunsuppressiva (Z.B. Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Azathioprin)					
Biologica (Z.B. TNF-alpha-Antikörper, Vedolizumab und Ustekinumab)					

Vorherige Medikation:

Wirkstoffgruppe	Verwendetes Medikament	Dosierung	Induktionsschema	Von-Bis (M/J)
5-ASA (z.B. Mesalazin)				
Korticoesteriode systemisch z.B. Prednisolon				
Korticoesteriode topisch (z.B. Budesonid)				
Immunsuppressiva (Z.B. Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Azathioprin)				
Biologica (Z.B. TNF-alpha-Antikörper, Vedolizumab und Ustekinumab)				

Therapieänderung geplant: Ja Nein Wenn ja, welche: _____

Therapieänderung innerhalb der letzten 4 Wochen? Ja: Nein Wenn ja, welche:

Weitere Morbus Crohn Medikation: _____

Vorerkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Herzinfarkt...)

Weitere Medikation (z.B. Schmerzmedikation (Metamizol, Ibuprofen, etc.), Metformin, L-Thyroxin, etc.)

Medikamentenname	Dosierung (Wirkstoffmasse und Einnahmezeitpunkt, z.B. 5mg 1-0-0)

Haben sie schon einmal an einer anderen Studie teilgenommen? Ja Nein

Nehmen sie aktuell noch an einer anderen Studie teil? Ja Nein

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Ort und Datum: _____ Unterschrift Studienteilnehmer: _____

11.1.2 Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

sIBDQ Fragebogen 1/2

Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (sIBDQ)

Name: _____

Geburtsdatum: _____ Datum: _____

Studiennummer: _____ Fragebogen: 1 / 2 / 3

In diesem Fragebogen geht es darum, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben. Die folgenden Fragen beziehen sich dabei sowohl auf Symptome, die in Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung stehen, wie auch auf allgemeine Symptome und Stimmungen. Wählen Sie bitte jeweils eine Antwortmöglichkeit.

1.	Wie oft fühlten Sie sich in den letzten zwei Wochen müde und erschöpft? Bitte geben Sie an, wie oft dies in den letzten zwei Wochen ein Problem für Sie darstellte.	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie
2.	Wie oft mussten Sie aufgrund Ihrer Darmerkrankung in den letzten 2 Wochen eine Verabredung verlegen oder absagen?	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie
3.	Wie groß waren die Schwierigkeiten aufgrund Ihrer Darmerkrankung in den letzten zwei Wochen Freizeit- oder Sportaktivitäten auszuführen, denen Sie gerne nachgegangen wären?	<input type="radio"/> Enorme Schwierigkeiten, die die Tätigkeiten verhinderten <input type="radio"/> Große Schwierigkeiten <input type="radio"/> Ziemliche Schwierigkeiten <input type="radio"/> Einige Schwierigkeiten <input type="radio"/> Wenig Schwierigkeiten <input type="radio"/> Kaum Schwierigkeiten <input type="radio"/> Keine Schwierigkeiten
4.	Wie oft hatten Sie in den letzten zwei Wochen Bauchschmerzen?	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie
5.	Wie oft fühlten Sie sich in den letzten zwei Wochen deprimiert oder entmutigt?	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie

sIBDQ Fragebogen 1/2

6.	Hatten Sie insgesamt in den letzten zwei Wochen Probleme damit, große Mengen Gas abzusetzen?	<input type="radio"/> Enorme Probleme <input type="radio"/> Große Probleme <input type="radio"/> Deutliche Probleme <input type="radio"/> Einige Probleme <input type="radio"/> Wenig Probleme <input type="radio"/> Kaum Probleme <input type="radio"/> Keine Probleme
7.	Hatten Sie insgesamt in den letzten zwei Wochen Probleme damit, Ihr Gewicht zu halten oder das Gewicht zu erreichen, das Sie gerne hätten?	<input type="radio"/> Enorme Probleme <input type="radio"/> Große Probleme <input type="radio"/> Deutliche Probleme <input type="radio"/> Einige Probleme <input type="radio"/> Wenig Probleme <input type="radio"/> Kaum Probleme <input type="radio"/> Keine Probleme
8.	Wie oft fühlten Sie sich in den letzten zwei Wochen gelassen und entspannt?	<input type="radio"/> Nie <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Immer
9.	Wie oft ärgerte Sie es in den letzten zwei Wochen, dass Sie ein Gefühl hatten, auf die Toilette gehen zu müssen, obwohl Ihr Darm leer war?	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie
10.	Wie oft ärgerten Sie sich in den letzten 2 Wochen aufgrund Ihrer Darmerkrankung?	<input type="radio"/> Immer <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Häufig <input type="radio"/> Wiederholt <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Nie

Vielen Dank.

11.1.3 Short International Physical Activity Questionnaire

Short International Physical Activity Questionnaire (SIPAQ) (108)

Name: _____

Geburtsdatum: _____ Datum: _____

Studiennummer: _____ Fragebogen: 1 / 2 / 3

Wir sind daran interessiert herauszufinden, welche Arten von körperlichen Aktivitäten Sie in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit, die Sie während der **letzten 7 Tage** in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, im Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre **anstrengenden** und **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen**. **Anstrengende** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten, die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

-
1. Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen verrichtet?

_____ **Tage pro Woche** **Keine anstrengende Aktivität → Frage 3**

2. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

Ich weiß nicht/ bin nicht sicher

3. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben sie **moderate** körperliche Aktivitäten, wie das Tragen leichter Lasten, Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit oder Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit verrichtet? Hierzu zählt nicht zu Fuß gehen.

_____ **Tage pro Woche** **Keine moderate Aktivität → Frage 5**

4. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

Ich weiß nicht/ bin nicht sicher

5. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung **zu Fuß** gegangen? Dieses beinhaltet Gehstrecken daheim oder in der Arbeit, gehen um von einem Ort zu einem anderen zu gelangen, sowie alles andere Gehen zur Erholung, Bewegung oder Freizeit.

_____ **Tage pro Woche** **Keine entsprechenden Wege zu Fuß → Frage 7**

6. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **Gehen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

Ich weiß nicht/ bin nicht sicher

7. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** an **einem Wochentag** mit **Sitzen** verbracht? Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden, vor dem Fernseher sitzen oder liegen und auch sitzen in einem öffentlichen Verkehrsmittel.

_____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

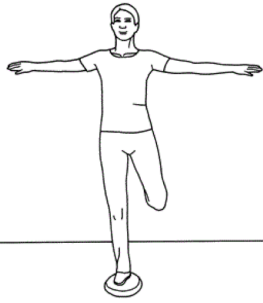
Ich weiß nicht/ bin nicht sicher

Vielen Dank.

11.2 Übungsplan Muskeltraining

Übungsplan für Morbus Crohn Studie

Agaplesion Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Strasse 4, 60431, Frankfurt, Deutschland



©PhysioTools Ltd

Stehen Sie auf einem Bein und wahren Sie das Gleichgewicht.

15-20 Sek., 3-4 mal pro Bein.

Variation: Nach links und rechts schauen. Augen schließen.



©PhysioTools Ltd

Stehen Sie mit dem Rücken gegen die Wand gelehnt, die Füße ca. 20-30 cm von der Wand entfernt.

An der Wand entlang langsam nach unten rutschen, bis die Knie- und Hüftgelenke im rechten Winkel sind. Die Position für 20-40 Sek. halten.

2-3 Durchgänge. Zwischendurch ca. 60 Sek. Pause.



©PhysioTools Ltd

Training der Wadenmuskulatur:

Halten Sie sich an einem Stuhl oder einer Wand fest.

Gehen Sie auf die Zehenspitzen. Spannen Sie Oberschenkel, Gesäß und Bauchmuskulatur leicht mit an. Kurz halten, danach Fersen absenken.

10-15 Wiederholungen. 2-3 Durchgänge.



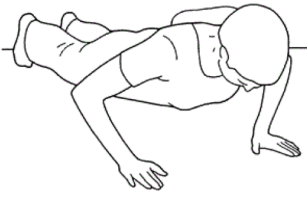
©PhysioTools Ltd

Stehen Sie aufrecht mit einem Fuß vor einer Wand. Mittelgroßer Ausfallschritt mit dem anderen Fuß nach hinten.

Beugen Sie dann beide Knie und senken den Oberkörper ab, ohne dass das vordere Knie die Wand berührt. Kehren Sie in die Ausgangsposition zurück.

10-12 mal pro Seite wiederholen. 2-3 Durchgänge.

Bauchlage, die Hände auf Schulterhöhe aufgestützt.



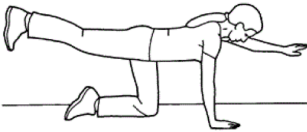
©PhysioTools Ltd

Langsame Liegestützen ausführen, bis das Brustbein ca. 20 cm über dem Boden ist. Jeweils die Ellbogen danach wieder vollständig durchstrecken.

Bis zur Erschöpfung Wiederholungen durchführen. 2-3 Durchgänge.

Alternative: Auf Knien abstützen.

Vierfüßlerstand.

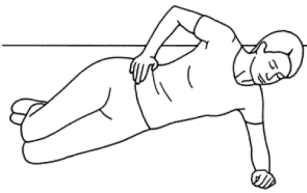


©PhysioTools Ltd

Arm und Bein gegengleich bis zur Horizontalen anheben und das Gleichgewicht halten. Diese Stellung 5-10 Sekunden halten. Ein Hohlkreuz ist zu vermeiden. Die Hüften bleiben parallel zum Boden.

5-10 mal pro Seite wiederholen. 2-3 Durchgänge

(Seitstütz leichtere Variante)



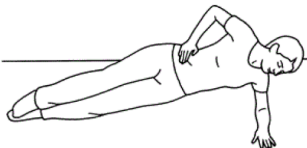
©PhysioTools Ltd

Liegen Sie auf der Seite, die Knie sind angewinkelt. Ellbogen und Knie in einer Linie. Heben Sie Ihr Becken an bis Sie eine gerade Linie bilden.

Spannen Sie aktiv die Bauchmuskulatur an und halten Sie Rücken und Nacken gerade.

Für 20-30 Sekunden halten. 2-3 Durchgänge

(Seitstütz fortgeschrittene Variante)



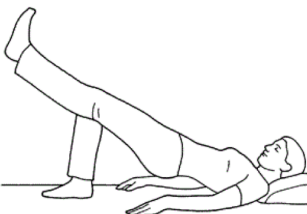
©PhysioTools Ltd

Liegen Sie auf der Seite, die Beine sind gestreckt. Ellbogen und Füße in einer Linie. Heben Sie Ihr Becken an bis Sie eine gerade Linie bilden.

Spannen Sie aktiv die Bauchmuskulatur an und halten Sie Rücken und Nacken gerade.

Für 20-30 Sekunden halten. 2-3 Durchgänge

Rückenlage, die Füße nah am Gesäß aufgestellt.



©PhysioTools Ltd

Heben Sie das Becken an bis Sie eine gerade Linie bilden. Strecken Sie zusätzlich ein Bein und halten Sie die Position für ca. 10 Sek. Strecken Sie danach das andere Bein und halten ebenfalls für ca. 10 Sek. Machen Sie eine Pause von 60 Sek.

2-3 Durchgänge.

Rückenlage. Die Füße aufgestellt. Die Arme vor dem Brustkorb gekreuzt.

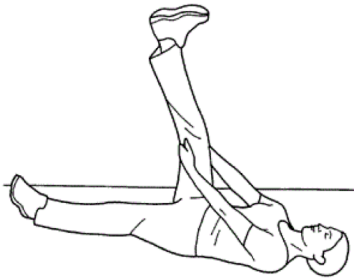


Den unteren Rücken durch Bauchmuskelspannung auf die Unterlage drücken, die Brustwirbelsäule einrollen, bis die Schulterblätter gerade vom Boden abheben. 2-3 Sekunden halten, dann den Oberkörper langsam wieder ablegen.

Bis zur Erschöpfung Wiederholungen durchführen. 2-3 Durchgänge.

©PhysioTools Ltd

Dehnung der hinteren Oberschenkelmuskulatur



Ausgangsposition: Rückenlage. Ein Knie mit den Händen zum Brustbein hochziehen.

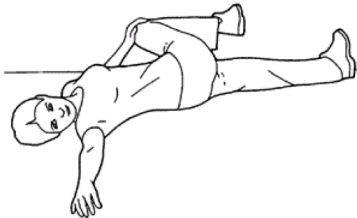
Jetzt die Ferse Richtung Decke strecken, bis ein Dehnungsgefühl in der Oberschenkelrückseite entsteht. Die Zehen anziehen. Diese Stellung 20 Sekunden halten.

3 mal pro Seite wiederholen.

©PhysioTools Ltd

Dehnung und Mobilisation der Rückenmuskulatur.

Ausgangsposition: Rückenlage, ein Fuß aufgestellt.



Mit der gegenüberliegenden Hand das angebeugte Knie über das andere Bein hinweg Richtung Boden ziehen. Den freien Arm gestreckt zur Seite legen, den Kopf zur gleichen Seite drehen. Das Dehnungsgefühl entsteht in der Muskulatur des Lendenbereiches und im Gesäß. Ca. 20 Sekunden dehnen - dann die Seite wechseln.

Die Übung 1-3 mal pro Seite wiederholen.

©PhysioTools Ltd

12 Literaturverzeichnis

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-97.
3. Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. *Der Gastroenterologe*. 2007;2(6):447-55.
4. Stallmach A, HW, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. *Gesundheitswesen aktuell 2012 (Seite 286-309) BARMER GEK*. 2012.
5. Prenzler A, CS. Die direkten Kosten der Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2009:659-66.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
7. Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(8):797-814.
8. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-103.
9. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):14-23.

10. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Buning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsten TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, International IBDGC, Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
11. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-406.
12. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:2247.
13. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, Gonzalez-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustins E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J, European Cs, Colitis O, the European Society of G, Abdominal R. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.

14. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S, European Cs, Colitis O. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22.
15. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1984;30(3):167-72.
16. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, European Society of P, European Cs, Colitis O. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
17. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
18. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Goke B, Reiser MF, Schaefer C, Diepolder H, Ochsenkuhn T, Herrmann KA. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1219-28.
19. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, Duca P, Conte D. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236(1):95-101.
20. Adamji M, Day AS. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease. *Intest Res*. 2019;17(2):171-6.

21. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569-81.
22. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1218-28.
23. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, Gonzalez-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2019.
24. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870.
25. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD003715.
26. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD000296.
27. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249-66.

28. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC, German Society of G. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(12):1431-84.
29. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(8):753-67.
30. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):CD000067.
31. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(5):292-7.
32. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F, European Cs, Colitis O. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(2):107-24.
33. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291-302.
34. Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut.* 2004;53(12):1724-5.

35. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Ma TY. TNF-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier is regulated by ERK1/2 activation of Elk-1. *Am J Pathol.* 2013;183(6):1871-84.
36. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398-405.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A, Group GS. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.
38. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG, Group CS. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367(16):1519-28.
39. Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017;66(6):1049-59.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, Ghosh S, Smith H, Cravets M, Frohna PA, Aranda R, Gujrathi S, Olson A, Group TS. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1754-62.
41. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C,

Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, Lorenzo MG, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2019.

42. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, Warusavitarne J, Buskens CJ, van Bodegraven AA, Brink MA, Consten ECJ, van Wagenveld BA, Rijk MCM, Crolla R, Noomen CG, Houdijk APJ, Mallant RC, Boom M, Marsman WA, Stockmann HB, Mol B, de Groof AJ, Stokkers PC, D'Haens GR, Bemelman WA, group LCs. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(11):785-92.

43. de Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis*. 2014;32 Suppl 1:103-9.

44. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, Abercrombie J, Rangunath K, Sanders DS, Arnott I, Wilson G, Bloom S, Arebi N, Crohn's Stricture Study G. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1137-48.

45. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019;3(3):231-41.

46. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Senejoux A, Vitton V, Gambiez L, Flourie B, Hebuterne X, Louis E, Coffin B, De Parades V, Savoye G, Soule JC, Bouhnik Y, Colombel JF, Contou JF, Francois Y, Mary JY, Lemann M, Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube D. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2275-81, 81 e1.

47. Sirany AM, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: a mixed bag of results. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):604-12.
48. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S, Collaborators ACSG. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-90.
49. Lee WY, Park KJ, Cho YB, Yoon SN, Song KH, Kim DS, Jung SH, Kim M, Yoo HW, Kim I, Ha H, Yu CS. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells*. 2013;31(11):2575-81.
50. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Eehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF, European Cs, Colitis O. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
51. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(11):815-40.
52. Stuecher K, Bolling C, Vogt L, Niederer D, Schmidt K, Dignass A, Banzer W. Exercise improves functional capacity and lean body mass in patients with gastrointestinal cancer during chemotherapy: a single-blind RCT. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):2159-69.

53. Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(6):1002-14.
54. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NL, Duarte JA, Mota J, Oliveira J, Ribeiro F. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol*. 2016;8(10):575-83.
55. Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast*. 2019;44:144-52.
56. Cook MD, Martin SA, Williams C, Whitlock K, Wallig MA, Pence BD, Woods JA. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun*. 2013;33:46-56.
57. Worldhealth O. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO. 2010.
58. Mack DE, Wilson PM, Gilmore JC, Gunnell KE. Leisure-time physical activity in Canadians living with Crohn disease and ulcerative colitis: population-based estimates. *Gastroenterol Nurs*. 2011;34(4):288-94.
59. van Langenberg DR, Papandony MC, Gibson PR. Sleep and physical activity measured by accelerometry in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(10):991-1004.
60. Lo CH, Khalili H, Song M, Lochhead P, Burke KE, Richter JM, Giovannucci EL, Chan AT, Ananthakrishnan AN. Healthy Lifestyle is Associated with Reduced Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
61. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, Spiegelman D, Richter JM, Korzenik JR, Chan AT. Physical activity and risk of

inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013;347:f6633.

62. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1063-71.

63. Hassid B LB, Kattah M, Mahadevan U. Effect of intense exercise on inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:S312.

64. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Lix L, Bernstein CN. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1882-9.

65. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1556-62.

66. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition*. 2008;24(7-8):694-702.

67. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108(2):417-22.

68. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, Lim A, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):895-906.

69. Wiroth JB, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, Bermon S, Hebuterne X. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):296-303.
70. van Langenberg DR, Della Gatta P, Warmington SA, Kidgell DJ, Gibson PR, Russell AP. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. *J Crohns Colitis*. 2014;8(2):137-46.
71. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, Schwartz A. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):447-56.
72. Witlox L, Hiensch AE, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Los M, Erdkamp FLG, Bloemendal HJ, Verhaar M, Ten Bokkel Huinink D, van der Wall E, Peeters PHM, May AM. Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. *BMC Med*. 2018;16(1):86.
73. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med*. 2004;34(5):329-48.
74. Vanhelst J, Vidal F, Turck D, Drumez E, Djeddi D, Devouge E, Spyckerelle C, Zandzou SG, Legrand C, Michaud L, Beghin L, Gottrand F, Coopman S, Ley D. Physical activity is associated with improved bone health in children with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2019.
75. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Jakul L, McPhail C, Ediger J, Bernstein CN. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1491-501.
76. Wiestler M, Kockelmann F, Kuck M, Kerling A, Tegtbur U, Manns MP, Attaran-Bandarabadi M, Bachmann O. Quality of Life Is Associated With Wearable-Based

Physical Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Observational Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(11):e00094.

77. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):697-703.

78. Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med.* 2007;17(5):384-8.

79. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, Thoeringer CK, Christle JW, Schmid RM, Halle M, Huber W. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion.* 2015;91(3):239-47.

80. Tew GA, Leighton D, Carpenter R, Anderson S, Langmead L, Ramage J, Faulkner J, Coleman E, Fairhurst C, Seed M, Bottoms L. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in adults with Crohn's disease: a pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):19.

81. de Souza Tajiri GJ, de Castro CL, Zaltman C. Progressive resistance training improves muscle strength in women with inflammatory bowel disease and quadriceps weakness. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1749-50.

82. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, al-Azzawi F, Abrams K, Iqbal SJ, Mayberry JF. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1998;115(1):36-41.

83. van Erp LW, Roosenboom B, Komdeur P, Dijkstra-Heida W, Wisse J, Horjus Talabur Horje CS, Liem CS, van Cingel REH, Wahab PJ, Groenen MJM. Improvement of Fatigue and Quality of Life in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease Following a Personalized Exercise Program. *Dig Dis Sci.* 2020.

84. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48(3):435-9.
85. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
86. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
87. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P, Ecco. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
88. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1571-8.
89. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Korber J, Arck P, Dignass A, Klapp B. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z Gastroenterol*. 2000;38(4):277-86.
90. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
91. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):71-80.

92. Vernia F, Di Ruscio M, Stefanelli G, Viscido A, Frieri G, Latella G. Is Fecal Calprotectin an Accurate Marker in the Management of Crohn's Disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2019.
93. Sartor F, Bonato M, Papini G, Bosio A, Mohammed RA, Bonomi AG, Moore JP, Merati G, La Torre A, Kubis HP. A 45-Second Self-Test for Cardiorespiratory Fitness: Heart Rate-Based Estimation in Healthy Individuals. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168154.
94. Piquet L, Dalmay F, Ayoub J, Vandroux JC, Menier R, Antonini MT, Pourcelot L. Study of blood flow parameters measured in femoral artery after exercise: correlation with maximum oxygen uptake. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(6):1001-7.
95. Kim WK, Kim DK, Seo KM, Kang SH. Reliability and validity of isometric knee extensor strength test with hand-held dynamometer depending on its fixation: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(1):84-93.
96. Lu ZL, Wang TR, Qiao YQ, Zheng Q, Sun Y, Lu JT, Han XX, Fan ZP, Ran ZH. Handgrip Strength Index Predicts Nutritional Status as a Complement to Body Mass Index in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(12):1395-400.
97. Vaara JP, Kyrolainen H, Niemi J, Ohrankammen O, Hakkinen A, Kocay S, Hakkinen K. Associations of maximal strength and muscular endurance test scores with cardiorespiratory fitness and body composition. *J Strength Cond Res.* 2012;26(8):2078-86.
98. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Composition of the EWG. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
99. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. *Pharmaceutical Statistics.* 2005.

100. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, Pontas C, Koutroubakis IE, Foteinogiannopoulou K, Fabian A, Molnar T, Zammit D, Fragaki M, Balomenos D, Zingboim N, Ben Horin S, Mantzaris GJ, Ellul P. Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity: A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):686-92.
101. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(2):87-92.
102. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):456-63.
103. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2933-42.
104. Kwasnicka D, Dombrowski SU, White M, Sniehotta F. Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: a systematic review of behaviour theories. *Health Psychol Rev*. 2016;10(3):277-96.
105. Oliveira S, Zaltman C, Elia C, Vargens R, Leal A, Barros R, Fogaca H. Quality-of-life measurement in patients with inflammatory bowel disease receiving social support. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):470-4.
106. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):591-7.
107. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):194-9.

108. Maria Hagströmer EP. IPAQ_German_self-admin_short_revisedJune16.
https://sites.google.com/site/theipaq/questionnaire_links; Zugriff: 29.08.2020, The
IPAQ Group

13 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Wolfgang Alexander Seeger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Auswirkungen von Muskelaufbau- und moderatem Ausdauertraining bei Patienten mit mildem oder inaktivem Morbus Crohn / Effects of muscle and moderate endurance training in patients with mild or quiescent Crohn's disease“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

14 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Die Entwicklung und stete Weiterentwicklung des Studiendesigns erfolgte nach umfangreicher Literaturrecherche eigenständig durch mich. Die beiden Interventionspläne habe ich zusammen mit der diplomierten Sportwissenschaftlerin Stefanie Rogge aus unserer Klinik entworfen. Ich führte die Untersuchungen zu einem Großteil selbst durch und stellte die Finanzierung des Projektes durch ein Stipendium der DCCV e.V. sowie einen Preis der IBD-Dach Gruppe sicher. Zudem war ich maßgeblich an der Probandenrekrutierung durch hausinterne Medien wie Plakate und Flyer sowie die Kooperation mit lokalen und überregionalen gastroenterologischen Arztpraxen und Zentren sowie die Studienaufrufe der DCCV e.V. beteiligt. Ebenfalls habe ich die Auswertung selbst durchgeführt. Des Weiteren habe ich mit Unterstützung von Prof. Dignaß das Paper für das UEG Journal und den Abstract für die DDW 2020 verfasst sowie Ergebnisse als Poster auf dem ECCO Kongress in Wien 2020 vorgestellt.

Aus meiner eigenen statistischen Auswertung sind alle Tabellen sowie Diagramme entstanden.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

15 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

16 Publikationsliste

Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, B., Stein, J., Schulze, H., & Dignass, A. (2020). Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with quiescent or mildly active Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*, 8(7), 804–813.

Chen S, Schmidt B, Seeger A, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using ablation index-guided high power (50 W) for pulmonary vein isolation: With or without esophageal temperature probe? [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Heart Rhythm*. 2020

Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, J., Schulze, H., & Dignass, A. Moderate endurance- and muscle training is safe to perform for patients with quiescent or mild active Crohn's disease and increases their strength, Hard copy poster presentation, Ecco 2020 Wien

Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, J., Schulze, H., & Dignass, A. Moderate endurance- and muscle training is safe to perform for patients with quiescent or mild active Crohn's disease and increases their strength, Abstract DDW 2020 Chicago (Online aufgrund von Covid 19)

17 Bescheinigung Statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Seeger, Wolfgang Alexander
Emailadresse: wolfgang.seeger@charite.de
Matrikelnummer: 2267510
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Axel Dignaß
**Promotionsinstitution / Klinik: Agaplesion Markus
Krankenhaus Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I,
Wilhelm-Epstein-Str 4, 60431 Frankfurt am Main**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Wolfgang Seeger innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 27.04.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Pilotstudie, daher keine Adjustierung für multiples Testen, etwaige Signifikanzen sind als hypothesengenerierend zu interpretieren
- Sehr geringe Fallzahl, Normalverteilungsannahme kritisch, Vorschlag: alternative nichtparametrische Verfahren (z.B. Wilcoxon Test)
- Verwendung des Chi-Quadrat Test für das Testen von Proportionen
- Verwendung des Zwei-Stichproben t-Tests für das Testen zwischen zwei Stichproben bezüglich Differenzen innerhalb der Stichproben

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 27.04.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Kerstin Rubarth

Die Unterschrift wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



18 Danksagung

Bei allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I des Agaplesion Markus Krankenhauses Frankfurt, insbesondere bei Anna Sälter, Beate Schulte, Dr. med. Juliane Thieringer, Sylke Weidmann und Christina Hantzi, möchte ich mich für die Unterstützung und stete Hilfe während des gesamten Projekts bedanken.

Für die finanzielle und fachliche Unterstützung möchte ich mich auch bei der DCCV e.V. und der IBD-Dach Gruppe bedanken.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Axel Dignaß, der mir die Möglichkeit dieses Projekts eröffnete und mir immer beratend und unterstützend zur Seite stand sowie eine ausgezeichnete klinische Ausbildung ermöglicht. Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Britta Siegmund für die Ko-Betreuung und ihre vielen hilfreichen Kommentare.

Herzlich danken möchte ich auch allen Probandinnen und Probanden, ohne deren Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Frau für die liebevolle Unterstützung und Korrekturlesungen bedanken.