

**Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit,
Alltagsaktivität und Lebensqualität von Patienten mit monoklonaler
Gammopathie**

Impact of whole-body vibration exercise on physical performance, daily activity and quality of life in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance



Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der
Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klinische Wissenschaften

Vorgelegt von
Johanna Strömsdörfer

aus
Würzburg

Würzburg, 2023

Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Philip Tovote

1. Betreuer: Prof. Dr. Franziska Jundt

2. Betreuer: Prof. Dr. Franz Jakob

3. Betreuer: Dr. Lothar Seefried

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

.....

Widmung

In tiefer Dankbarkeit an Maria-Lynn Strömsdörfer, Dr. Peter Strömsdörfer und Stephanie Breunig für die bedingungslose Unterstützung in all den Jahren.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität von Patienten mit monoklonaler Gammopathie“ eigenständig, d.h. insbesondere selbstständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled ‘Impact of whole-body vibration exercise on physical performance, activity and quality of life in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance’ is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Ort, Datum

Unterschrift

Vorwort

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet und auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	III
Eidesstattliche Erklärung	IV
Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Einteilung und Diagnostik	2
1.1.3 Klinische Relevanz der Erkrankungen.....	5
1.1.4 Bisherige Therapieansätze.....	9
1.2 Sport gegen Krebs	10
1.3 Mechanische Stimulation als anabole Therapie.....	12
1.4 Vibrationstraining	14
1.5 Aktueller Stand der Forschung.....	16
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign und Patienten	18
2.2 Funktionsprinzip der Galileo-Platten	20
2.3 Trainingsprogramm	21
2.4 Erhobene Parameter.....	22
2.4.1 Funktionstests	22
2.4.1.1 6 Minute Walking Test	22
2.4.1.2 Chair Rise Test	22

2.4.1.3	Timed Up and Go Test.....	23
2.4.1.4	Handkraft	23
2.4.1.5	Short Physical Performance Battery	23
2.4.2	Bioelektrische Impedanzanalyse	24
2.4.3	Körpermaße.....	25
2.4.4	Fitnesstracker	25
2.4.5	Lebensqualität	25
2.5	Statistik.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Deskriptive Statistik.....	27
3.1.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Funktionstests	27
3.2.1	6 Minute Walking Test	29
3.2.2	Chair Rise Test.....	33
3.2.3	Timed Up and Go Test	33
3.2.4	Handkraft	34
3.2.5	Short Physical Performance Battery.....	35
3.2.6	Gehzeit und Gehgeschwindigkeit.....	35
3.3	Körpermaße	36
3.4	Bioelektrische Impedanzanalyse.....	37
3.5	Einfluss auf die Alltagsaktivität.....	37
3.6	Einfluss auf die Lebensqualität	38
3.7	Vergleich zwischen Männer und Frauen.....	39
4	Diskussion	41
4.1	Zusammenfassung.....	41

4.2	Evaluation der Methodik.....	41
4.3	Evaluation der Ergebnisse	44
4.3.1	Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit	44
4.3.2	Einfluss auf die Lebensqualität.....	47
4.3.3	Einfluss auf die Alltagsaktivität	49
4.4	Limitationen der Studie	50
5	Zusammenfassung	52
6	Summary	54
7	Literaturverzeichnis.....	56
	Abbildungsverzeichnis.....	VII
	Tabellenverzeichnis.....	X
	Danksagung	XI
	Lebenslauf.....	XIII
	Anhang	XV

Abkürzungsverzeichnis

MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
SMM	Smouldering Myelom
WBV	Whole body vibration
TUG	Timed up and Go
CRT	Chair rise test
6mwt	6 minute walking test
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
SMI	Skeletal Muscle Index

1 Einleitung

1.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das Smouldering-Myelom (SMM) bezeichnen eine klinisch asymptotische Präkanzerose des Multiplen Myeloms [1]. Charakterisiert sind diese Krankheitsbilder durch den laborchemischen Nachweis kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline (sogenannte „Paraproteine“ oder „M-Proteine“) im Serum und einer erhöhten Plasmazellkonzentration im Knochenmark. In Abgrenzung zum Multiplen Myelom treten hierbei jedoch keine der krankheitsassoziierten Symptome wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen auf. Diese Symptome werden in den sogenannten CRAB-Kriterien (Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions) zusammengefasst (siehe Tabelle 3) [2]. Die MGUS kommt bei ca. 3% der über 50-Jährigen und bereits 5% der über 70-Jährigen vor, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen [3].

CRAB-Kriterien nach IMWG [2]

<i>C</i>	Kalziumkonzentration im Serum > 11mg/dl oder 0,025 mmol/l über dem Normwert
<i>R</i>	= Renal impairment: Niereninsuffizienz → Kreatinin > 2mg/dl oder Creatinin-Clearance < 40 ml/min
<i>A</i>	Anämie → Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert
<i>B</i>	= Bone disease: Knochenerkrankung → Osteolysen und/oder Osteoporose

Tabelle 1: CRAB-Kriterien nach International Myeloma Working Group

1.1.2 Einteilung und Diagnostik

Die aktuellen Diagnosekriterien und Klassifizierung in Subgruppen sind von der International Myeloma Working Group zuletzt 2014 erneuert worden und von Rajkumar et al. im Lancet Oncology veröffentlicht worden [2]. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Subtypen und Ausprägungsformen:

Erkrankung	Definitionskriterien
Non-IgM MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein im Serum (non-IgM) <30 g/l • Klonale Plasmazellen im Knochenmark <10% • Keine Endorganschäden (CRAB-Kriterien)
IgM MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales IgM Protein im Serum <30 g/l • Lymphoplasmazytische Infiltration im Knochenmark <10% • Kein Nachweis von Anämie, Hyperviskosität, Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie
Leichtketten MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme FLC (free light chain) -Ratio (κ/λ -Verhältnis) von <0.26 oder >1.65 • Erhöhte κ-FLC bei Patienten mit FLC Ratio >1.65 und erhöhte λ-FLC bei Patienten mit FLC Ratio < 0.26 • Keine Expression von schweren Immunglobulinketten in der Immunfixation • Keine Endorganschäden (CRAB-Kriterien) oder Amyloidose • Klonale Plasmazellen im Knochenmark <10% • Monoklonales Protein im Urin <500 mg/24 h
Smouldering MM	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein im Serum (IgG oder IgA) ≥ 3 mg/dl oder im Urin ≥ 500 mg/24 h und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark 10-60% • Keine Myelom definierenden Kriterien oder Amyloidose
Multiples Myelom	<ul style="list-style-type: none"> • Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder bioptisch nachgewiesene extramedulläre oder ossäre Plasmazytome

- Mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - Endorganschäden, insbesondere CRAB- Kriterien:
 - Hyperkalzämie (calcium): Serumkalzium >0.25 mmol/l (>1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder >2.75 mmol/l (>11 mg/dl)
 - Niereninsuffizienz (renal insufficiency): Creatinin-Clearance >40 ml/min oder Serumkreatinin >177 µmol/l (>2 mg/dl)
 - Anämie (anemia): mehr als 2 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder Hb <10 g/dl
 - Knochenläsionen (bone lesions): eine oder mehrere osteolytische Läsionen im Röntgen, CT oder PET-CT
 - klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥60%
 - Involvierte/nicht-involvierte Serum FLC-Ratio ≥100 + involvierte FLC ≥ 100 mg/l
 - mind. 1 fokale Läsion in MRT (mind. 5 mm Größe)

**Solitäres
Plasmozytom**

- Bioptisch nachgewiesene solitäre Knochen- oder Weichteilläsion mit Nachweis von klonalen Plasmazellen
- Kein Nachweis von klonalen Plasmazellen im Knochenmark
- Keine weiteren Läsionen in der Skelettübersichtsaufnahme und MRT (oder CT) der Wirbelsäule und des Beckens
- Keine Endorganschäden (CRAB-Kriterien)

**POEMS
Syndrom**

- Polyneuropathie
 - Monoklonale Plasmazellproliferation
 - Eines der folgenden 3 Major-Kriterien:
 - Sklerotische Knochenläsionen
 - Morbus Castleman
 - erhöhte VEGFA-Werte
 - Eines der folgenden 6 Minor-Kriterien
 - Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie)
-

-
- Extravaskulärer Volumenüberschuss (Ödeme, Pleuraerguss, Aszites)
 - Endokrinopathien (adrenal, thyreoidal, gonadal, parathyreoidal, pankreatisch)
 - Hautveränderungen (Hyperpigmentierung, Hypertrichose, Akrozyanose, weiße Fingernägel)
 - Papillenödem
 - Thrombozytose oder Erythrozytose
-

Tabelle 2: International Myeloma Working Group Diagnosekriterien für monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und verwandte Plasmazellerkrankungen [2]

Meist wird die monoklonale Gammopathie im Rahmen eines Zufallsbefundes diagnostiziert. Zur Diagnosestellung erfolgt zunächst die Basisdiagnostik anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborkontrolle. Bei Erstdiagnose einer MGUS sollten Differentialdiagnosen wie die Leichtketten-Amyloidose sowie bereits weiter fortgeschrittene Formen ausgeschlossen werden [2]. In der weiterführenden Diagnostik ist eine Knochenmarkpunktion zur Differenzierung zwischen monoklonaler Gammopathie und asymptomatischem Multiplen Myelom (Smouldering Myelom) erforderlich. Diese Differenzierung trägt zur Festlegung des Kontrollintervalls bei. [4]. Bei Vorliegen eines IgG-Paraproteins von <15 g/l kann laut der aktuellen Leitlinie des European Myeloma Networks (EMN) auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden, da eine Plasmazell-Infiltration von >10% sehr unwahrscheinlich ist [5].

Bei einer Überschreitung von 10% Plasmazell-Infiltration im Knochenmark, kann anhand der sogenannten SLiM-Kriterien (Siehe Tabelle 2) eine Behandlungsbedürftigkeit überprüft werden. Bei Vorliegen eines dieser Kriterien besteht ein Interventionsbedarf [6].

SLiM-Kriterien

<i>S</i>	= Sixty percent bone marrow plasma cells: $\geq 60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
<i>Li</i>	= Light chain ratio: ≥ 100 mg/l der betroffenen Leichkette (kapa oder lambda) und Verhältnis der betroffenen zur nicht betroffenen Leichkette ≥ 100 jeweils im Serum
<i>M</i>	= Magnetic resonance imaging: > 1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Tabelle 3: SLiM- Kriterien [6]

Als sensitiver Suchtest für Knochenläsionen wird in der Regel das Ganzkörper-CT eingesetzt. Zur besseren Beurteilbarkeit des Weichteilgewebes kann ein MRT ergänzt werden. Bei einem IgG-Paraprotein >15 g/l oder einem IgA-Paraprotein <10 g/l sowie dem Fehlen von skelett-bezogenen Symptomen kann auf eine Bildgebung verzichtet werden [5].

1.1.3 Klinische Relevanz der Erkrankungen

Bei MGUS und SMM sind die CRAB-Kriterien oder SLiM-Kriterien (siehe Tabelle 1 und 3), welche zur Diagnostik eines manifesten Myeloms angewandt werden, nicht erfüllt [7]. Dementsprechend zeigen die MGUS/ das SMM meistens keine ausgeprägte Klinik und werden häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Van de Donk et al. haben 2014 mithilfe des European Myeloma Network Richtlinien zum diagnostischen Vorgehen und Management der Erkrankung verfasst und die klinische Relevanz der monoklonalen Gammopathie untersucht. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko an venösen und arteriellen Thrombosen, Infektionen, Osteoporose und Frakturen [5].

Die größte klinische Bedeutung ist der Progression der Erkrankung zuzuschreiben. Typischerweise kann eine monoklonale Gammopathie vom IgG und IgA Typ mit einem Progressionsrisiko von ca. 1% pro Jahr in ein multiples Myelom vom IgG oder IgA Typ übergehen. Die IgM MGUS stellt die Vorstufe eines Morbus Waldenström dar [8]. Dieser bezeichnet ein lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Knochenmarkinfiltration und Hypersekretion eines klonalen M-Proteins vom IgM Typ. Die Leichtketten-MGUS

entwickelt sich mit ca. 0,27% pro Jahr zu einem Leichtketten-Myelom und zeigt somit ein geringeres Progressionsrisiko [9].

Das Progressionsrisiko hängt von mehreren Faktoren ab. Ein wesentlicher prädiktiver Wert ist die Höhe des M-Proteins. Bei einem M-Protein von >25 g/l besteht ein Risiko von 50% innerhalb der nächsten 20 Jahre an einem Multiplen Myelom zu erkranken, während bei Werten von < 5 g/l lediglich ein Progressionsrisiko von 15% besteht [10]. Weiterhin zeigte sich für die MGUS vom IgG Isotyp verglichen mit den Non-IgG Isotypen ein deutlich geringeres Progressionsrisiko (kumulative Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren 6,1% für IgG, 17,2% bei Non-IgG) [11-13]. Ein Modell zur Risikostratifizierung wurde 2005 von Rajkumar et al. etabliert und ist folgender Tabelle zu entnehmen:

Risikofaktoren für eine Progression [14]
<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein ≥ 15 g/l
<ul style="list-style-type: none"> • Abnormaler Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum
<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-IgG-MGUS

Tabelle 4: Risikofaktoren für die Progression einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz

Je nach Anzahl der Risikofaktoren gilt eine unterschiedliche Progressionswahrscheinlichkeit, welche sich in diesem Modell auf das Risiko nach 20 Jahren der Erkrankung bezieht. Ohne Risikofaktoren ergibt sich ein Progressionsrisiko von 5% für 20 Jahre. Bei einem Risikofaktor liegt es bei 21, bei zwei Risikofaktoren bereits bei 37%. Bei Vorliegen von allen drei Risikofaktoren zeigte sich ein Progressionsrisiko von 58% für 20 Jahre.

Ein weiteres Modell wurde von Perez-Persona et al. 2010 beschrieben und bezieht sich auf den durch Durchflusszytometrie bestimmten prozentualen Anteil der aberranten Plasmazellen im Knochenmark sowie die DNA-Aneuploidie [15].

Neben dem Risiko einer malignen Entartung konnten van de Donk et al. weitere MGUS-assoziierte klinische Auffälligkeiten ausfindig machen. Beispielsweise zeigte sich bei Patienten mit MGUS ein zweifach erhöhtes Risiko für bakterielle und virale Infektionen

im Vergleich zur Kontrollgruppe [16, 17]. Dies ist auf eine Immunschwäche durch die Reduktion funktionsfähiger Immunglobuline zurückzuführen [18-20].

Zudem konnte bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko nachgewiesen werden [21-24]. Bei Patienten mit osteoporotischer Wirbelkörperfraktur liegt die Prävalenz der MGUS bei 15% [25]. Das Vorkommen von Frakturen bei Patientin mit MGUS konnte jedoch nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation assoziiert werden [26]. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich bei MGUS-Patienten jedoch eine veränderte Knochenmikrostruktur im Sinne einer verminderten Knochendichte des Femurs in der quantitativen Computertomographie [23]. Auch Biomarker, die den Knochenumbau beeinflussen, sind im Serum von Patienten mit MGUS im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert. Dies könnte auf eine Erhöhung des Wnt pathway Inhibitors DKK1 zurückzuführen sein, welcher zu Verschiebung des Verhältnisses zwischen dem Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) zugunsten des RANK-Liganden führt [27]. Vereinfacht dargestellt begünstigt der RANK-Ligand hierbei die Osteoklasten-Differenzierung, während Osteoprotegerin diese inhibiert. Demnach führt eine Erhöhung des RANKL/OPG Quotienten zu einer gesteigerten Knochenresorption [23, 27]. Zusammengefasst liegt bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie also eine verminderte Knochenqualität und somit ein erhöhtes Frakturrisiko vor [22, 26, 28, 29].

Neben dem multiplen Myelom und dem Morbus Waldenström treten auch weitere maligne Erkrankungen bei Patienten mit MGUS gehäuft auf. Beispielsweise besteht ein 2- bis 8-fach erhöhtes Risiko ein myelodysplastisches Syndrom, eine akute myeloische Leukämie oder eine Polycythaemia vera zu entwickeln [30, 31]. Die genaue Ursache hierfür ist aktuell noch nicht ausreichend erforscht. Auszugehen ist jedoch von einem veränderten Microenvironment des Knochenmarks. Auch maligne Erkrankungen außerhalb des hämatologischen Formenkreises wurden bei Patienten mit MGUS 1,5-fach häufiger diagnostiziert, was gegebenenfalls auch an der gesteigerten medizinischen Überwachung und damit höheren Detektionsrate zu erklären sein könnte [32].

Auffällig ist außerdem ein 2- bis 3-fach erhöhtes Vorkommen von arteriellen und venösen Thrombosen und pulmonalen Embolien bei Patienten mit MGUS im Vergleich zur

Kontrollgruppe [33-36]. Dem zugrunde könnten prothrombotische Veränderungen, wie ein erhöhtes Level von Faktor VIII und von Willebrand Faktor im Serum liegen [37, 38].

Auch das Gesamtüberleben ist bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert [18]. Dies ist nicht nur auf das Fortschreiten der Erkrankung in ein Multiples Myelom oder Morbus Waldenström zurückzuführen, sondern auch auf das bereits erwähnte häufigere Auftreten von anderen malignen Erkrankungen, Infektionen, Herzerkrankungen sowie Leber- und Nierenerkrankungen [16, 19, 20].

In seltenen Fällen werden M-Proteine produziert, die eine autoimmune Aktivität aufweisen oder sich im Gewebe einlagern können und somit zu schweren Organschäden führen [39]. Dieses Phänomen zeigt sich beispielsweise in einer Leichtketten-Amyloidose. Bei der Leichtketten-Amyloidose kommt es zur Ablagerung fehlgefalteter Immunglobulin-Leichtketten im Gewebe, was sich beispielsweise in Form einer Herzinsuffizienz, Hepatosplenomegalie, einem nephrotischem Syndrom, Diarrhoeen oder Polyneuropathien klinisch manifestiert [39]. Zu diesem Formenkreis zählt auch die Kryoglobulinämie. Dies beschreibt die Akkumulation der fehlerhaften Immunglobuline bei Kälteeinwirkung, was sich in einem Raynaud Phänomen, einer Akrozyanose, oder Kälteurtikaria manifestieren kann [40]. Teilweise treten im Rahmen dieser Erkrankung auch eine periphere Neuropathie, eine Niereninsuffizienz oder Vaskulitiden der Haut auf [40].

Eine periphere Neuropathie ist ebenfalls bei der MGUS vom IgM Typ zu beobachten. Dies ist auf eine Demyelinisierung der peripheren Nerven durch anti-MAG Antikörper (myelin-associated glycoprotein) zurückzuführen. In solchen Fällen kann ein Therapieansatz mit Rituximab in Erwägung gezogen werden [41, 42].

Auch einige Hauterkrankungen, wie Xanthome oder das Schnitzler Syndrom können durch das M-Protein hervorgerufen werden. Dabei führt das M-Protein (meistens vom IgM Typ) zur Akkumulation von Lipiden. Beim Schnitzler Syndrom kommt es zur Ablagerung von Paraproteinen in der dermoepithelialen Junctionszone der Kapillaren, was zur chronischen Urtikaria, intermittierendem Fieber, Arthralgien, Knochenschmerzen oder Lymphadenopathie führen kann. Hier zeigte eine Behandlung mit Anakinra (ein Interleukin-1 Rezeptor) eine hohe Wirksamkeit [43].

Zu den M-Protein-assoziierten Erkrankungen zählen auch verschiedene Nierenerkrankungen. Zu den MGUS-assoziierten nephrologischen Erkrankungen zählen unter anderem die Leichtketten-Speicherkrankheit, die renale proximale Tubulopathie, die proliferative Glomerulonephritis sowie die kryoglobulinämische Glomerulonephritis. Auch nach Nierentransplantation zeigt sich eine hohe Rezidivrate für diese Pathologien. In der Literatur wird dies auch als monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz in Abgrenzung zur asymptomatischen MGUS beschrieben [44, 45].

Einen erheblichen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung hat außerdem der Subtyp des monoklonalen Proteins. Generell wird zwischen IgM- und Non-IgM-MGUS unterschieden, die weitere Einteilung in Subgruppen ist Tabelle 1 unter 1.1.2 zu entnehmen [14].

Das Risiko einer Progression in eine myeloproliferative Erkrankung (Multiples Myelom, Morbus Waldenström, Leichtketten-Amyloidose) beträgt für Patienten mit MGUS/SMM ca. 1% pro Jahr [18]. Das Multiple Myelom ist ein B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit diffuser oder multilokulärer Infiltration des Knochenmarks durch klonal vermehrte maligne Plasmazellen (Myelomzellen). Dies geht fast immer mit einer Produktion monoklonaler Immunglobuline oder Leichtketten einher, welche durch Ablagerungen zu Endorganschäden führen können (Amyloidose von Niere, Darm, Herz etc) [46]. Zudem werden Osteoklasten aktiviert und Osteoblasten durch Myelomzellen gehemmt. Die daraus resultierenden osteolytischen Herde im Knochen können zu Knochenschmerzen und Spontanfrakturen führen [47]. Folglich sind auch die Lebensqualität und die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten stark eingeschränkt. Das Multiple Myelom geht zudem gelegentlich mit einer Tumor-assoziierten Fatigue einher, welche unter anderem auf die häufig begleitende Anämie zurück zu führen ist [48]. Diese führt zur weiteren Einschränkung der Alltagsaktivität und konsekutiv zum Abbau des Muskels und des Knochens.

1.1.4 Bisherige Therapieansätze

Bei klinischer Inappetenz der MGUS besteht zunächst keine Behandlungsbedürftigkeit. Je nach Risiko-Stratifizierung (siehe Tabelle 4) erfolgen alle 6-24 Monate laborchemische Verlaufskontrollen, um bei einer Progression frühzeitig intervenieren zu können [49].

Für M-Protein assoziierte Erkrankungen gibt es verschiedene Therapiekonzepte. Diese finden Anwendung, wenn die supportive Therapie nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern. Ein wichtiger Therapieansatz ist dabei die Verabreichung von Rituximab, einem Antikörper gegen das CD20-Oberflächenprotein, das von B-Zellen präsentiert wird. Dieser kommt vor allem bei IgM-assoziierten Erkrankungen, wie der anti-MAG Polyneuropathie zum Einsatz [5]. Bei besonders schweren Verläufen kann eine zusätzliche Chemotherapie zur Tumorreduktion in Erwägung gezogen werden. Handelt es sich nicht um eine IgM-MGUS ist bei jüngeren Patienten eine Melphalan-Gabe mit anschließender Auto-Stammzelltransplantation denkbar. Hierdurch kann eine Remission erreicht und damit die M-Protein-assoziierten Erkrankungen behandelt werden. Bei einer M-Protein-assoziierten Neuropathie stellt Lenalidomid die Erstlinientherapie dar, während bei nephrologischen Erkrankungen Bortezomib die höchste Effektivität zeigte [45].

Eine präventive Behandlungsmöglichkeit zur Verhinderung eines Fortschreitens der Erkrankung besteht bisher nicht (Stand 2022). Aufgrund der geminderten Knochenqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie ist eine präventive medikamentöse Stärkung des Knochens, beispielsweise mit Bisphosphonaten denkbar. Da hier jedoch gravierende Nebenwirkungen, wie z.B. die Kieferosteonekrose auftreten können, wird die prophylaktische Einnahme bei fehlenden klinischen Beschwerden für Patienten mit MGUS/SMM bisher nicht empfohlen [50]. Bei manifestem Multiplen Myelom hat sich die anabole Therapie des Knochens bereits etabliert [51, 52].

1.2 Sport gegen Krebs

Körperliche Betätigung stellt die Voraussetzung für den Aufbau des muskuloskelettalen Systems dar. Die physische Aktivität stärkt das Immun- und Herz-Kreislauf-System [53-55]. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass sportliche Betätigung das Stresslevel senkt. Es konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden, dass Stress unsere Immunkompetenz beeinträchtigt und zu einer Erhöhung inflammatorischer Marker im Serum führt [56, 57].

Weiterhin hat Sport einen positiven Einfluss auf unsere Psyche. Es zeigte sich beispielsweise, dass Symptome einer Depression oder Angststörung durch regelmäßige sportliche Betätigung verringert werden können [58, 59]

Auch bei Patienten mit Krebserkrankungen spielt sportliche Aktivität eine immer größer werdende Rolle. Bei Patienten mit Schmerzen oder einer schweren Erkrankung wurde früher das Meiden physischer Aktivität und die körperliche Schonung zur Regeneration als unentbehrlich erachtet. In den letzten Jahrzehnten hat sich durch das stetig wachsende Gebiet der Bewegungstherapie ein gegenteiliger Therapieansatz etabliert [60]. Durch Krebserkrankungen kommt es häufig zu einer verminderten funktionellen Leistungsfähigkeit und Beweglichkeit sowie ausgeprägter Müdigkeit im Sinne eines Fatigue-Syndroms. In mehreren Studien zeigte sich, dass Patienten mit Krebsleiden stark von sportlicher Betätigung profitieren. Sowohl Beschwerden durch die Erkrankung selbst als auch Nebenwirkungen durch aggressive Therapien (z.B. verringerte Muskelkraft, eine Reduktion der Knochendichte, Minderung der Beweglichkeit oder Lymphödeme) können so gelinder werden [61, 62].

In einem systematischen Review von 53 Studien konnten Stout et al. zeigen, dass Patienten mit Krebserkrankungen unterschiedlicher Entitäten von körperlicher Betätigung vor, während und nach einer Krebstherapie profitieren. Hierbei erwies sich ein Training von mittlerer bis starker Intensität besonders effektiv um die physische Funktionalität zu verbessern und Beeinträchtigungen der Krebserkrankung selbst zu mildern. Zudem konnten therapeutische Übungen Nebenwirkungen der Therapien vermindern und führten somit zu einer besseren Verträglichkeit [63]. Auch Steindorf et al. untersuchten den Einfluss von Krafttraining auf Patienten mit Krebs. Hierfür führten 160 Brustkrebspatientinnen 12 Wochen lang 2x/Woche ein Krafttraining durch. Die primären Endpunkte „Einfluss auf Krebs-assoziierte Fatigue“ und „Lebensqualität“ wurden mittels Fragebögen erhoben. Die Interventionsgruppe erzielte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Endpunkte durch das Krafttraining [64].

In einer weiteren Studie von Saarto et al. wurde der Einfluss von Zirkeltraining und Aerobic jumping Training auf die Knochendichte von Patientinnen mit Brustkrebs unter chemotherapeutischer Behandlung betrachtet. Hier zeigte sich eine Verminderung des

Knochenverlustes durch 12-monatiges Training bei prämenopausalen Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (-0,2% vs. -1,4%) [65].

Bei Patienten mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium kommt es in ca. 80% der Fälle zu Knochenmetastasen [66]. Die Tumorzellen führen durch Stimulation der Osteoklasten und Osteoblasten zu Umbauprozessen der Knochenstruktur, wobei der osteolytische Anteil meistens überwiegt. Zudem kommt es durch das veränderte Microenvironment der Tumorzellen zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, z.B. transforming Growth Factor- β (TGF- β), welche das Tumorwachstum zusätzlich begünstigen [66]. Dieses Zusammenspiel wurde von Guise et al. als ‚Vicious Cycle‘ (dt.: „Teufelskreis“) bezeichnet [67].

Helminger et al. konnten bereits 1997 zeigen, dass mechanische Stimulation die Tumorproliferation hemmen kann [68]. Außerdem zeigten Lynch et al. 2014, dass mechanische Stimulation zur Reduktion von Osteolysen und verminderten Entstehung von Knochenmetastasen bei Patientinnen mit Brustkrebs führt [69].

Die Bewegungstherapie ist heutzutage zu einer wichtigen Säule der Krebstherapie gewachsen. In vielen Krankenhäusern wird eine physio- und sporttherapeutische Begleittherapie vor, während und nach zytostatischer Therapie angeboten. Am Comprehensive Cancer Center Mainfranken des Universitätsklinikums in Würzburg haben sich verschiedene Bewegungskonzepte in der Onkologie etabliert. Die Kosten dafür werden von den gesetzlichen Krankenkassen bereits teilweise oder vollständig übernommen.

1.3 Mechanische Stimulation als anabole Therapie

Um den Aufbau von Muskel und Knochen zu fördern, muss ein adäquater Wachstumsreiz in Form von mechanischer Stimulation gesetzt werden [70]. Bei ausreichender Intensität folgt eine Anpassungsreaktion des muskuloskelettalen Systems.

Um die Anpassungsreaktion des Muskels besser verstehen zu können, ist die Kenntnis der anatomischen Strukturen von Belang. Ein Muskel besteht aus Muskelfasern, welche

in Muskelfaserbündeln organisiert sind. Die Muskelfasern selbst bestehen wiederum aus sogenannten Sarkomeren, die die kleinste funktionelle Einheit des Muskels darstellen. Ein Sarkomer wird von den kontraktilen Elementen Aktin und Myosin gebildet [71].

Die Hypertrophie bezeichnet die Dickenzunahme des Muskels. Diese kann entweder durch die Zunahme der Anzahl der Sarkomere selbst (sarkomere Hypertrophie) oder durch die Vergrößerung der extrazellulären Matrix durch Glykogeneinlagerung bedingt sein (sarkoplasmatische Hypertrophie) [72]. Beides resultiert in einer Erhöhung der Muskelkraft und schützt somit den Muskel vor erneuter Überlastung.

Die Stimulation des Knochens erfolgt über zwei Wege: direkte mechanische Krafteinwirkung oder sekundäre Kraftübertragung vom Muskel auf den Knochen [73]. Sehnen stellen das Bindeglied zwischen Muskulatur und Skelettsystem dar und übertragen die Bewegung und folglich die Kraft, die vom Muskel generiert wird auf den Knochen. Durch die einwirkenden Zug- und Scherkräfte kommt es zur Verformung der Knochenbälkchenstruktur, was eine Anpassungsreaktion des Knochens auf die Belastung hervorruft. Es kommt zu Umbauprozessen durch knochenresorbierende Osteoklasten und knochenbildende Osteoblasten [74]. Eine erhöhte mechanische Stimulation geht mit einer Erhöhung der Knochendichte einher, wie dies beispielsweise beim dominanten Arm von Tennisspielern im Vergleich zur Gegenseite beobachtet werden konnte [75]. Eine verringerte Belastung des Knochens führt wiederum zur Knochenresorption [76], wie es zum Beispiel bei Astronauten nach längerem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit nachgewiesen werden konnte [77].

Bei Osteoporose-Patienten ist der Knochenaufbau durch mechanische Stimulation ein vielversprechender Ansatz [78]. In einer Studie von Cummings et al. 2002 konnte gezeigt werden, dass bereits ein kleiner Anstieg der Knochendichte um 1 bis 8% zu einer signifikanten Erniedrigung des Frakturrisikos (ca. 35-40%) führt [79].

Es besteht eine positive Korrelation zwischen Muskelkraft und Knochendichte [80-82]. Das Muskelwachstum stellt somit eine Grundvoraussetzung für eine anabole Antwort des Knochens dar. Als mechanische Stimulation kommen verschiedene Verfahren infrage. Neben klassischem Krafttraining haben sich in den letzten Jahrzehnten auch neuere Methoden wie beispielsweise das Vibrationstraining etablieren können.

1.4 Vibrationstraining

Das Vibrationstraining (Whole body vibration, nachfolgend als WBV bezeichnet) stellt eine moderne Trainingsmethode dar, die sich durch eine besonders hohe Effizienz hervorhebt [83, 84].

Beim WBV-Training steht der Patient auf einer vibrierenden Platte und führt verschiedene dynamische und statische Übungen wie beispielsweise Kniebeugen oder Einbeinstand durch. Durch die oszillierende Bewegung der Vibrationsplatte wird ein Dehn-Reflex im Muskel ausgelöst, der zu einem schnellen Wechsel zwischen Kontraktion und Relaxation des Muskels führt [85, 86]. Hierdurch wird ein Wachstumsreiz gesetzt, worauf die Muskelzellen mit Hypertrophie reagieren.

Kemmler et al. zeigten in verschiedenen Studien und einem Review, dass WBV vor allem für ältere Menschen eine effektive Trainingsmethode zum Muskelaufbau darstellt. In einer der Studien haben 151 postmenopausale Frauen über 12 Monate drei Mal wöchentlich ein Training absolviert [87]. Die Trainingseinheit beinhaltete Aerobic-Übungen und Krafttraining sowie spezielle Übungen zur Kräftigung der Beinmuskulatur. Die letztgenannte Übungssequenz von ca. 15 min Dauer wurde von einer Gruppe auf Vibrationsplatten durchgeführt, von der Kontrollgruppe auf normalem Untergrund. Eine weitere Kontrollgruppe führte während der gesamten Trainingseinheit Entspannungsübungen durch. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Muskelkraft der unteren Extremität im Vergleich zur Entspannungsgruppe (+22±27%). Gegenüber der Gruppe, die das Muskelkrafttraining ohne die zusätzliche Vibration durchführte, war jedoch keine signifikante Steigerung der Muskelkraft zu verzeichnen. Insgesamt erwies sich WBV als effektive, sichere Trainingsmethode für Menschen, die an einem herkömmlichen Krafttraining aus gesundheitlichen Gründen nicht teilnehmen können [87].

In mehreren Studien konnte bereits ein positiver Effekt von WBV auf die Muskelkraft nachgewiesen werden [88, 89]. Auch die Flexibilität der Muskulatur kann durch das Training auf Vibrationsplatten gesteigert werden, wie Fowler et al. in einem Review der aktuellen Studienlage 2019 darstellten [90]. Otsuki et al. wiesen in einer Studie zudem eine erhöhte Flexibilität der Arterien nach Durchführung von Vibrationstraining nach. Da die fehlende Elastizität der Arterien ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist,

kann WBV somit als stärkende und präventive Maßnahme für das Herz-Kreislauf-System betrachtet werden [91].

In der Altersmedizin wurde WBV als mögliches Sturzprophylaxe Training untersucht [84, 92, 93]. Aboutorabi et al. untersuchten anhand eines Reviews den Einfluss von Vibrationstraining auf das Gleichgewicht bei Senioren. Es zeigte sich in allen betrachteten Studien eine deutliche Verbesserung der Balance und Gangsicherheit durch WBV [92]. Auch Bautmans et al. ließen in einer Studie 24 Bewohner eines Altenheims auf Vibrationsplatten trainieren und erachteten das Training als sicher durchführbar und fördernd für Gleichgewicht und Mobilität [93].

Dass Vibrationstraining für Patienten mit körperlicher Einschränkung eine sichere Trainingsmethode ist, zeigten 2017 auch Seefried et al. in einer Studie [94]. Hier trainierten 14 Dialysepatienten vor bzw. nach der Hämodialyse zwei Mal wöchentlich für 5-20 Minuten auf Galileo-Vibrationsplatten. Als primärer Endpunkt wurde die Short Physical Performance (siehe 2.4.1.5.) betrachtet. Weitere Endpunkte stellten der 6 Minute Walking Test (siehe 2.4.1.1.), der Timed up and Go Test (siehe 2.4.1.3.), die Sprunghöhe und die Handkraft (siehe 2.4.1.4.) dar. Auch inflammatorische Parameter wie das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) und die Leukozytenanzahl im Serum wurden bestimmt. Nach 12-wöchentlichem Trainingsprogramm konnte eine signifikante Verbesserung der Short Physical Performance ($p=0,035$) sowie eine moderate Verbesserung der anderen Funktionstest verzeichnet werden [94]. Die Blutanalyse zeigte zudem eine signifikante Reduktion inflammatorischer Parameter (Leukozytenzahl 8200 auf 6700/ μl ($p=0,026$); hs-CRP von 9.0 auf 6.0 mg/dl ($p=0,18$)). Während des gesamten Programms zeigten sich neben zwei Trainings-assoziierten Blutdruckabfällen keine Auffälligkeiten, sodass sich das Trainingsprogramm insgesamt als sicher und durchführbar für Patienten mit gesundheitlicher Einschränkung erwies [94]. Das hier verwendete Trainingsprogramm und ein Teil der betrachteten Funktionstests dienten als Grundlage für unser Studiendesign.

Auch bei Spitzensportlern mit bereits hohem Leistungsniveau wurde Vibrationstraining zur zusätzlichen Kräftigung der Muskulatur untersucht. Es konnte beispielsweise bei Profi-Boxern eine Steigerung der Muskelkraft des durch Vibration stimulierten Armes im Vergleich zur Gegenseite verzeichnet werden [95].

In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass nicht nur der Muskel, sondern auch der Knochen durch die mechanische Stimulation in Form von Vibration beeinflusst wird [96, 97]. Sen et al. führten eine kontrollierte randomisierte Interventionsstudie mit 58 postmenopausalen Frauen durch, welche über einen Zeitraum von 6 Monaten auf Vibrationsplatten trainierten. Neben der funktionellen Leistungsfähigkeit wurde auch die Knochendichte des Femurs und der Lendenwirbelsäule mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) betrachtet. Hier zeigte sich sowohl für den Femur ($p=0,003$) als auch für die Lendenwirbelsäule ($p=0,005$) eine deutliche Steigerung der Knochendichte [96]. In einem systematischen Review von Marin-Puyalto et al. wurden 2018 die bisherigen Studien, die den Einfluss von WBV auf das Knochengewebe betrachteten, zusammengefasst. Hier konnte eine Erhöhung der Knochendichte durch Vibrationstraining bei Kindern und Heranwachsenden nachgewiesen werden [98].

Pahl et al. untersuchten 2020 neben dem körperlichen Effekt auch den Einfluss auf die Lebensqualität von WBV von 70 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten [99]. Die Patienten führten fünf mal wöchentlich auch während des stationären Aufenthaltes ein Vibrationstraining (Interventionsgruppe) bzw. ein Mobilitätstraining (Kontrollgruppe) durch. Vor Beginn der Therapie, zum Entlasszeitpunkt nach stationärem Aufenthalt sowie 180 Tage nach Entlassung wurde neben körperlichen Aspekten auch die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-30 und -29 sowie Zeichen einer Fatigue mittels Multidimensionale Fatigue Inventory Questionnaire erhoben. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität und funktionelle Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe trotz durchgeführter Stammzelltransplantation während des stationären Aufenthaltes aufrechterhalten werden konnte. Auch die Zeichen der Fatigue waren im Vergleich zur Kontrollgruppe durch das Vibrationstraining regredient [99].

1.5 Aktueller Stand der Forschung

WBV hat sich bereits in vielen Bereichen als effektive Trainingsmethode etabliert [83, 84, 100, 101]. Rustler et al. fassten 2018 in einem Review verschiedene Studien zusammen, die Vibrationstraining zur supportiven Therapie bei Kindern mit Krebserkrankungen angewandt haben. Hierbei erwies sich WBV als sicher, durchführbar und effektiv bezüglich des Erhalts und Aufbaus der Muskelkraft in der unteren Extremität [102]. Eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der funktionellen Leistungsfähigkeit,

allgemeinen Fitness und Lebensqualität bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation durch WBV wurde bereits nachgewiesen [103]. Auch ein positiver Effekt auf die Koordination und Fitness von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie konnte gezeigt werden [104].

Den Effekt von WBV bei Patienten mit MGUS/SM oder Multiplen Myelom haben wir in unsere Studie untersucht und die Ergebnisse 2020 veröffentlicht [105].

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel unserer Studie war es, den anabolen Effekt von WBV auf Patienten mit monoklonaler Gammopathie zu untersuchen und die Durchführbarkeit dieser Trainingsmethode im Rahmen einer Pilotstudie zu evaluieren.

Hierbei haben wir das muskuloskeletale System, die hämatologischen Parameter der Grunderkrankung und die Lebensqualität der Patienten betrachtet.

Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit dem Effekt von WBV auf das muskuläre System und die damit verbundene funktionelle Leistungsfähigkeit und allgemeine Fitness. Da der Muskelaufbau essentiell für eine sekundäre Stimulation des Knochens ist, haben wir diesen als Grundvoraussetzung für einen präventiven Knochenaufbau betrachtet. Anhand von Fragebögen wurde zudem der Einfluss des Vibrationstrainings auf die Lebensqualität der Teilnehmer ausgewertet.

Die in unserer Studie ebenfalls erhobenen Parameter zur Evaluation der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels sowie der hämatologischen Parameter, können in dem zur Studie veröffentlichten Paper und der Disserationsschrift von Herrn Bernhard Engelmann nachgelesen werden [105, 106].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Um unsere Fragestellung zu beantworten, wurde eine prospektive, nicht-randomisierte, single-center Interventionsstudie durchgeführt. Die Dauer der Studie war auf 3 Monate festgelegt mit einer optionalen Verlängerung um weitere 3 Monate. Alle 15 Patienten (9 Frauen, 6 Männer) wurden von der hämatologischen Sprechstunde des Uniklinikum Würzburg rekrutiert. Anschließend wurde überprüft, ob die Probanden alle Einschlusskriterien erfüllen oder Ausschlusskriterien vorhanden waren.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • MGUS oder SMM • ≥ 18 Jahre • Keine Kontraindikationen für WBV
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • KHK, Herzschrittmacher • akute Thrombose innerhalb der letzten 24 Monate • Knochenbrüche innerhalb der letzten 12 Monate • Hüft-/Knieprothesen • Akute Hernien, Spondylose, akute Arthritis, Nierensteine • Polyneuropathien • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Epilepsie, schwere Migräne • Neurologische, neuromuskuläre oder degenerative Erkrankungen

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien (basierend auf der Angabe der Kontraindikationen für WBV)

Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Würzburg (no. 178/17) zugelassen.

Nach Aufklärung der Patienten über studienbezogenen Untersuchungen und Interventionen erfolgte die schriftliche Einwilligung (siehe Abbildung 31 im Anhang).

Anschließend wurde die erste Visite vor Beginn des Trainingsprogramms durchgeführt. Hierfür wurden im Uniklinikum Würzburg Blutproben entnommen, die im hausinternen Labor analysiert wurden. Die Lebensqualität wurde anhand von drei verschiedenen Fragebögen und die Alltagsaktivität mittels Fitnesstracker (SenseWear) für einen Zeitraum von einer Woche erfasst. In der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg erfolgten die unten beschriebenen Funktionstests, die bioelektrische Impedanzmessung sowie ein vom Hersteller der Galileo-Platten empfohlener Einstiegstest auf den Vibrationsplatten zur Einteilung in eines von drei Leistungsniveaus (leicht, mittel, schwer) (siehe Abbildung 32 im Anhang). Die Terminvergabe erfolgte individuell in Gruppen von jeweils 2 Patienten gleichzeitig für 30 min pro Einheit zweimal wöchentlich. Das Training wurde stets unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal durchgeführt.

Nach 3 Monaten des unten näher beschriebenen Trainingsprogramms erfolgte die zweite Untersuchung. Hierbei wurden erneut alle Parameter aus der Eingangsuntersuchung erhoben und analysiert. 10 Probanden entschieden sich zu einer Verlängerung des Trainingsprogramms auf weitere 3 Monate, während die restlichen 5 Probanden aufgrund des zeitlichen Aufwandes das Trainingsprogramm beendeten. Insgesamt 6 Monate nach Interventionsbeginn wurde bei allen 15 Patienten alle Parameter der ersten beiden Untersuchungen erneut überprüft.

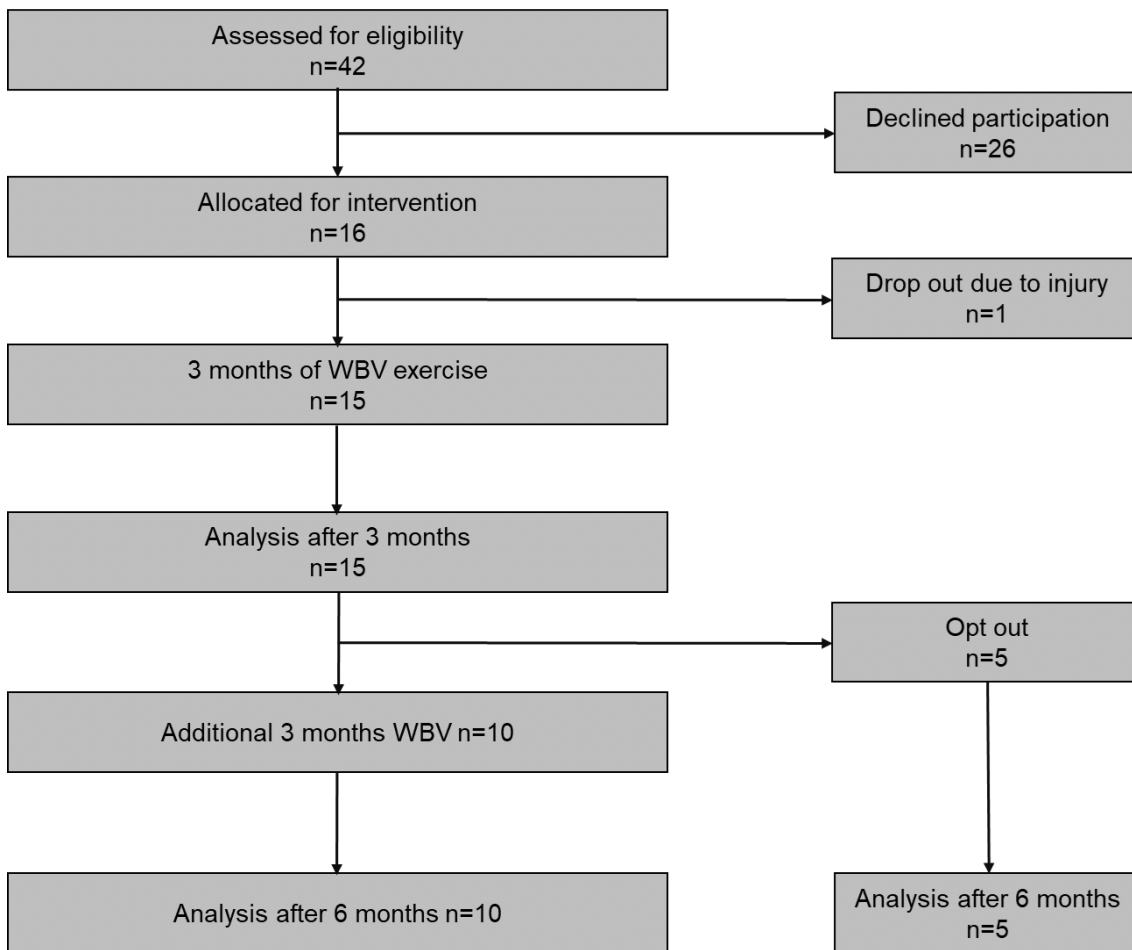


Abbildung 2: Flow-Chart zum Rekrutierungsprozess und Follow-up [105]

2.2 Funktionsprinzip der Galileo-Platten

In dieser Studie wurde die Galileo-Vibrationsplatte der Firma Novotec Medical GmbH (Pforzheim, Deutschland) verwendet. Diese beruht auf dem Prinzip der seitenalternierenden Kippbewegung, die somit den natürlichen Bewegungsablauf des menschlichen Gangs simuliert. Zum Ausgleich dieser Kippbewegung reagiert der Körper mit schnellen Muskelkontraktionen und -relaxationen im Wechsel. Ab einer Frequenz von 10 Hz sind diese nicht mehr willkürlich, sondern erfolgen reflexgesteuert durch sogenannte Dehnreflexe. Durch die seitenalternierende Bewegung sind die Galileo-Platten im Vergleich zu anderen Herstellern besonders schonend für die Wirbelsäule und stimulieren nicht nur die Bein- sondern auch die Bauch-, Rücken- und Rumpfmuskulatur.

Die Intensität des Reizes kann durch die Frequenz, die Amplitude (Auslenkung der Platte, kann durch Fußposition bestimmt werden) und die Dauer und Wiederholungen der Übungen reguliert werden.

2.3 Trainingsprogramm

Unser Trainingsprogramm beruht auf den Empfehlungen des Herstellers Novotec Medical GmbH, Pforzheim und wurde nach Erkenntnissen von vorherigen Studie des König-Ludwig-Hauses modifiziert [94].

Zunächst erfolgte ein zweiwöchiges Eingewöhnungsprogramm mit zwei Trainingseinheiten pro Woche mit 4 Übungen bei geringer Amplitude (0-2), kurzer Dauer (30-60 sek.) und moderater Frequenz (7-25 Hz). Anschließend wurde das eigentliche Trainingsprogramm durchgeführt, bestehend aus 2 Mikrozyklen (bei Verlängerung auf 6 Monate insgesamt 4 Mikrozyklen), die jeweils für 5-6 Wochen durchgeführt werden und aus 6 Übungen beinhalteten.

Die Einheiten begannen und endeten jeweils mit einer Dehnübung bei niedriger Frequenz (16-22 Hz) zur Lockerung der Muskulatur. Der Mittelteil bestand aus verschiedenen dynamischen oder statischen Übungen, wie beispielsweise Kniebeugen oder Einbeinstand auf mittleren Frequenzen (20-30 Hz) zur Kräftigung der Muskulatur. Die genaue Abfolge der Übungen kann der Abbildung 33 im Anhang entnommen werden. Die Intensität des Stimulus wurde im Verlauf durch Erhöhung der Frequenz, Dauer und Anzahl der Wiederholungen sowie der Amplitude (durch Veränderung der Fußposition nach lateral) individuell an das Trainingsniveau der Patienten angepasst. So konnte stets ein adäquater Trainingsreiz ausgeübt werden. Zwischen den Übungen wurde eine Pause von ca. 1 Minute eingehalten, sodass die effektive Trainingszeit mit konsekutiver Steigerung insgesamt bei 9-24 Minuten pro Einheit lag.

2.4 Erhobene Parameter

2.4.1 Funktionstests

2.4.1.1 6 Minute Walking Test

Der 6 minute walking Test (6MWT) ist ein Bewegungstest der 1986 von David P. Lipkin (Hammersmith Hospital, London) eingeführt wurde [107]. Hierbei wird die maximale Strecke gemessen, die ein Proband innerhalb von 6 Minuten auf einer flachen Ebene gehend zurücklegen kann. In der Literatur wird der Test als kostengünstig und zuverlässig beschrieben und hat sich zur Bewertung der sportlichen Leistungsfähigkeit etabliert [107].

In unserer Studie wurde der Gehtest im Flur der Abteilung für Osteologie in der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg durchgeführt. Hier wurde eine ebenerdige Strecke von 100 Metern abgemessen, die die Patienten in möglichst schnellem Tempo auf- und abgingen. Laut Anweisung sollten die Probanden eine größtmögliche Strecke innerhalb der 6 Minuten zurückzulegen, ohne dabei zu rennen. Die Probanden wurden aufgefordert Beschwerden jederzeit zu äußern und eine kurze Pause einzulegen, sofern dies als erforderlich empfunden wurde. Minütlich erfolgte eine Zeitanzeige, sodass die Patienten ihre Schrittgeschwindigkeit je nach Kapazität modulieren konnten. Nach Beendigung der 6 Minuten, wurden die Patienten aufgefordert stehen zu bleiben, um die exakte Meteranzahl der noch nicht beendeten Runde von 100 Metern abzumessen.

2.4.1.2 Chair Rise Test

Der Chair Rise Test (CRT) ist ein häufig verwendeter Test für die Bestimmung der Kraft und Kraftausdauer der unteren Extremität [108-110]. Die Reaktionsfähigkeit spielt dabei eine entscheidende Rolle. Die Probanden wurden aufgefordert sich 5 Mal schnellstmöglich aus einem Stuhl in eine aufrechte Körperposition zu erheben und sich wieder hinzusetzen ohne zur Hilfenahme der Arme. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Patienten kontrolliert auf die Sitzfläche niederlassen, ohne sich fallen zu lassen, um die reine Muskelarbeit beurteilen zu können und die Verletzungsgefahr zu minimieren. Weiterhin ist eine vollständige Extension der Hüftmuskulatur im Stehen für die korrekte Ausführung des Tests notwendig. Die Messung wurde mit Beginn der ersten Aufsteh-

Bewegung gestartet und beim vollständigen aufrechten Stand nach 5 Erhebungen gestoppt.

2.4.1.3 Timed Up and Go Test

Ein weiterer Funktionstest stellte der Timed up and Go Test (TUG) dar. Dieser Test hat sich in der Sportmedizin in vielen Bereichen etabliert und zeigte - neben der Erfassung der Muskelkraft der unteren Extremität - Qualitäten als Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kognitive Entwicklung [111, 112]. Dabei saßen die Probanden zunächst aufrecht auf einem Stuhl. Anschließend wurden sie aufgefordert in möglichst kurzer Zeit aus diesem Stuhl aufzustehen, eine abgemessene flache Gehstrecke von 3 Metern zurückzulegen, die gleiche Strecke zurück zu gehen und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Hierbei soll auf die Zuhilfenahme der oberen Extremität verzichtet werden. Das Absetzen sollte auch hier möglichst kontrolliert stattfinden, um die Verletzungsgefahr zu minimieren.

2.4.1.4 Handkraft

Außerdem wurde die Handkraft der dominanten Hand - stellvertretend für die Kraft der oberen Extremität - mit einem elektronischen Dynamometer (DynEx1, Akern, Italien) gemessen. Die Patienten sollten hierbei für 1-2 Sekunden mit maximaler Kraft die Faust um das Dynamometer schließen. Der beste von 3 Versuchen wurde hierbei gewertet.

2.4.1.5 Short Physical Performance Battery

Der Status der physischen Leistungsfähigkeit wurde anhand von verschiedenen Funktionstests bestimmt. Diese beinhalteten unter anderem die Short Physical Performance Battery (SPPB) nach Guralnik [113]. Hierbei wurde das Gleichgewicht, die mittlere Gehgeschwindigkeit und der sogenannte Chair Rise Test (CRT, Erklärung siehe unten) erfasst. Für diese 3 Tests wurden jeweils 1-4 Punkten je nach Leistung vergeben, sodass insgesamt 12 Punkte erreicht werden konnten.

Um das Gleichgewicht zu bestimmen, wurden die Patienten aufgefordert, für jeweils 10 Sekunden auf einer Leonardo Mechanography Platte (Leonardo, Novotec Medical, Pforzheim, Germany) mit 3 verschiedenen Fußpositionen zu stehen: Side by Side, Semitandem und Tandem (siehe Abbildung 3).

Side by Side



Semi Tandem



Full Tandem

**Abbildung 3: Fußpositionen im Balance-Test**

Die mittlere Gehgeschwindigkeit wurde im 4-Meter-Gehtest bestimmt. Hierbei erfassten wir die benötigte Zeit für eine abgemessene flache Strecke von 4 Metern bei durchschnittlicher Alltags-Gehgeschwindigkeit. Hieraus wurde anschließend die mittlere Gehgeschwindigkeit in m/s berechnet.

2.4.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Hier wird der Anteil an Körperfett und Magermasse (Lean Body Mass, LBM), also Muskel, Knochen und Körperwasser bestimmt. Das Verfahren beruht auf der Messung des elektrischen Gesamtwiderstandes des Körpers (Impedanz) durch Anbringung von Elektroden an Hand- und Fußgelenk. Darüber wird Wechselstrom (I =Stromstärke 0,8 mA) bei einer Frequenz von 50 kHz appliziert und die Stromspannung (V) gemessen. Somit kann der Gesamtwiderstand (Z) wie folgt berechnet werden: $Z=V/I$. [114]

Da die jeweiligen Körperkompartimente eine unterschiedliche Leitfähigkeit besitzen, kann so die Körperkomposition beurteilt werden. Hierbei wird unter anderem die skelettale Muskelmasse erfasst. Daraus kann der sogenannte Skeletal-Muscle-Index (SMI) berechnet werden. Dieser stellt den Quotienten aus der skelettalen Muskelmasse und der Körpergröße zum Quadrat dar.

$$SMI [kg/cm^2] = \frac{\text{Skelettale Muskelmasse}}{\text{Körpergröße}^2}$$

Je höher also der Anteil der Muskelmasse am Gesamtkörpergewicht, desto größer wird der SMI.

2.4.3 Körpermaße

Um die makroskopische Veränderung der Muskulatur der unteren Extremität zu objektivieren, wurde der Oberschenkelumfang 15 cm proximal der Patella und der Wadenumfang an der breitesten Stelle mit einem Maßband manuell gemessen. Außerdem wurde der Hüft- und Taillenumfang erfasst. Einen Einblick in die Veränderung der Beweglichkeit der Patienten lieferte der Finger-Boden-Abstand bei maximaler Flexion der Hüfte im Stehen. Die Werte sind bei dieser Messmethode als eingeschränkt aussagekräftig zu werten, da sie sehr störanfällig sind und von unterschiedlichen Untersuchern erhoben wurden.

2.4.4 Fitnesstracker

Die Patienten erhielten zudem vor Beginn, nach 3 und 6 Monaten der Intervention für jeweils eine Woche einen Fitnesstracker (SenseWear), welcher am Oberarm positioniert wurde. Dieser erfasste für jeweils eine Woche die Anzahl der Schritte, die Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität, die Liegedauer, die Schlafzeit, den gesamten und den aktiven Energieumsatz pro Tag und das durchschnittliche metabolische Äquivalent. Aus diesen Werten wurde der tägliche Mittelwert bestimmt. Hieraus konnten wir Hinweise auf das Aktivitätsverhalten unserer Probanden außerhalb des Trainings bekommen. Dies ist vor allem deshalb von Belang, da eine mögliche Verfälschung des Trainingserfolgs durch Steigerung der Aktivität im Alltag hervorgerufen werden kann.

2.4.5 Lebensqualität

Zur Evaluation der Lebensqualität haben wir drei verschiedene Fragebögen verwendet. Der Short Form 36 (SF-36) Fragebogen wurde bereits 1998 von Bullinger & Kirchberger erfasst und gilt als Standardverfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 8 Aspekte der subjektiven Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden [115]. Die Auswertung erfolgt unter Betrachtung zweier Aspekte: körperliche und psychische Gesundheit. Diese werden anhand zwei verschiedener Summenskalen untersucht. Die Punkte, die in der jeweiligen Skala erreicht wurden, werden addiert und anschließend in Werte zwischen 0-100 kodiert [116].

Der Lower Extremity Functional Scale (LEFS) Fragebogen wird vor allem in der Physiotherapie verwendet, um die Aktivitätseinschränkungen der unteren Extremität im

Alltag zu evaluieren. Er dient somit der Festlegung von Behandlungszielen und in dieser Studie als Verlaufskontrolle [117].

Der Nottingham Health Profile (NHP) Fragebogen dient der Beurteilung der subjektiven Gesundheit der Patienten [118]. Hier werden 6 Dimensionen anhand von verschiedenen Fragen beurteilt. Diese umfassen den Energieverlust (9 Fragen), Schmerz (8 Fragen), emotionale Reaktion (9 Fragen), Schlaf (5 Fragen), soziale Funktion (5 Fragen) und physische Mobilität (8 Fragen). Die mit Anzahl der „Ja“ beantworteten Fragen wurde addiert und mit 100 multipliziert, um anschließend durch die Anzahl der Fragen dividiert zu werden [118]. Somit entspricht ein hoher Wert auch einer hohen subjektiven Beeinträchtigung und damit einer Einschränkung der Lebensqualität. Mit einer Test-Retest Reliabilität von 0,33 bis 0,89 ist der NHP als insgesamt verlässlich zu werten und wird häufig zur Erfassung der Lebensqualität und deren Veränderung durch Interventionen verwendet [118].

Die vollständigen Fragebögen können der Abbildung 35 im Anhang entnommen werden.

2.5 Statistik

Die deskriptive Statistik umfasste die Auswertung von Korrelationen, arithmetischen Mittel und Analysen des Medians. Zur Beurteilung des Gesamtverlaufes und dem Vergleich aller drei Messzeitpunkte wurden die Parameter aller 15 Probanden mit dem Friedman Test ausgewertet. Hierbei waren zum Zeitpunkt nach 6 Monaten auch die Probanden mit inbegriffen, die das Trainingsprogramm bereits nach 3 Monaten beendet haben. Um den reinen Trainingseffekt zu betrachten, wurde ein paarweiser Vergleich der drei Messzeitpunkte mit dem Wilcoxon Test durchgeführt. Hierbei wurden für die erste Hälfte des Trainingsprogramms (Monat 0-3) alle Patientendaten einbezogen, für die zweite Hälfte nur die Daten der 10 Probanden, die bis zum Ende trainierten.

Ein p-Wert von $p < 0.05$ wurde dabei als signifikant gewertet. Alle Analysen wurden per-protocol durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL) berechnet und alle Graphen mit GraphPad Prism Version 8 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt haben 15 Patienten (darunter 9 Frauen, 6 Männer) das Trainingsprogramm erfolgreich absolviert. 10 Teilnehmer verlängerten die Intervention auf insgesamt 6 Monate. Der Altersdurchschnitt lag bei 62.0 Jahren (Spektrum von 47-73 Jahre). Drei Patienten befanden sich bereits im Stadium des Smouldering Myeloms, während bei den verbleibenden 12 Patienten eine MGUS diagnostiziert wurde. Die Patienten trainierten 2x pro Woche für ca. 30 min. mit einer Anwesenheitsquote von durchschnittlich 96% (83-100%) in den ersten 3 Monaten und 97% (96-100%) in der zweiten verlängerten Periode.

<i>Parameter</i>	<i>Median (SD)</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Alter [y]</i>	62.0 (13.0)	47.0	73.0
<i>Größe [cm]</i>	165.0 (11.0)	158.0	180.0
<i>Körpergewicht [kg]</i>	75.4 (17.1)	59.4	119.0
<i>Bone mass index [kg/m²]</i>	26.4 (8.5)	23.0	3
<i>Skeletal muscle index [kg/m²]</i>	9.3 (2.5)	6.5	11.3

Tabelle 5: Patientencharakteristika

3.2 Funktionstests

Die Entwicklung der Muskelkraft wurde anhand der Funktionstests und der Handkraftmessung erfasst. In der nachstehenden Tabelle sind die Schlüsselvariablen aufgeführt. Zum Zeitpunkt von 3 Monaten (Tabelle 6) wurden die Daten aller 15 Probanden ausgewertet. Nach 6 Monaten sind nur die Daten der Patienten aufgeführt, die das Trainingsprogramm auch in der zweiten Hälfte absolviert haben (Tabelle 7).

Parameter	Zeitpunkt 0 Median (SD)	3 Monate Median (SD)	Verände- rung in %	p-Wert
Handkraft [kg]	32,9 (11,4)	34,4 (10,8)	4,6	0,300
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1,5 (0,2)	1,5 (0,2)	0	0,041
Chair rise test [s]	8,7 (2,3)	6,8 (1,9)	-21,8	0,006
Timed Up and Go [s]	7,1 (1,3)	5,8 (1,5)	-18,3	0,002
6 minute walking [m]	555,0 (84,0)	582,0 (128)	4,8	0,009

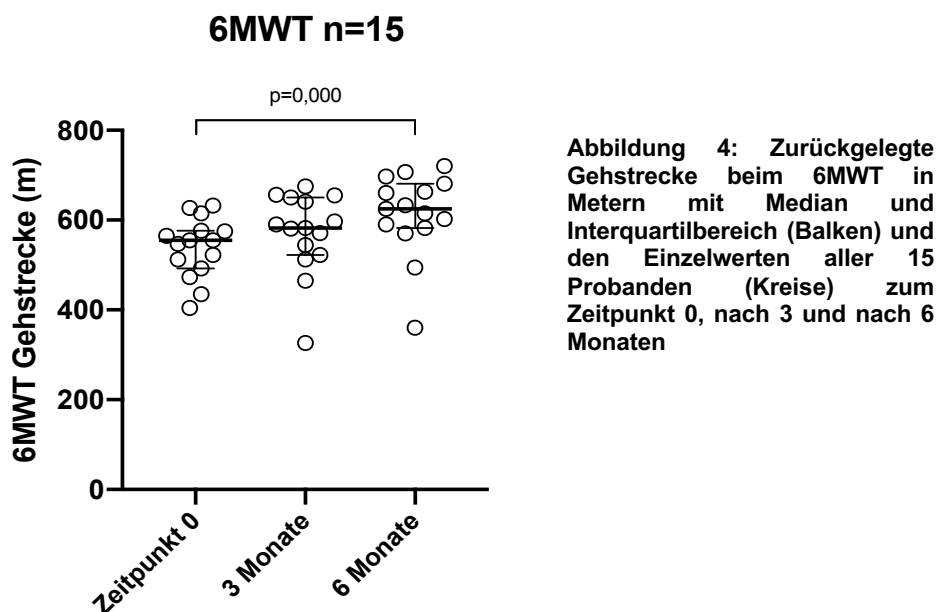
Tabelle 6: Funktionsparameter nach 3 Monaten mit n=15 Teilnehmern

Parameter	Zeitpunkt 0 Median (SD)	6 Monate Median (SD)	Verände- rung in %	p-Wert
Handkraft [kg]	33,9 (12,2)	36,6 (7,0)	8,0	0,032
Gehgeschwindigkeit [m/s]	1,5 (0,2)	1,5 (0,2)	0	0,483
Chair rise test [s]	8,6 (2,7)	6,6 (2,5)	-23,3	0,007
Timed Up and Go [s]	6,7 (1,0)	5,7 (0,7)	-14,9	0,009
6 minute walking [m]	565 (89,5)	661,5 (1,3)	17,1	0,005

Tabelle 7: Funktionsparameter nach 6 Monaten mit n=10 Teilnehmern

3.2.1 6 Minute Walking Test

Die zurückgelegte Gehstrecke im 6MWT steigerte sich im Verlauf des 6-monatigen Trainingsprogramms. Im Vergleich aller 3 Messzeitpunkte durch den Friedman Test zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg im Gesamtverlauf ($p=0,000$). Hierbei gilt zu beachten, dass auch die 5 Teilnehmer in die Analyse miteinfließen, welche bereits ab dem zweiten Messzeitpunkt nach 3 Monaten nicht mehr aktiv am Training teilgenommen haben.



Um den reinen Trainingseffekt zu evaluieren, betrachteten wir das Trainingsprogramm in zwei Hälften. In der ersten Hälfte analysierten wir alle 15 Teilnehmer. Über den Gesamtzeitraum von 6 Monaten wurden nur die Patienten in die Auswertung miteinbezogen, die auch in der zweiten Hälfte aktiv trainiert haben ($n=10$). Hierbei zeigte sich im Vergleich zum Zeitpunkt 0 und der Messung nach den ersten 3 Monaten durchschnittlich eine Verbesserung im 6MWT von 555,0 auf 582,0 m ($p=0,009$). Bei alleiniger Betrachtung der 10 Teilnehmer, die insgesamt 6 Monate trainiert haben, konnte eine Steigerung der zurückgelegten Strecke von 565,0m vor Beginn der Studie auf 661,5m nach Abschluss der Studie festgehalten werden ($p=0,005$).

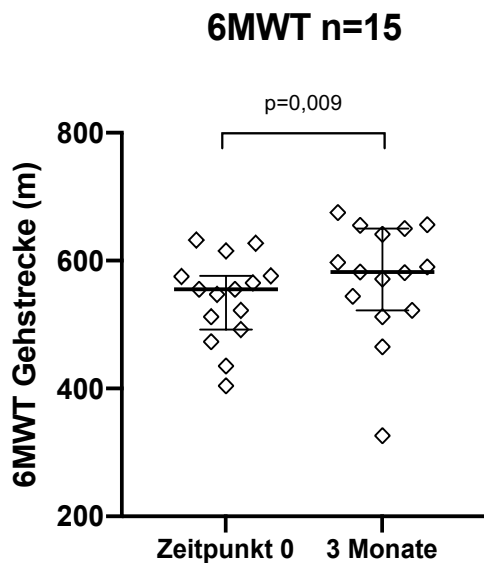


Abbildung 5: Zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und den Einzelwerten aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

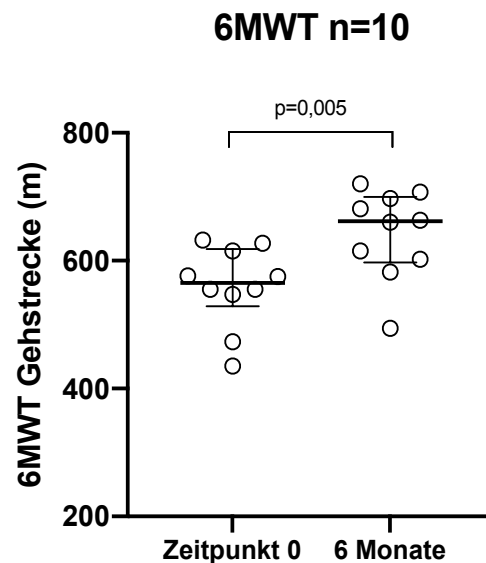


Abbildung 6: Zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der Gruppe, die insgesamt 6 Monate trainiert hat (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

Anhand des 6MWT soll nachfolgend ein detaillierter Vergleich der Subgruppen exemplarisch dargestellt werden. Bei den nachfolgenden Parametern beschränken wir uns auf die Kernaussagen.

Um den Effekt des Trainings von Monat 3 bis 6 gesondert zu betrachten, wurden zusätzlich die 5 Patienten, die in der zweiten Hälfte nicht mehr am Training teilgenommen haben, mit den 10 Patienten, die weiterhin trainiert haben, zu den Messzeitpunkten nach 3 und 6 Monaten gegenübergestellt.

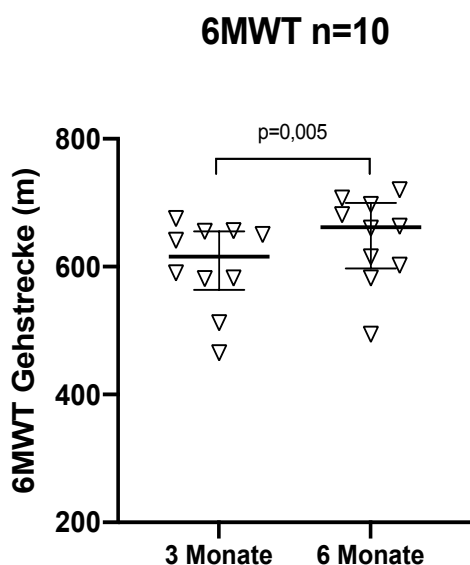


Abbildung 7: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Dreiecke) nach 3 und nach 6 Monaten WBV

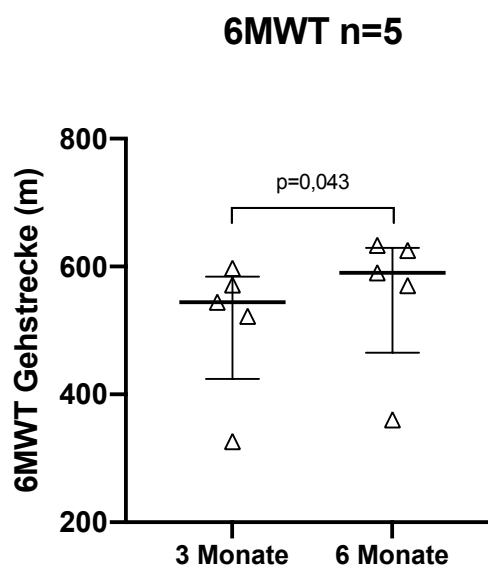


Abbildung 8: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der 5 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Dreiecke) nach 3 und nach 6 Monaten WBV

Hierbei ließ sich erkennen, dass auch die Patienten, die nur die ersten 3 Monate am WBV Training teilgenommen haben, eine Steigerung der zurückgelegten Gehstrecke zwischen den Messzeitpunkten nach 3 und 6 Monaten aufweisen ($p=0,043$). Die Gruppe, die über den Gesamtzeitraum trainiert hat, zeigte sowohl zu Beginn der Intervention als auch nach 3 und 6 Monaten ein besseres Testergebnis.

Gehstrecke 6MWT (m)	6 Monate WBV n=10	3 Monate WBV n=5	p-Wert
Zeitpunkt 0	565,0	512,0	0,099
3 Monate	615,5	544,0	0,099
6 Monate	661,5	590,0	0,099

Tabelle 8: Vergleich der zurückgelegten Gehstrecke im 6MWT zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten WBV Training zwischen der Gruppe, die 6 Monate WBV absolviert hat (n=10) und der Gruppe, die 3 Monate WBV absolviert hat (n=5)

In der Betrachtung des gesamten Zeitraums war zu erkennen, dass die Gruppe der Probanden, die 6 Monate trainiert haben, eine deutlich größere Steigerung der zurückgelegten Gehstrecke erzielt haben, als die Gruppe, die das Training nach 3 Monaten beendet haben ($p=0,005$ vs. $p=0,080$).

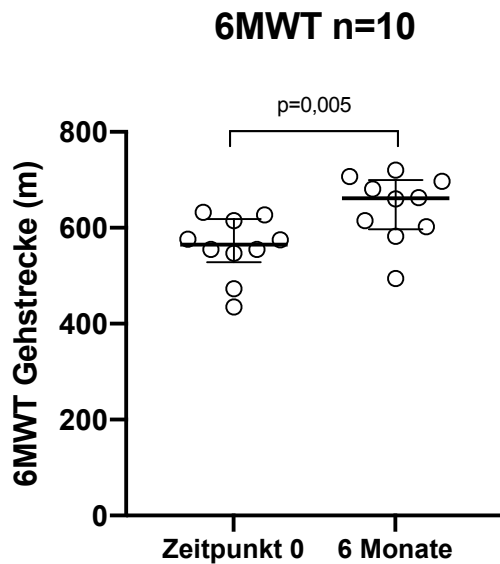


Abbildung 9: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

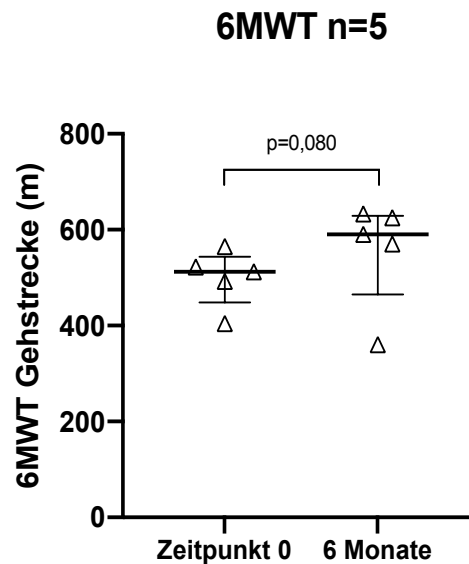


Abbildung 10: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 5 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Dreiecke) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

3.2.2 Chair Rise Test

Im Chair Rise Test verringerte sich die benötigte Zeit in der ersten Hälfte von $8,7 (\pm 2,3)$ auf den $6,8 (\pm 1,9)$ Sekunden ($p=0,006$). In den darauffolgenden 3 Monaten zeigte sich bei den weiter trainierenden Probanden eine Verbesserung auf $6,6 (\pm 2,5)$ Sekunden ($p=0,007$). Eine signifikante Steigerung der Geschwindigkeit wurde also bereits nach drei Monaten erreicht und hat sich in den darauffolgenden 3 Monaten nicht wesentlich verändert.

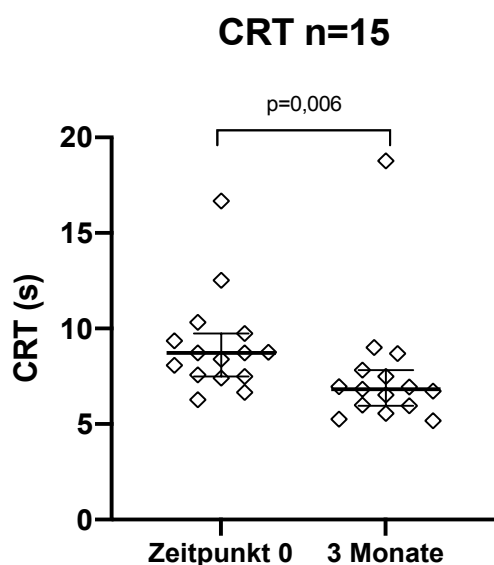


Abbildung 11: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

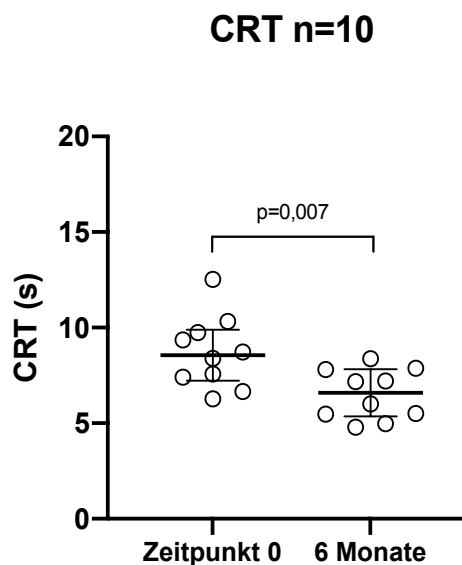


Abbildung 12: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

3.2.3 Timed Up and Go Test

In der Analyse des Gesamtverlaufs durch den Friedman Test zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung zwischen den drei Messzeitpunkten ($p=0,001$).

Die benötigte Zeit für den Timed Up and Go Test verringerte sich zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten signifikant von $7,1 (\pm 1,3)$ auf $5,8 (\pm 1,5)$ Sekunden ($p=0,005$). Auch hier wurde bereits nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung erreicht, welche sich nicht wesentlich vom Endzeitpunkt unterschied.

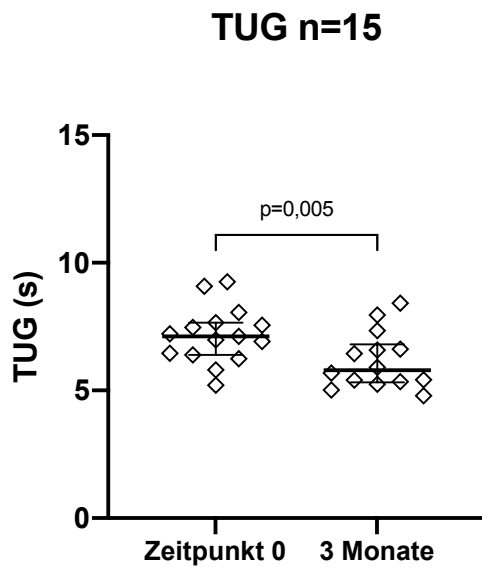


Abbildung 13: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden, (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

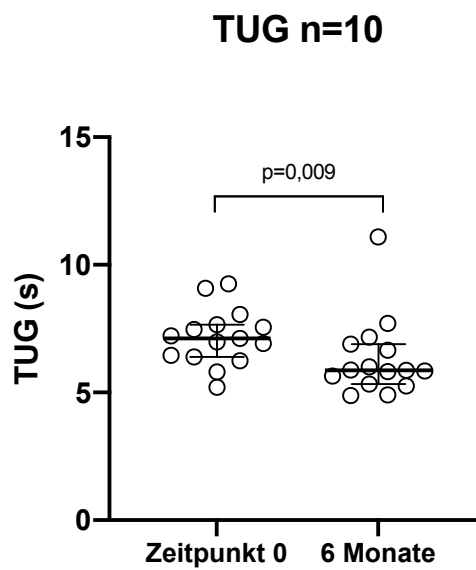


Abbildung 14: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

3.2.4 Handkraft

Als Indikator für die Muskelkraft der oberen Extremität bestimmten wir die Handkraft der dominanten Hand. Hier zeigte sich nach 3 Monaten noch keine Veränderung ($p=0,300$), nach 6 Monaten WBV eine Steigerung ($p=0,032$).

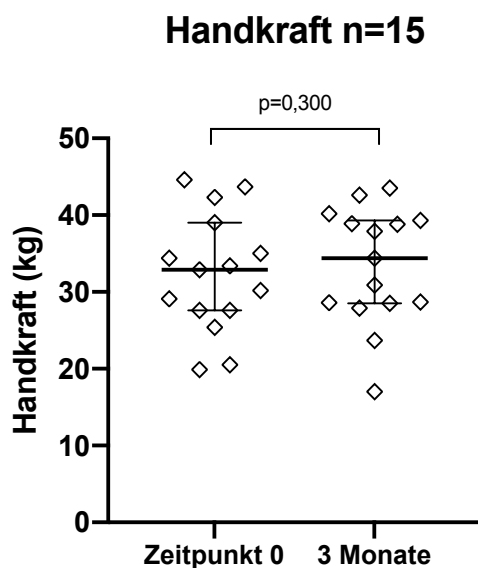


Abbildung 15: Handkraft in Kilogramm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV

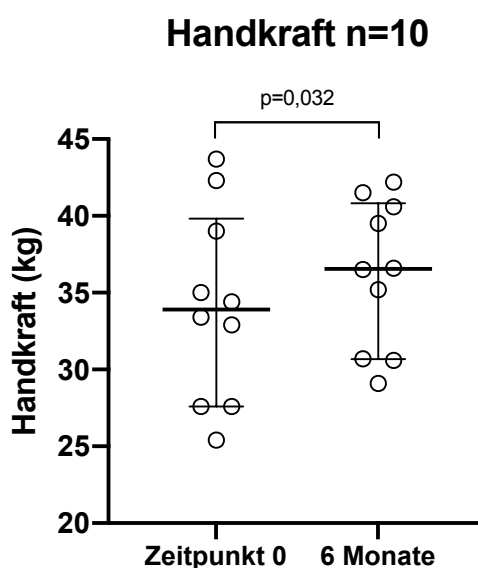


Abbildung 16: Handkraft in Kilogramm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV

3.2.5 Short Physical Performance Battery

Die Short Physical Performance Battery setzt sich wie unter 2.4.1.5 beschrieben aus dem CRT (siehe 3.2.2), dem 4m-Gehtest und dem Balance Test zusammen. Bereits vor der Intervention wurde im Mittel die maximale Punktzahl des Scores (12 Punkte) erreicht. Diese Punktzahl konnte auch zum Messzeitpunkt nach 3 und nach 6 Monaten gehalten werden.

3.2.6 Gehzeit und Gehgeschwindigkeit

Die benötigte Zeit für eine 4 Meter-Gehstrecke wurde innerhalb der ersten drei Monate von 2,75 auf 2,63 Sekunden reduziert ($p=0,029$). Zum Messzeitpunkt nach 6 Monaten war mit einem Durchschnittswert von 2,61 Sekunden nur eine geringe Verbesserung der Gehzeit zu verzeichnen ($p=0,486$). Die daraus berechnete Gehgeschwindigkeit verhielt sich dementsprechend.

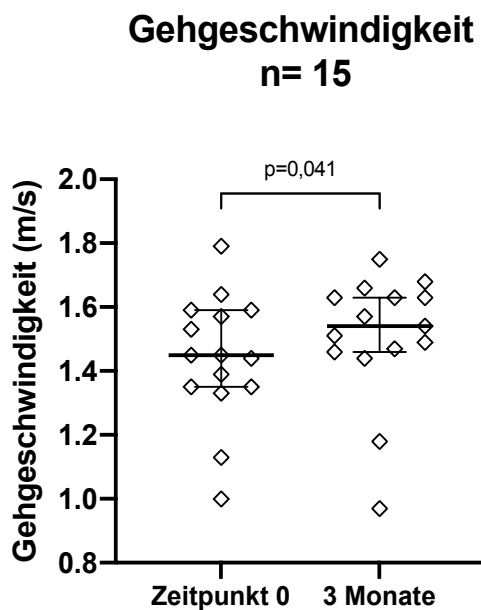


Abbildung 17: Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest in Metern/Sekunde mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten

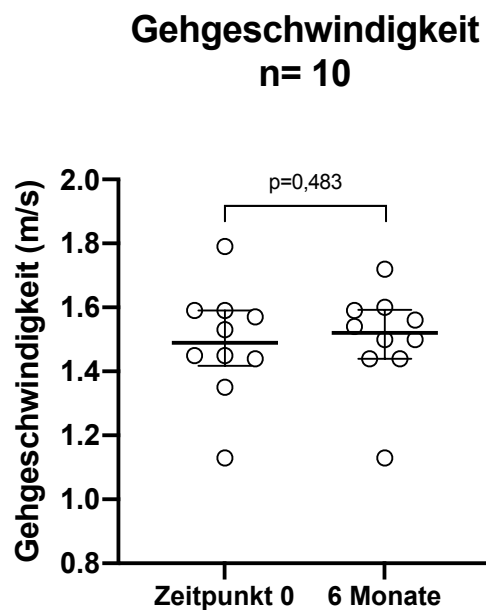


Abbildung 18: Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest in Metern/Sekunde mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten

3.3 Körpermaße

Die Körpermaße wurden zu allen drei Messzeitpunkten manuell mit einem Maßband erfasst. In untenstehender Tabelle wurden die Werte aller drei Messzeitpunkte anhand des Friedman-Tests verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung des Oberschenkel-Umfangs. Da diese Messmethode sehr störanfällig ist, sind diese Werte als bedingt aussagekräftig zu werten.

Umfang (cm) n=10	Zeitpunkt 0	3 Monate	6 Monate	p-Wert
Wade	38,8	37,5	36,8	0,103
Oberschenkel	49,5	49,0	47,0	0,004
Hüfte	98,0	94,5	95,0	0,814
Taille	94,0	94,5	94,5	0,911

Tabelle 9: Übersicht über die Körpermaße zum Zeitpunkt 0, 3 Monate und 6 Monate für die Gruppe, die insgesamt 6 Monate WBV Training absolviert hat (n=10)

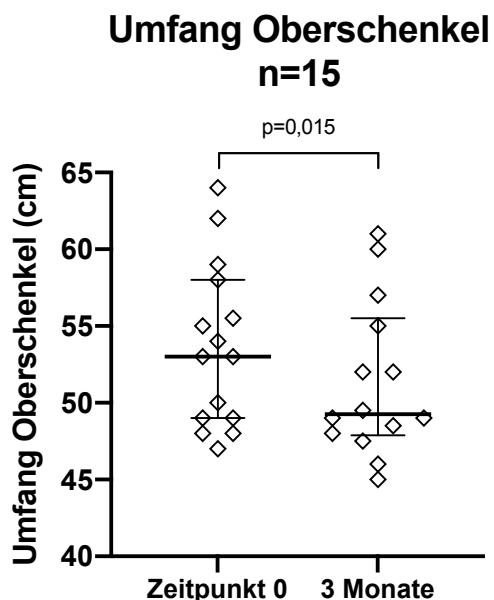


Abbildung 19: Oberschenkelumfang in cm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV

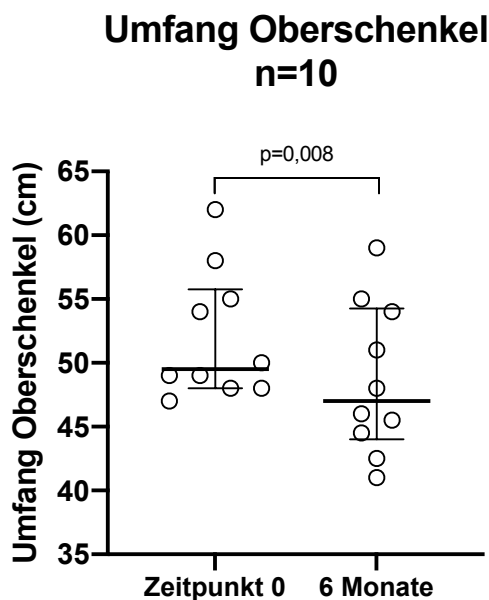


Abbildung 20: Oberschenkelumfang in cm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Dreiecke) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV

3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse lag unser Hauptaugenmerk auf dem Skeletal-Muscle-Index. Dieser stellt den Anteil der Muskelmasse an der Gesamtkörpermasse dar. Es zeigte sich eine Abnahme des SMI von 9,29 kg/cm² zum Zeitpunkt null auf 8,75 kg/cm² nach drei Monaten bzw. auf 8,50 kg/cm² nach sechs Monaten bei Betrachtung aller 15 Studienteilnehmer.

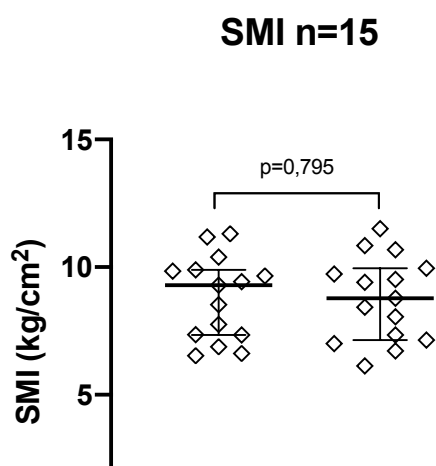


Abbildung 21: Skeletal-Muscle-Index mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV

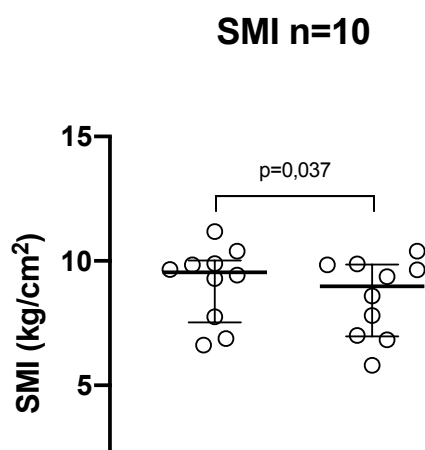


Abbildung 22: Skeletal-Muscle-Index mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV

3.5 Einfluss auf die Alltagsaktivität

Die Aktivität im Alltag der Patienten untersuchten wir mithilfe der Fitnesstracker. Hierbei blieben die Schrittzahl sowie die Schlaf- und Liegedauer in allen Subgruppen unverändert. Der gesamte und aktive Energieumsatz verringerte sich im Vergleich zwischen der Messung vor der Intervention und der nach Beendigung des Trainingsprogramm nach 6 Monaten ($p=0,047$ bzw. $p=0,007$). Auch die Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität pro Tag war durchschnittlich geringer zum Messzeitpunkt nach 6 Monaten verglichen mit dem Zeitpunkt 0 ($p=0,028$ bzw. $p=0,006$). Die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag lag vor Beginn der Intervention bei 6662, nach 3 Monaten bei 5218 und nach 6 Monaten bei 6325 in der Kohorte, die für den gesamten Zeitraum trainiert hat.

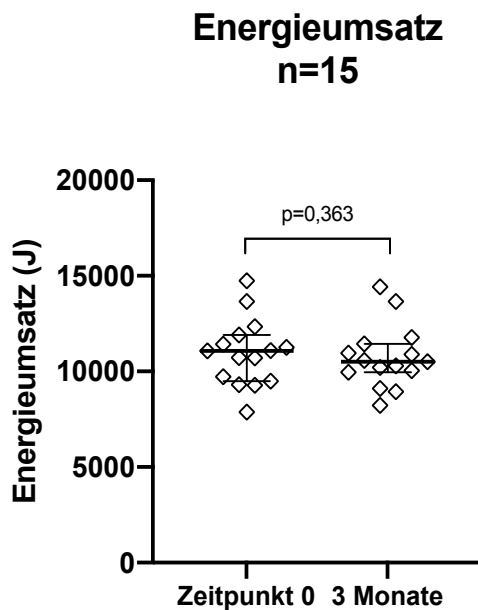


Abbildung 23: tägliches Mittel des Energieumsatzes in Joules mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV

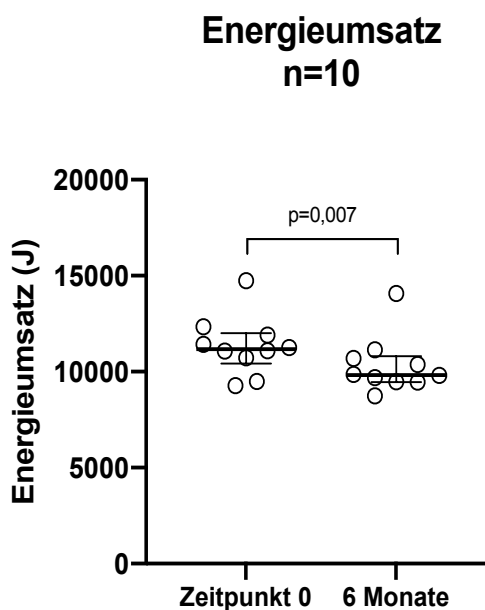


Abbildung 24: tägliches Mittel des Energieumsatzes in Joules mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV

3.6 Einfluss auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand von drei Fragebögen ausgewertet. Die Scores des SF-36, des NHP und des LEFS Fragebogens blieben im Laufe der Intervention unverändert. Bei der Auswertung der SF-36 Fragebögen zeigten positive Tendenzen im Bereich der sozialen Funktionsfähigkeit ($p=0,086$) und der Vitalität ($p=0,190$).

In allen drei Fragebögen erzielten unsere Probanden bereits vor der Intervention hohe Scores, sodass eine Verbesserung der Lebensqualität durch unsere Intervention nur eingeschränkt objektivierbar ist. Bei der Einzelbefragung gaben alle Teilnehmer an, dass ihre Aktivität im Alltag, das Wohlbefinden und damit die subjektive Lebensqualität durch das Vibrationstraining deutlich gestiegen sind. Zudem berichteten einige Teilnehmer, dass ihnen alltägliche sportliche Betätigung wie beispielsweise Treppensteigen nach Abschluss des sechsmonatigen Trainingsprogramms leichter fielen.

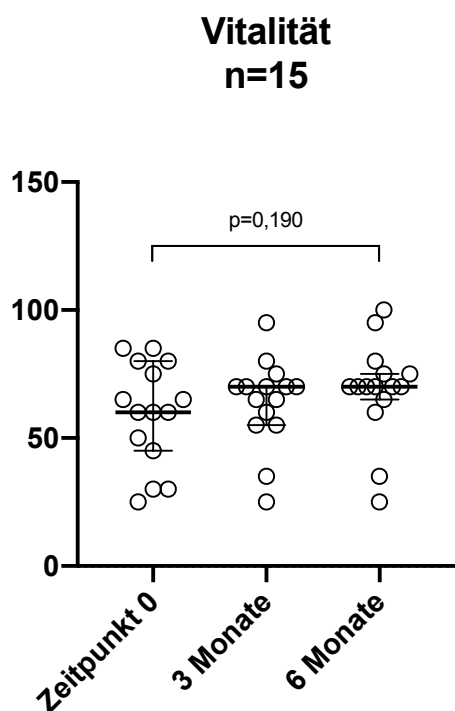


Abbildung 25: errechneter Score für die Vitalität aus dem SF-36 Fragebogen mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Kreise) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

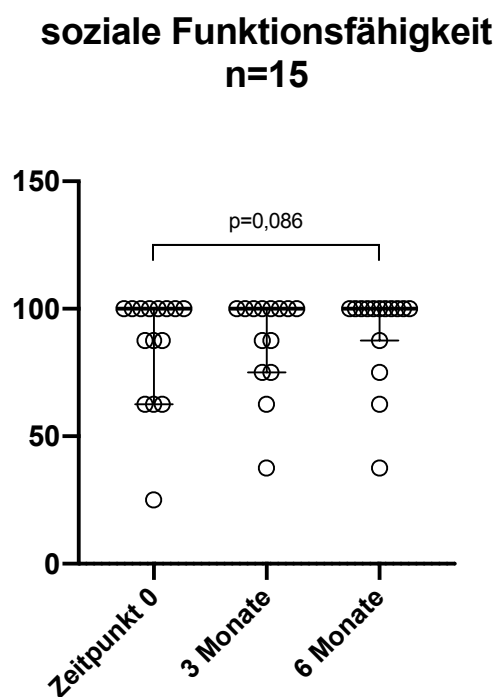


Abbildung 26: errechneter Score für die soziale Funktionsfähigkeit aus dem SF-36 Fragebogen mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Kreise) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

3.7 Vergleich zwischen Männer und Frauen

In der Subgruppenanalyse führten wir unter anderem einen Geschlechtervergleich durch. Hierbei zeigte sich, dass die männlichen Probanden in den Funktionstests zu allen drei Messzeitpunkten besser abschnitten als die weiblichen Probanden. Die Geschlechtergruppen waren bezüglich Alter und Stadium der Erkrankung dabei vergleichbar. In den nachfolgenden Abbildungen werden exemplarisch der 6MWT, der CRT, der TUG und der SMI aufgezeigt. Bei allen Messgrößen ergab sich für die männlichen Probanden zu jedem Messzeitpunkt ein besseres Ergebnis. Die Dynamik über den Interventionszeitraum ist bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

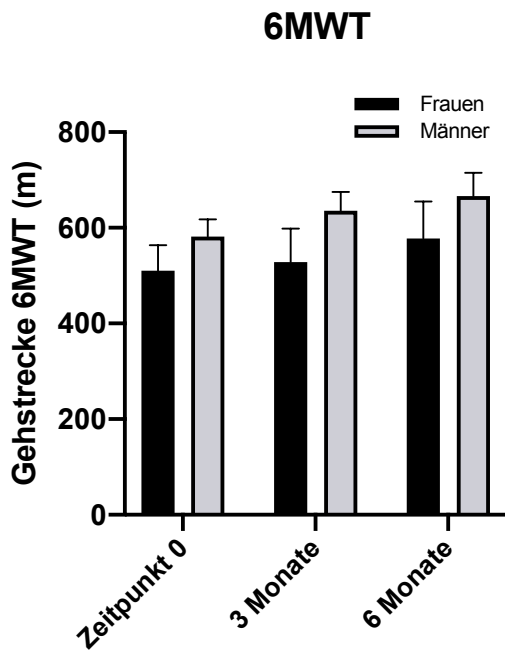


Abbildung 27: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

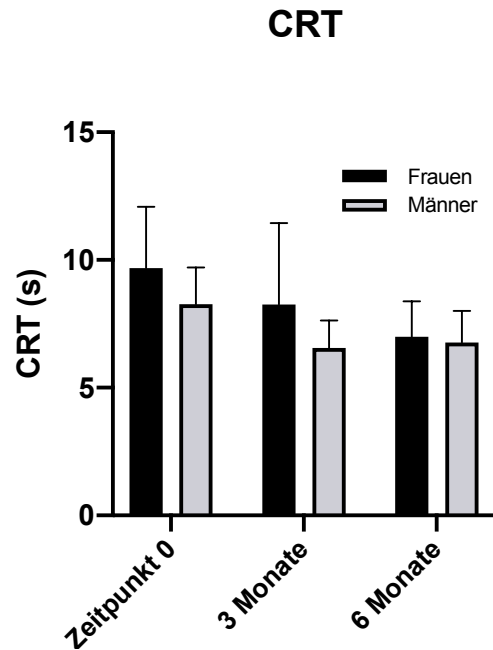


Abbildung 28: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

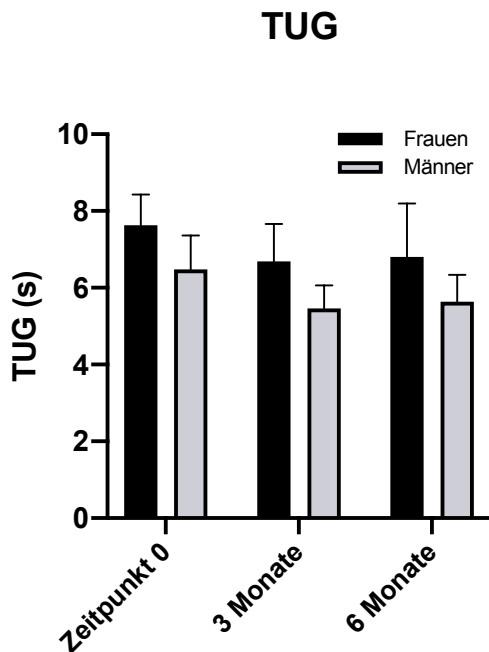


Abbildung 29: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

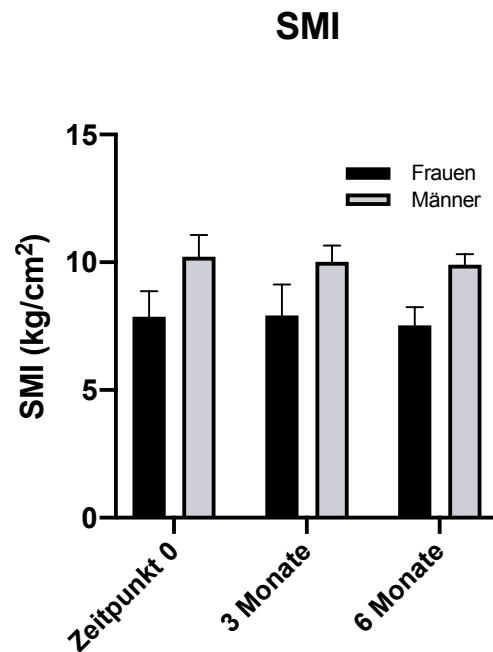


Abbildung 30: Skeletal-Muscle-Index im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz haben ein erhöhtes Risiko an einer Osteoporose, Knochenbrüchen oder einer reduzierten Leistungsfähigkeit zu leiden. Bisher hat sich noch keine Therapie zur Prävention dieser Komplikationen etabliert. Das Ziel unserer Studie war es, WBV als eine mögliche Trainingsmethode zu prüfen und den Einfluss auf die Fitness, Alltagsaktivität und Lebensqualität von Patienten mit monoklonaler Gammopathie zu untersuchen. Hierfür haben 15 Probanden mit MGUS/SMM ein Trainingsprogramm über 3 bzw. 6 Monate mit zwei Trainingseinheiten pro Woche für jeweils 30 Minuten absolviert. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand verschiedener Funktionstests sowie der Erhebung von Körpermaßen betrachtet. Die Alltagsaktivität wurde mittels Fitnesstrackern untersucht. Anhand von 3 verschiedenen Fragebögen wurde zudem der Einfluss auf die Lebensqualität der Probanden durch das Training ermittelt. Zusammenfassend zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Fitness und Ausdauer der Probanden, die Alltagsaktivität und die Lebensqualität wurden nicht durch das Vibrationstraining beeinflusst.

4.2 Evaluation der Methodik

Unser Patientenkollektiv stellte eine repräsentative Stichprobe von Patienten dar, die an MGUS und Smouldering Myelom leiden. Das primäre Ziel dieser Studie war es die Effektivität und Durchführbarkeit des Vibrationstrainings in Form einer Pilotstudie zu untersuchen. Die Studie wurde mit Probanden im prämaligen Stadium durchgeführt, die sich in sogenannter „watch and wait“-Therapie befinden ohne akuten Interventionsbedarf. Eine Verfälschung unserer Ergebnisse durch andere Therapieverfahren kann somit ausgeschlossen werden.

Der Altersdurchschnitt von 62 Jahren unseres Patientenkollektivs entsprach dem typischen Manifestationsalter der MGUS/des SMM. In Deutschland sind Männer insgesamt häufiger betroffen als Frauen [3], in unserer Patientengruppe lag der Anteil an Frauen mit 60% etwas höher. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Frauen insgesamt häufiger an Bewegungsstudien teilnehmen. In unserem Rekrutierungsprozess haben wir Patienten aus der hämatologischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Würzburg, die die Einschlusskriterien erfüllt haben, telefonisch kontaktiert und unsere Studie vorgestellt. Der am häufigsten genannte Grund für eine Nichtteilnahme war der hohe

zeitliche Aufwand. Da das Uniklinikum Würzburg als Zentrum für das Multiple Myelom ein großes Einzugsgebiet hat, ist der Anfahrtsweg für die Patienten häufig sehr weit. Für zukünftige Studien würde sich dementsprechend ein multizentrischer Ansatz anbieten.

WBV war die Trainingsmethode unserer Wahl, da es 1) ein sicheres Training ohne hohe Verletzungsgefahr ist [94, 119], 2) keine hohe sportliche Fähigkeit voraussetzt und 3) ein effizientes Muskeltraining ist [94]. In mehreren Studien konnte bereits ein anaboler Effekt auf das muskuloskeletale System durch Whole Body Vibration Training nachgewiesen werden [83, 84, 94, 120]. Auch die Sicherheit und Durchführbarkeit von WBV bei älteren Patienten, konnte von Bautmans et al. dargestellt werden [93]. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in unserer Studie wider. Eine Probandin verließ die Studie bereits vor Beginn des Trainingsprogramms, da sie sich eine Knieverletzung zuzog. Abgesehen davon, kam es zu keinen Verletzungen während des Trainingsprogramms. Alle Teilnehmer konnten das Programm vollständig bis zum Abschluss der 3 bzw. 6 Monate absolvieren.

Für unsere Studie haben wir uns für die Verwendung von Galileo-Vibrationsplatten von Novotec Medical GmbH entschieden. Der Vorteil dieses Modells im Vergleich zu anderen Vibrationsplatten, ist die seitenalternierende Bewegung der Platte im Gegensatz zur häufig verwendeten vertikalen oder horizontalen Bewegungsrichtung. Dies bedeutet weniger Belastung für die Gelenke, insbesondere der Wirbelsäule, da die Kraftausübung der des physiologischen Gangs ähnelt [121]. Unser Trainingsprogramm beruht auf den Empfehlungen des Herstellers Novotec Medical GmbH und wurde nach Erkenntnissen von einer vorherigen Studie modifiziert [94]. Das Training erwies sich auch in unserer Studie als sicher. Die Patienten wurden anhand von Einstufungstests einer Schwierigkeitsstufe zugeteilt. Die Trainingsintensität wurde im Verlauf des Programms individuell je nach Leistungsniveau gesteigert. Retrospektiv wäre bei einem Teil der Probanden eine noch intensivere Steigerung möglich gewesen.

Die von uns verwendeten Funktionstests (SPPB, CRT, TUG, 6mwt) werden in der Sport- und Altersmedizin zur Stuserhebung und Verlaufskontrolle der Fitness und Belastbarkeit sowie des Sturzrisikos und der Gesamtmortalität, verwendet [111, 122-124]. Giannitsi et al. verwendeten den 6MWT als Parameter zur Überprüfung der funktionellen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz und beschrieben den Test als aussagekräftig [125]. Anhand der Handkraftmessung und des TUG konnten

Chua et al. 2020 die Mortalität von älteren Patienten abschätzen [111]. Die von uns verwendeten Funktionstests gaben hauptsächlich die Kraftentwicklung der unteren Extremität wieder, welche bei unserem Trainingsprogramm vorrangig beansprucht wurde. Durch die Handkraftmessung konnte auch ein Einblick in die Beeinflussung der Muskelkraft der oberen Extremität gewonnen werden. Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die direkte lokale Stimulation, sondern auch ein systemischer Effekt, wie z.B. die Ausschüttung von Wachstumshormonen den Muskelaufbau gefördert haben [126].

Die Fitnesstracker wurden von den Patienten für 7 Tage mindestens 23 h am Tag getragen und lieferten somit einen Einblick in die Alltagsaktivität der Patienten während des Trainingsprogramms. Da die Aktivität stark von Einflüssen wie der Temperatur, den Arbeitsbedingungen oder der emotionalen Verfassung abhängig ist, ist die Veränderung der Aktivität durch das Training selbst nur bedingt zu messen. Da die Schrittzahl, der durchschnittliche Energieumsatz und die Intensität der Belastung jedoch im Verlauf der Studie nicht angestiegen sind, ist davon auszugehen, dass das Training keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Aktivität im Alltag mit sich brachte. Eine Verzerrung der Ergebnisse der Funktionstests durch eine enorme Steigerung der Aktivität außerhalb des Trainings konnte folglich ausgeschlossen werden.

Zur Evaluation der Lebensqualität wurden drei verschiedene Fragebögen verwendet. Der Short Form 36 (SF-36) Fragebogen wurde bereits 1998 von Bullinger & Kirchberger erfasst und gilt als Standardverfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [115]. Der Lower Extremity Functional Scale (LEFS) Fragebogen wird vor allem in der Physiotherapie verwendet, um die Aktivitätseinschränkungen der unteren Extremität im Alltag zu evaluieren [117]. Der Nottingham Health Profile (NHP) Fragebogen dient der Beurteilung der subjektiven Gesundheit der Patienten [118]. Retrospektiv waren die Fragebögen für unser Patientenkollektiv nicht optimal gewählt. Da die MGUS/das SMM in diesem Stadium selten klinische Auswirkungen hat, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten meist nicht eingeschränkt. Bereits vor Beginn der Intervention ließ sich eine sehr hohe Lebensqualität bei unseren Probanden objektivieren, sodass diesbezüglich keine Steigerung der erreichbaren Punktzahl in unseren Fragebögen durch das Vibrationstraining erzielt werden konnte. Alle Teilnehmer berichteten im Verlauf des Trainings jedoch von einer subjektiven Verbesserung der individuellen Leistungsfähigkeit und Motivation.

4.3 Evaluation der Ergebnisse

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass Whole Body Vibration ein effektives und sicheres Training zum Muskelaufbau bei Patienten mit Monoklonaler Gammopathie darstellt.

Die Muskelkraft und die allgemeine Fitness haben sich durch die Intervention signifikant verbessert. Eine Steigerung der Alltagsaktivität und der Lebensqualität konnte nicht objektiviert werden. Im Nachfolgenden werden die primären Endpunkte genauer beleuchtet.

4.3.1 Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit

In den von uns verwendeten Funktionstests zeigte sich eine Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit nach 3 bzw. 6 Monaten WBV Training.

Der 6MWT findet bereits seit 1986 Anwendung in der Sportmedizin, um die Kraftausdauer zu beurteilen [107]. Mit diesem Test betrachteten wir die zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten und zogen Rückschlüsse auf die Muskelkraft und Kraftausdauer. In der ersten Hälfte des Trainings wurde eine signifikante Verbesserung bei allen 15 Probanden von durchschnittlich 555 auf 582 Meter verzeichnet. Auch in der zweiten Hälfte wurden sowohl bei der Gruppe, die das Training nach 3 Monaten beendete als auch in der Gruppe, die das Training fortsetzte, ein weiterer Anstieg ersichtlich. Bei der genaueren Analyse zeigte sich jedoch zu allen drei Messzeitpunkten ein besseres Ergebnis bei den Probanden, die insgesamt 6 Monate trainierten. Dies unterstützt die These, dass diese Probanden eine höhere intrinsische Motivation für das Training und die Funktionstests aufbrachten. Die Gehstrecke bei der Gruppe, die insgesamt 6 Monate am Vibrationstraining teilnahm, lag zum Messzeitpunkt nach 6 Monaten bei durchschnittlich 661,5 Metern. Bei der Gruppe, die nur 3 Monate trainierten, lag sie bei 590 Metern, also um 10,8% niedriger.

Der Chair Rise Test ist ein effektiver, kostengünstiger und schnell durchführbarer Test zur Bestimmung der Muskelkraft in der unteren Extremität. Für das 5-malige schnellstmögliche Aufstehen und Hinsetzen aus einem Stuhl werden vor allem die Oberschenkel- und Hüftmuskulatur in Anspruch genommen. Diese Muskelpartie wird vor allem durch die statischen und dynamischen Kniebeugen während des Vibrationstrainings stark gefördert. Die benötigte Zeit zur Durchführung des CRT

verringerte sich innerhalb der ersten 3 Monate der Intervention von 8,7 ($\pm 2,3$) auf den 6,8 ($\pm 1,9$) Sekunden ($p=0,006$). In den darauffolgenden 3 Monaten war bei den weiter trainierenden Probanden eine weitere Verringerung von 6,8 ($\pm 1,9$) auf 6,6 ($\pm 2,5$) Sekunden ersichtlich. Daraus ließ sich schließen, dass die maximale Geschwindigkeit, mit der der CRT durchgeführt werden kann, bereits annähernd nach 3 Monaten erreicht wurde. Der CRT ist nicht nur von der Muskelkraft, sondern auch von der Reaktionsfähigkeit des Probanden und des Untersuchers selbst abhängig, sodass es durch Letzteres zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Insgesamt sind die hier erzielten Ergebnisse jedoch mit in der Literatur beschriebenen Werten vergleichbar und als aussagekräftig zu werten [127].

Der TUG Test stellt ebenfalls eine simple Messmethode zur Erfassung der Muskelkraft der unteren Extremität dar. Im Verlauf des Vibrationstrainings verzeichneten wir eine Verringerung der benötigten Zeit. Bereits nach 3 Monaten zeigte sich eine Reduktion der benötigten Zeit von 7,1 auf 5,8 Sekunden (=18,3%). In der letzten Messung nach Beendigung des 6-monatigen Trainingsprogramm war im Vergleich zum Vorbefund nur eine geringfügige Verbesserung des Ergebnisses auf durchschnittlich 5,7 Sekunden zu sehen. Wie auch beim CRT ist das Potential zur Steigerung der Geschwindigkeit bei der Durchführung des TUG begrenzt. Auch diese Messmethode ist von der Reaktionsfähigkeit des Probanden und des Untersuchers abhängig. Dennoch bleibt die Verbesserung im TUG und die damit verbundene Erhöhung der Muskelkraft in der beanspruchten Körperregion deutlich.

Anhand des 4-Meter-Gehtests betrachteten wir die benötigte Gehzeit und damit verbundene durchschnittliche Gehgeschwindigkeit. Hier war in der ersten Hälfte des Trainingsprogramms eine deutliche Erhöhung der Geschwindigkeit ersichtlich, in der zweiten Hälfte konnte keine signifikante Steigerung erzielt werden. Bei diesem Test wurden die Probanden gebeten, die Gehstrecke von 4 Metern in Alltagsgeschwindigkeit zurückzulegen. Dies ist schwer zu objektivieren und führt somit zu einer hohen Fehleranfälligkeit.

Mit der Handkraftmessung mittels des Dynamometers wurde ein Einblick in die Entwicklung der Muskelkraft in der oberen Extremität gewonnen. Hierbei zeigte sich in den ersten drei Monaten eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Zunahme der Muskelkraft. Erst bei Betrachtung der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert

hat, zeigte sich im Vergleich zwischen Beginn und nach Beendigung des Programms eine eindeutige Steigerung der Handkraft. Die obere Extremität wird durch das Vibrationstraining weniger beansprucht als die untere Extremität und der Rumpf. Bei dem von uns verwendeten Modell der Galileo-Vibrationsplatte befand sich ein angebrachter Halteständer, an dem sich die Patienten zur Stabilisierung festhalten konnten. Dies könnte die erhöhte Kraftentwicklung bei der Greiffunktion positiv beeinflusst haben.

Bei der Short Physical Performance Battery untersuchten wir anhand des Chair Rise Tests, des 4-Meter-Gehtests und des Balance-Tests die funktionelle Leistungsfähigkeit unserer Probanden. Bereits vor Beginn des Vibrationstrainings erreichten fast alle Patienten die maximale Punktzahl, sodass keine Steigerung im Verlaufe des Trainingsprogramm möglich war. Die Short Physical Performance Battery zeigte in vorherigen Studien eine hohe Reliabilität und Validität [128] und erwies sich als hilfreicher prognostischer Faktor für den Funktionserhalt der unteren Extremität, vor allem bei älteren Patienten [129, 130]. Unser Patientenkollektiv wies demnach ein sehr hohes Fitnesslevel auf und zeigte kein erhöhtes Risiko für einen Funktionsverlust der unteren Extremität.

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Hier wird der Anteil an Körperfett und Magermasse (Lean Body Mass, LBM), also Muskel, Knochen und Körperwasser bestimmt. Die von uns vorrangig betrachtete Variable stellte der Skeletal-Muscle-Index dar. Hier zeigten sich im Interventionszeitraum fallende Tendenzen. Dies würde eine Verringerung des Anteils der skelettalen Muskelmasse am Gesamtkörpergewicht bedeuten und steht somit im Widerspruch zu den Ergebnissen der Funktionstests. Diese zeigten eine eindeutige Kraftzunahme, vor allem in der unteren Extremität, sodass im Verlauf von einer Hypertrophie der Muskulatur auszugehen ist. Die Ergebnisse der BIA sind somit am ehesten im Rahmen der Messungengenauigkeit zu werten.

Zusammenfassend konnte in allen Funktionstests eine signifikante Steigerung der Muskelkraft nachgewiesen werden. Somit ist das Vibrationstraining als effektives Muskelkrafttraining zu betrachten. Die Ergebnisse unsere Studie stimmen somit mit der Literatur überein. Das Vibrationstraining hat sich bereits in vielen Bereichen der Sport- und Altersmedizin etabliert [70, 93]. Bei Patienten mit Krebserkrankungen wurde Whole

Body Vibration zur Linderung Tumor-assoziiertes Fatigue und Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien erfolgreich eingesetzt [99, 104]. Pahl et al. führten 2020 eine Studie mit Patienten durch, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Hierbei konnte die Muskelkraft, die Lebensqualität und das Niveau der Fatigue erhalten werden [99]. Saquetto et al. zeigten in einem systematischen Review, dass Whole Body Vibration die Knochendichte und die Muskelkraft bei Kindern und Jugendlichen mit Trisomie 21 erhöht [83]. Bogaerts et al. investigierten in einer randomisierten kontrollierten Studie den Effekt von WBV auf die Muskelkraft. Hierfür führten Männer ab einem Alter von 60 Jahren für ein Jahr ein WBV Training bzw. ein konventionelles Krafttraining durch. Die Muskelkraft der Teilnehmer wurde in den beiden Trainingsgruppen sowie einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass das Vibrationstraining gleiche Erfolge wie das Krafttraining erzielen konnte [131]. In unserer Studie haben wir aufgrund der geringen Fallzahl auf eine Kontrollgruppe verzichtet. Als Vergleichswert wurden die Ausgangswerte der Probanden herangezogen. Hierbei war eine signifikante Zunahme der Muskelkraft über den Betrachtungszeitraum zu verzeichnen.

4.3.2 Einfluss auf die Lebensqualität

Zur Evaluation der Lebensqualität erhielten unsere Probanden vor Beginn der Intervention, nach 3 und nach 6 Monaten jeweils drei verschiedene Fragebögen. Der SF-36 Fragebogen befasste sich unter anderem mit der körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit, der Rollenfunktion, der Vitalität und der allgemeinen Wahrnehmung der eigenen Gesundheit [132, 133]. In einigen Bereichen, wie der Vitalität und der sozialen Funktionsfähigkeit, konnten steigende Tendenzen der erreichten Punktzahl verzeichnet werden, ohne dass sich diese in der statistischen Analyse signifikant darstellten. Der Nottingham Health Profile Fragebogen wurde Ende der 70er Jahre entwickelt und dient seither zur Patientenselbstbeurteilung des Gesundheitszustandes [118]. Hier wird vor allem die Schmerzempfindung, das subjektive Energielevel, die Beweglichkeit und der emotionale Zustand beurteilt [134]. In keiner dieser Kategorien zeigten sich signifikante Veränderungen. Dies ist vor allem darauf zurück zu führen, dass der NHP vor allem für Patienten mit mittel- bis schwergradiger Beeinträchtigung erstellt wurde. Der Lower Extremity Functional Score (LEFS) ist ein Instrument zur Beurteilung der Funktionalität der unteren Extremität bei Alltagsaktivitäten, der in bisherigen Studien

eine hohe Validität und Reliabilität aufwies [117]. Auch hier blieben die von unseren Probanden erzielten Ergebnisse zu allen drei Messzeitpunkten annähernd gleich ($p=0,922$).

Die Auswahl der Fragebögen erwies sich retrospektiv nicht als optimal für unser Patientenkollektiv, da bereits vor Beginn der Intervention keine Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlag und hohe Punktzahlen erreicht wurden. Subjektiv berichteten alle Probanden von einer Zunahme der individuellen Leistungsfähigkeit, der intrinsischen Motivation und des Wohlbefindens. Auch individuelle Beschwerden, wie beispielsweise Fußschmerzen aufgrund eines Fersenspornes oder schnelle Erschöpfung beim Treppensteigen, zeigten sich im Laufe des Vibrationstrainings rückläufig.

Eine Alternative zu den von uns verwendeten Fragebögen stellt der WHOQOL-BREF Fragebogen der WHO dar. Dieser Fragebogen findet breite Anwendung im medizinischen und psychologischen Bereich und wurde von Lin et al. als international anwendbar und gut vergleichbar beschrieben [135]. Es handelt sich um eine Kurzversion des von der WHO 1998 veröffentlichten Fragebogen zur Erfassung des globalen Gesundheitszustandes von Patienten anhand von 4 Domänen (psychische Gesundheit, physische Gesundheit, soziale Beziehungen und Umwelt). Carvalho-Lima et al. verwendeten den WHOQOL-BREF Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit metabolischem Syndrom unter Whole Body Vibration Training und konnten somit die Verbesserung der Lebensqualität anhand der unterschiedlichen Domänen differenzieren [136]. Abbasi-Ghahramanloo et al. verglichen 2020 im Rahmen einer Studie den von uns verwendeten SF-36 mit dem WHOQOL-BREF Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [137]. Beide Fragebögen wurden als verlässliche Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität gewertet, wobei der WHOQOL-BREF als für das betrachtete Patientenkollektiv passender beschrieben wurde [137].

Um die Lebensqualität im Hinblick auf die Besonderheiten unseres Patientenkollektiv zu erfassen, könnten für nachfolgende Studien eigene Fragebögen erstellt werden. So könnte besser auf individuelle Einschränkungen und Trainingserfolge eingegangen werden. Auch eine retrospektive Befragung der Patienten ggf. auch im Rahmen eines

Follow-ups zur Einschätzung des nachhaltigen Einflusses des Vibrationstrainings auf ihre persönliche Lebensqualität wäre denkbar.

4.3.3 Einfluss auf die Alltagsaktivität

Die Alltagsaktivität untersuchten wir anhand von Fitnessstrackern. Diese wurden von den Patienten für jeweils eine Woche vor Beginn des Trainingsprogramms, nach 3 und nach 6 Monaten in Form eines Armbandes um den Oberarm getragen. Die Tracker erfassten die Anzahl der Schritte, die Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität, die Liegedauer, die Schlafzeit, den gesamten und den aktiven Energieumsatz pro Tag und das durchschnittliche metabolische Äquivalent. Durch die erhobenen Parameter konnten Rückschlüsse auf den Einfluss des Vibrationstrainings auf die Alltagsaktivität gezogen werden. Im Verlauf der Messzeitpunkte war durchschnittlich eine Verringerung der oben genannten Parameter, sodass eine Erhöhung der Alltagsaktivität durch das Vibrationstraining nicht nachgewiesen werden konnte. Beispielsweise zeigte sich eine Abnahme des gesamten und aktiven Energieumsatz von 11.073 Joules im täglichen Mittel auf 9.833 Joules ($p=0,003$). Auch die Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität hat zu allen drei Messzeitpunkten verringert. Das metabolische Äquivalent beschreibt den Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute und dient zum Vergleich der Intensität verschiedener körperlicher Aktivitäten [138]. Bei unseren Probanden wurde das tägliche Mittel des metabolischen Äquivalents bestimmt, wodurch die Intensitäten der einzelnen Aktivitäten schwer zu beurteilen sind. Insgesamt zeigte sich eine Abnahme des durchschnittlichen metabolischen Äquivalents über die drei Messzeitpunkte (MET V1= 1,5 mlO₂/kgKG/min, MET V2 = 1,4 mlO₂/kgKG/min, MET V3 = 1,3 mlO₂/kgKG/min; $p=0,004$). Bei 15 Probanden ist die Messungen der Alltagsaktivität über eine Woche sehr störanfällig, da sie von vielen externen Faktoren beeinflusst wird. Dies ist zum Beispiel an der durchschnittlichen Anzahl der Schritte pro Tag zu erkennen. Vor Beginn der Intervention lag diese bei 6662 Schritten pro Tag, nach 3 Monaten bei 5218 und nach 6 Monaten bei 6325. Daran lässt sich gut erkennen, wie hoch die Schwankungen der Alltagsaktivität pro Woche je nach Wetter, Lebenssituation, Motivation und Stimmung sind. Van Hoyer et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Messgenauigkeit bei Veränderungen der Umgebungstemperatur zunimmt [139]. Um die Alltagsaktivität nachhaltiger beurteilen zu können, müsste ein längerer Messzeitraum mit annähernd gleichen Bedingungen gewählt werden. Dies ist aufgrund der kleinen Kohorte und der Messungen zu verschiedenen Jahreszeiten schwer umzusetzen. Die erste Messung vor Beginn der Intervention fand im April/Mai statt, die Messung nach 6

Monaten im Oktober/November. Bei einer längeren Intervention von mindestens 12 Monaten, könnte der Einfluss durch die Klimabedingungen objektiviert werden. Eine weitere Möglichkeit wäre das kontinuierliche Tragen der Fitnesstracker über den gesamten Trainingszeitraum. Dies würde eine genauere Analyse des Einflusses auf die Alltagsaktivität ermöglichen.

4.4 Limitationen der Studie

Als Limitation unserer Studie ist die begrenzte Teilnehmerzahl zu nennen. Bei einer Prävalenz von ca. 3% bei über 50-jährigen handelt es sich bei der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz um ein seltenes Krankheitsbild handelt. Da die Probanden für unsere Studie zweimal wöchentlich anwesend sein mussten, ist der Radius unseres Einzugsgebietes gering. Bei 15 Probanden ist jedoch die Störanfälligkeit der Messungen durch externe Faktoren wie zum Beispiel bei der Betrachtung der Alltagsaktivität (siehe Punkt 4.3.3) sehr hoch. Die Adaptation des muskuloskeletalen Systems auf Wachstumsreize ist individuell unterschiedlich und bedarf somit der Objektivierung durch eine größere Fallzahl.

Als Nachteil unserer Studie ist zu nennen, dass die drei Messungen unter unterschiedlichen klimatischen Bedingungen stattgefunden haben. Durch die Temperaturschwankungen ist von einer Verzerrung der körperlichen Leistungsfähigkeit auszugehen. Der zweite Messzeitpunkt lag beispielsweise im Juli/August bei Außentemperaturen von bis zu 35 Grad. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird außerdem von externen Faktoren wie der Tageszeit oder internen Faktoren wie Schlafmangel, Motivation und Stimmung beeinflusst. Um verlässlichere Daten zu erheben, müssten die Bedingungen der Messungen angeglichen werden. Hierfür wäre ein Betrachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten erforderlich oder die Bereitstellung von Räumen mit gleichen klimatischen Bedingungen und Messungen zur gleichen Tageszeit. Dies war aus logistischen Gründen bei unserer Studie nicht möglich.

Ein weiterer Kritikpunkt an unserer Studie ist die fehlende Kontrollgruppe. Aufgrund der geringen Fallzahl, entschieden wir uns dagegen die Kohorte in eine Interventions- und Kontrollgruppe aufzuteilen. Stattdessen betrachteten wir die Werte vor Beginn der Intervention als Vergleichswerte. Dieses Vorgehen wurde vorab mit dem

stellvertretenden Leiter des Lehrstuhls für Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg Herrn Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich besprochen und als sinnvoll erachtet. Die Effizienz von Whole Body Vibration bezüglich der Muskelkrafteerhöhung im Vergleich zu anderen Trainingsmethoden wurde bereits in vorherigen Studien als gleichwertig betrachtet und muss somit nicht neu evaluiert werden [83, 84, 88]. Eine Vergleichsgruppe ohne Intervention oder beispielsweise mit Durchführung von Entspannungsübungen, könnte jedoch zum Ausschluss eines Placebo-Effekts durch die Studienteilnahme beitragen.

Eine weitere Einschränkung unseres Messverfahrens stellt die Datenerhebung durch zwei verschiedene Untersucher (Herr Dr. Bernhard Engelmann und Frau Johanna Strömsdörfer) dar. Dies könnte beispielsweise durch die unterschiedlich schnelle Reaktionsfähigkeit bei den Zeitmessungen der Funktionstests eine Rolle spielen. Zudem wird die körperliche Leistungsfähigkeit auch maßgeblich durch die Motivation der Patienten durch den Untersucher beeinflusst.

Mit 2 Trainingseinheiten je 30 Minuten pro Woche war die Stimulation für die Erhöhung der funktionellen Muskelkraft ausreichend. In der bioelektrischen Impedanzmessung konnte jedoch anhand des SMI keine Zunahme des Anteils der Muskelmasse am Gesamtkörpergewicht nachgewiesen werden. Um dies zu erreichen, könnte beispielsweise eine Erhöhung der Trainingsfrequenz oder eine Verlängerung der Gesamtdauer des Trainingsprogramms sinnvoll sein. Die Intensität der Trainingseinheiten wurde im Verlauf stetig an das Leistungsniveau der Probanden angepasst. Retrospektiv wären bei einigen Probanden jedoch noch anspruchsvollere Übungen möglich gewesen.

Bezüglich des Studienaufbaus ist zu kritisieren, dass nur 10 der 15 Patienten insgesamt 6 Monate Vibrationstraining durchführten. Dies erschwerte die statistische Auswertung, da die restlichen 5 Patienten von der Auswertung für die letzten 3 Monate ausgeschlossen werden mussten. Andererseits war es so möglich den Einfluss der zweiten Hälfte des Trainingsprogramms gesondert zu betrachten, indem die 10 weiter trainierenden Patienten mit den 5 verglichen wurden, die das Training nach 3 Monaten bereits beendeten. Der Friedman-Test, bei dem alle drei Zeitpunkte miteinander verglichen wurden, ist für die Gesamtpopulation somit allerdings nur als begrenzt aussagekräftig zu werten.

5 Zusammenfassung

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und das Smouldering Myelom sind Vorstufen des multiplen Myeloms. Meistens präsentiert sich die MGUS klinisch inapparent und wird häufig als Zufallbefund diagnostiziert. Die Studienlage zeigt jedoch, dass bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz ein erhöhtes Risiko besteht an einer Osteoporose, Knochenbrüchen oder einer Minderung der Leistungsfähigkeit zu leiden [5, 22]. Kommt es zu einer Progression der Erkrankung im Sinne eines manifesten multiplen Myeloms, stellen pathologische Frakturen sowie das Fatigue-Syndrom häufige Komplikationen dar [47]. Bisher haben sich noch keine Maßnahmen zur Prävention dieser Komplikationen etabliert.

Um das muskuloskelettale System zu stärken, müssen Wachstumsreize durch mechanische Stimulation gesetzt werden [73]. Dadurch kommt es zur Hypertrophie der Muskulatur und nachfolgend zum Aufbau der Knochensubstanz [75].

In den letzten Jahren hat sich Vibrationstraining sowohl im Amateur- und Leistungssport als auch in der Altersmedizin als sichere und effektive Trainingsmethode etabliert [93]. Es konnte ein anaboler Effekt des Trainings auf das muskuläre System sowie eine Steigerung der Ausdauer nachgewiesen werden [88, 140]. Die Datenlage bezüglich des Einflusses auf den Knochen zeigte sich bisher kontrovers und bedarf weiterer Investigation [141, 142]. Auch bei onkologischen Erkrankungen haben die körperliche Betätigung und die Bewegungstherapie in den letzten Jahren eine immer wichtigere Rolle im Genesungsprozess eingenommen [64, 65]. Das Vibrationstraining stellte sich in einigen Studien als effektive Trainingsmethode für Patienten mit Krebserkrankungen dar [99, 102]. Daten zum Effekt von WBV bei Patienten mit MGUS/SMM oder Multiplen Myelom waren vor Publikation unserer Studie nicht vorhanden (Stand 2020) [105].

Das Ziel unserer Studie war es, WBV als eine mögliche Trainingsmethode zu prüfen und den Einfluss auf das muskuloskelettale System, die Alltagsaktivität und die Lebensqualität von Patienten mit monoklonaler Gammopathie zu untersuchen. Hierfür haben 15 Probanden mit MGUS/SMM ein Trainingsprogramm über 3 bzw. 6 Monate mit zwei Trainingseinheiten pro Woche für jeweils 30 Minuten absolviert. Vor Beginn des Trainingsprogramms sowie nach 3 und nach 6 Monaten wurden unsere Parameter zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels, der Alltagsaktivität und der Lebensqualität erhoben. Diese

Dissertation beschäftigt sich vorrangig mit dem Effekt auf das muskuläre System, die Alltagsaktivität und die Lebensqualität. Die Ergebnisse bezüglich des skelettalen Systems, können in dem zur Studie veröffentlichten Paper sowie der Dissertationsschrift von Bernhard Engelmann eingesehen werden [105].

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand verschiedener Funktionstests untersucht. Hier zeigte sich eine deutliche Steigerung der Muskelkraft und Kraftausdauer durch das Trainingsprogramm. Die Alltagsaktivität wurde anhand von Fitnessstrackern untersucht. Anhand der von uns erhobenen Parameter konnte keine Steigerung der Alltagsaktivität im Verlauf des Trainingsprogramms beobachtet werden. Die Körperkomposition, die mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse bestimmt wurde, zeigte im untersuchten Zeitraum keine Veränderung. Anhand von 3 verschiedenen Fragebögen wurde zudem der Einfluss auf die Lebensqualität der Probanden durch das Training ermittelt. Eine Steigerung dieser Parameter konnte nicht nachgewiesen werden, möglicherweise da die Probanden bereits vor Beginn des Trainingsprogramms sehr hohe Scores erreicht

Zusammenfassend zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Fitness und Ausdauer der Probanden, die Alltagsaktivität und die Lebensqualität wurden nicht durch das Vibrationstraining beeinflusst. Das Training wurde von unseren Probanden mit hoher Motivation durchgeführt. Die Teilnehmer profitierten sowohl subjektiv als auch objektiv vom Vibrationstraining. Während des gesamten Studienverlaufs kam es zu keinen Verletzungen oder unerwünschten Nebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass WBV eine effektive und sichere Trainingsmethode ist, um die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit MGUS/SMM zu verbessern. Um den langfristigen Effekt auf das muskuloskelettale System und den weiteren Krankheitsverlauf beurteilen zu können, sind größer angelegte Studien mit höheren Fallzahlen und längerer Interventionsdauer erforderlich. Hierzu ist eine multizentrische Studie in Zusammenarbeit mit der Universität Köln in Planung. Weiterhin wird in nachfolgenden Studien der Einfluss von Vibrationstraining auf Patienten mit manifestem Multiplen Myelom eruiert werden.

6 Summary

Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering myeloma are precursors of multiple myeloma. In most cases, MGUS remains clinically inapparent and is often diagnosed as an incidental finding. However, studies show that patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance are at increased risk of osteoporosis, bone fractures, or decreased physical performance [5, 22]. If the disease progresses into a manifest multiple myeloma, pathologic fractures and fatigue syndrome are common complications [47]. So far, no measures have been established to prevent these complications.

To strengthen the musculoskeletal system, growth stimuli must be provided by mechanical stimulation [73]. This results in hypertrophy of the musculature and subsequently in the increase of bone mineral density [75].

Over the past years, vibration training has been established as a safe and effective training method in amateur and competitive sports as well as in geriatric medicine [93]. An anabolic effect of training on the muscular system as well as an increase in endurance has been demonstrated [88, 140]. The data regarding the influence on bone turnover has been controversial and requires further investigation [141, 142]. Over the past years physical activity and exercise therapy have also played an increasingly important role in the recovery of patients with oncological diseases [64, 65]. Vibration training was found to be an effective training method for patients with cancer in some studies [99, 102]. Data on the effect of WBV in patients with MGUS/SMM or multiple myeloma were not reported before the publication of our study (2020) [105].

The aim of our study was to evaluate WBV as a potential exercising method and to investigate its effects on the musculoskeletal system, daily activity, and quality of life in patients with monoclonal gammopathy. For this purpose, 15 subjects with MGUS/SMM completed an exercise program for 3 and 6 months involving two training sessions per week for 30 minutes each. Before the start of the training program as well as after 3 and 6 months, our parameters of physical performance, bone density, bone metabolism, daily activity and quality of life were collected.

This dissertation is primarily focused on the effect on the muscular system, daily activity and quality of life. The results regarding the skeletal system, can be seen in the paper

published for the study as well as the dissertation paper by Bernhard Engelmann [105, 106].

Physical performance was investigated using various functional tests. A significant increase in muscle strength and strength endurance was found as a result of the training program. Daily activity was examined by means of fitness trackers. Based on the parameters we collected, no increase in everyday activity was observed during the course of the training program. Body composition, measured by bioelectrical impedance analysis, showed no change during the analyzed period. We also assessed the influence of the training on the quality of life of the participants by means of 3 different questionnaires. No increase was detected in such parameters, possibly because the subjects had already reached high scores for the quality of life prior to the start of the intervention.

In summary, we found a significant improvement in the fitness and endurance of the participants, the daily activity and the quality of life were not influenced by the vibration training. The subjects were highly motivated to perform the training. They benefited from the vibration training both subjectively and objectively. No injuries or side effects occurred during the entire course of the study.

In conclusion, WBV is an effective and safe training method to improve the physical performance of patients with MGUS/SMM. In order to assess the long-term effect on the musculoskeletal system and the further course of the disease, larger-scale studies with higher case numbers and longer intervention duration are required. For this purpose, a multicenter study is being planned in cooperation with the University of Cologne. Furthermore, the influence of vibration training on patients with manifest multiple myeloma will be investigated in subsequent studies.

7 Literaturverzeichnis

1. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
2. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e538-48.
3. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2006. **354**(13): p. 1362-9.
4. Willrich, M.A.V., D.L. Murray, and R.A. Kyle, *Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. Clin Biochem, 2018. **51**: p. 38-47.
5. van de Donk, N.W., et al., *The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network*. Haematologica, 2014. **99**(6): p. 984-96.
6. Wennmann, M., et al., *Spatial Distribution of Focal Lesions in Whole-Body MRI and Influence of MRI Protocol on Staging in Patients with Smoldering Multiple Myeloma According to the New SLiM-CRAB-Criteria*. Cancers (Basel), 2020. **12**(9).
7. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. Curr Hematol Malig Rep, 2010. **5**(2): p. 62-9.
8. Kyle, R.A., et al., *Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Semin Oncol, 2003. **30**(2): p. 169-71.
9. Dispenzieri, A., et al., *Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study*. Lancet, 2010. **375**(9727): p. 1721-8.
10. Rajkumar, S.V., et al., *Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2005. **106**(3): p. 812-7.
11. Cesana, C., et al., *Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1625-34.
12. Perez-Persona, E., et al., *New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells*. Blood, 2007. **110**(7): p. 2586-92.
13. Rossi, F., et al., *Proposal and validation of prognostic scoring systems for IgG and IgA monoclonal gammopathies of undetermined significance*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(13): p. 4439-45.
14. Kyle, R.A., et al., *Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. N Engl J Med, 2018. **378**(3): p. 241-249.
15. Perez-Persona, E., et al., *Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells*. Br J Haematol, 2010. **148**(1): p. 110-4.
16. Kristinsson, S.Y., et al., *Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study*. Haematologica, 2009. **94**(12): p. 1714-20.

17. Gregersen, H., et al., *The risk of bacteremia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Eur J Haematol, 1998. **61**(2): p. 140-4.
18. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 564-9.
19. Schaar, C.G., et al., *Long-term follow-up of a population based cohort with monoclonal proteinaemia*. Br J Haematol, 2009. **144**(2): p. 176-84.
20. Gregersen, H., et al., *Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol, 2001. **112**(2): p. 353-7.
21. Bida, J.P., et al., *Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(8): p. 685-93.
22. Melton, L.J., 3rd, et al., *Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(1): p. 25-30.
23. Ng, A.C., et al., *Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1alpha levels in patients with MGUS*. Blood, 2011. **118**(25): p. 6529-34.
24. Pepe, J., et al., *Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol, 2006. **134**(5): p. 485-90.
25. Golombick, T. and T. Diamond, *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance/myeloma in patients with acute osteoporotic vertebral fractures*. Acta Haematol, 2008. **120**(2): p. 87-90.
26. Kristinsson, S.Y., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study*. Blood, 2010. **116**(15): p. 2651-5.
27. Politou, M., et al., *Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)*. Br J Haematol, 2004. **126**(5): p. 686-9.
28. Thorsteinsdottir, S., et al., *Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study*. Blood Adv, 2017. **1**(27): p. 2790-2798.
29. Farr, J.N., et al., *Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2014. **123**(5): p. 647-9.
30. Mailankody, S., et al., *Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS)*. Blood, 2011. **118**(15): p. 4086-92.
31. Roeker, L.E., et al., *Risk of acute leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): a population-based study of 17 315 patients*. Leukemia, 2013. **27**(6): p. 1391-3.
32. Gregersen, H., et al., *Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Am J Hematol, 2000. **63**(1): p. 1-6.
33. Kristinsson, S.Y., et al., *Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma*. Blood, 2008. **112**(9): p. 3582-6.
34. Srkalovic, G., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease*. Cancer, 2004. **101**(3): p. 558-66.
35. Gregersen, H., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism*. Eur J Haematol, 2011. **86**(2): p. 129-34.

36. Kristinsson, S.Y., et al., *Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study*. Blood, 2010. **115**(24): p. 4991-8.
37. Auwerda, J.J., et al., *Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders*. Clin Lymphoma Myeloma, 2007. **7**(7): p. 462-6.
38. Sallah, S., et al., *The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1490-4.
39. Merlini, G. and M.J. Stone, *Dangerous small B-cell clones*. Blood, 2006. **108**(8): p. 2520-30.
40. Ramos-Casals, M., et al., *The cryoglobulinaemias*. Lancet, 2012. **379**(9813): p. 348-60.
41. Ramchandren, S. and R.A. Lewis, *An update on monoclonal gammopathy and neuropathy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2012. **12**(1): p. 102-10.
42. Dalakas, M.C., et al., *Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy*. Ann Neurol, 2009. **65**(3): p. 286-93.
43. Jain, T., et al., *Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity*. Haematologica, 2013. **98**(10): p. 1581-5.
44. Leung, N., et al., *Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant*. Blood, 2012. **120**(22): p. 4292-5.
45. Ferman, J.P., et al., *How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)*. Blood, 2013. **122**(22): p. 3583-90.
46. Baldini, L., et al., *Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy*. Blood, 1996. **87**(3): p. 912-8.
47. Melton, L.J., 3rd, et al., *Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(3): p. 487-93.
48. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
49. Kyle, R.A., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management*. Leukemia, 2010. **24**(6): p. 1121-7.
50. Ryan, P., I. Saleh, and L.F. Stassen, *Osteonecrosis of the jaw: a rare and devastating side effect of bisphosphonates*. Postgrad Med J, 2009. **85**(1010): p. 674-7.
51. Mhaskar, R., et al., *Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **12**: p. CD003188.
52. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1125-32.
53. Morgan, N., et al., *The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e100903.
54. Lin, X., et al., *Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(7).
55. Amundsen, B.H., et al., *High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease*. Scand Cardiovasc J, 2008. **42**(2): p. 110-7.
56. Glaser, R. and J.K. Kiecolt-Glaser, *Stress-induced immune dysfunction: implications for health*. Nat Rev Immunol, 2005. **5**(3): p. 243-51.

57. Herbert, T.B. and S. Cohen, *Stress and immunity in humans: a meta-analytic review*. Psychosom Med, 1993. **55**(4): p. 364-79.
58. Kvam, S., et al., *Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis*. J Affect Disord, 2016. **202**: p. 67-86.
59. Carek, P.J., S.E. Laibstain, and S.M. Carek, *Exercise for the treatment of depression and anxiety*. Int J Psychiatry Med, 2011. **41**(1): p. 15-28.
60. Saxton, J.M., et al., *Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial*. Breast Cancer Res, 2014. **16**(2): p. R39.
61. Blanchard, C.M., et al., *A comparison of physical activity of posttreatment breast cancer survivors and noncancer controls*. Behav Med, 2003. **28**(4): p. 140-9.
62. Shah, C. and F.A. Vicini, *Breast cancer-related arm lymphedema: incidence rates, diagnostic techniques, optimal management and risk reduction strategies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. 907-14.
63. Stout, N.L., et al., *A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017)*. PM R, 2017. **9**(9S2): p. S347-S384.
64. Steindorf, K., et al., *Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life*. Ann Oncol, 2014. **25**(11): p. 2237-43.
65. Saarto, T., et al., *Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial*. Osteoporos Int, 2012. **23**(5): p. 1601-12.
66. Kozlow, W. and T.A. Guise, *Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005. **10**(2): p. 169-80.
67. Guise, T.A., et al., *Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6213s-6216s.
68. Helmlinger, G., et al., *Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids*. Nat Biotechnol, 1997. **15**(8): p. 778-83.
69. Lynch, M.E. and C. Fischbach, *Biomechanical forces in the skeleton and their relevance to bone metastasis: biology and engineering considerations*. Adv Drug Deliv Rev, 2014. **79-80**: p. 119-34.
70. Lai, C.C., et al., *Effects of resistance training, endurance training and whole-body vibration on lean body mass, muscle strength and physical performance in older people: a systematic review and network meta-analysis*. Age Ageing, 2018. **47**(3): p. 367-373.
71. Mornet, D., et al., *Structure of the actin-myosin interface*. Nature, 1981. **292**(5821): p. 301-6.
72. Damas, F., et al., *A review of resistance training-induced changes in skeletal muscle protein synthesis and their contribution to hypertrophy*. Sports Med, 2015. **45**(6): p. 801-7.
73. Frost, H.M., *The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs*. J Bone Miner Metab, 2000. **18**(6): p. 305-16.
74. Razi, H., et al., *Skeletal maturity leads to a reduction in the strain magnitudes induced within the bone: a murine tibia study*. Acta Biomater, 2015. **13**: p. 301-10.
75. Jones, H.H., et al., *Humeral hypertrophy in response to exercise*. J Bone Joint Surg Am, 1977. **59**(2): p. 204-8.

76. Dufour, C., X. Holy, and P.J. Marie, *Skeletal unloading induces osteoblast apoptosis and targets alpha5beta1-PI3K-Bcl-2 signaling in rat bone*. Exp Cell Res, 2007. **313**(2): p. 394-403.
77. Lang, T., et al., *Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(6): p. 1006-12.
78. Braith, R.W., et al., *Comparison of alendronate vs alendronate plus mechanical loading as prophylaxis for osteoporosis in lung transplant recipients: a pilot study*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(2): p. 132-7.
79. Cummings, S.R., et al., *Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs*. Am J Med, 2002. **112**(4): p. 281-9.
80. Ribom, E., et al., *Muscle strength correlates with total body bone mineral density in young women but not in men*. Scand J Med Sci Sports, 2004. **14**(1): p. 24-9.
81. Pasco, J.A., et al., *Muscle strength and areal bone mineral density at the hip in women: a cross-sectional study*. BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 124.
82. Chen, F., et al., *Maximal muscle strength and body composition are associated with bone mineral density in chinese adult males*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(6): p. e19050.
83. Saquetto, M.B., et al., *Effects of whole-body vibration on muscle strength, bone mineral content and density, and balance and body composition of children and adolescents with Down syndrome: a systematic review*. Osteoporos Int, 2018. **29**(3): p. 527-533.
84. Verschueren, S.M., et al., *Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(3): p. 352-9.
85. Rittweger, J., *Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be*. Eur J Appl Physiol, 2010. **108**(5): p. 877-904.
86. Cochrane, D.J., et al., *Changes in joint angle, muscle-tendon complex length, muscle contractile tissue displacement, and modulation of EMG activity during acute whole-body vibration*. Muscle Nerve, 2009. **40**(3): p. 420-9.
87. Kemmler, W. and S. von Stengel, *Alternative Exercise Technologies to Fight against Sarcopenia at Old Age: A Series of Studies and Review*. J Aging Res, 2012. **2012**: p. 109013.
88. Osawa, Y., Y. Oguma, and N. Ishii, *The effects of whole-body vibration on muscle strength and power: a meta-analysis*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2013. **13**(3): p. 380-90.
89. Bosco, C., et al., *Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure*. Clin Physiol, 1999. **19**(2): p. 183-7.
90. Fowler, B.D., et al., *Effects of Whole-Body Vibration on Flexibility and Stiffness: A Literature Review*. Int J Exerc Sci, 2019. **12**(3): p. 735-747.
91. Otsuki, T., et al., *Arterial stiffness acutely decreases after whole-body vibration in humans*. Acta Physiol (Oxf), 2008. **194**(3): p. 189-94.
92. Aboutorabi, A., et al., *Effect of vibration on postural control and gait of elderly subjects: a systematic review*. Aging Clin Exp Res, 2018. **30**(7): p. 713-726.
93. Bautmans, I., et al., *The feasibility of Whole Body Vibration in institutionalised elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: a randomised controlled trial [ISRCTN62535013]*. BMC Geriatr, 2005. **5**: p. 17.

94. Seefried, L., et al., *Efficacy and safety of whole body vibration in maintenance hemodialysis patients - A pilot study*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2017. **17**(4): p. 268-274.
95. Bosco, C., M. Cardinale, and O. Tsarpela, *Influence of vibration on mechanical power and electromyogram activity in human arm flexor muscles*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1999. **79**(4): p. 306-11.
96. Sen, E.I., S. Esmailzadeh, and N. Eskiuyurt, *Effects of whole-body vibration and high impact exercises on the bone metabolism and functional mobility in postmenopausal women*. J Bone Miner Metab, 2020. **38**(3): p. 392-404.
97. Belavy, D.L., et al., *Evidence for an additional effect of whole-body vibration above resistive exercise alone in preventing bone loss during prolonged bed rest*. Osteoporos Int, 2011. **22**(5): p. 1581-91.
98. Marin-Puyalto, J., et al., *Is Vibration Training Good for Your Bones? An Overview of Systematic Reviews*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 5178284.
99. Pahl, A., et al., *Whole body vibration training during allogeneic hematopoietic cell transplantation-the effects on patients' physical capacity*. Ann Hematol, 2020. **99**(3): p. 635-648.
100. Sitja-Rabert, M., et al., *Effects of a whole body vibration (WBV) exercise intervention for institutionalized older people: a randomized, multicentre, parallel, clinical trial*. J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(2): p. 125-31.
101. Perez-Gomez, J., et al., *Twelve Weeks of Whole Body Vibration Training Improve Regucalcin, Body Composition and Physical Fitness in Postmenopausal Women: A Pilot Study*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(11).
102. Rustler, V., et al., *Whole-body vibration in children with disabilities demonstrates therapeutic potentials for pediatric cancer populations: a systematic review*. Support Care Cancer, 2019. **27**(2): p. 395-406.
103. Pahl, A., et al., *Whole body vibration training during allogeneic hematopoietic cell transplantation-the effects on patients' physical capacity*. Ann Hematol, 2020.
104. Schonsteiner, S.S., et al., *A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises*. Exp Hematol Oncol, 2017. **6**: p. 5.
105. Seefried, L., et al., *Impact of whole-body vibration exercise on physical performance and bone turnover in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. J Bone Oncol, 2020. **25**: p. 100323.
106. Engelmann, B., *Einfluss von Ganzkörpervibrationstraining auf die Knochenstruktur und den Knochenstoffwechsel bei Personen mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz*. 2022, Universität Würzburg, medizinische Fakultät: Würzburg.
107. Bautmans, I., M. Lambert, and T. Mets, *The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status*. BMC Geriatr, 2004. **4**: p. 6.
108. Mancuso, C.A., et al., *Measuring physical activity in asthma patients: two-minute walk test, repeated chair rise test, and self-reported energy expenditure*. J Asthma, 2007. **44**(4): p. 333-40.
109. Aguilaniu, B., et al., *A simple semipaced 3-minute chair rise test for routine exercise tolerance testing in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014. **9**: p. 1009-19.
110. Azzi, M., et al., *Evaluation of the 3-minute chair rise test as part of preoperative evaluation for patients with non-small cell lung cancer*. Thorac Cancer, 2020.

111. Chua, K.Y., et al., *Handgrip Strength and Timed Up-and-Go (TUG) Test are Predictors of Short-Term Mortality among Elderly in a Population-Based Cohort in Singapore*. J Nutr Health Aging, 2020. **24**(4): p. 371-378.
112. Van Patten, R., et al., *The Utility of the Timed Up-and-Go Test in Predicting Cognitive Performance: A Cross-Sectional Study of Independent Living Adults in a Retirement Community*. J Appl Gerontol, 2020. **39**(10): p. 1163-1168.
113. Guralnik, J.M., et al., *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission*. J Gerontol, 1994. **49**(2): p. M85-94.
114. Kushner, R.F., *Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications*. J Am Coll Nutr, 1992. **11**(2): p. 199-209.
115. Bullinger, M., et al., *[SF-36 Health Survey in Rehabilitation Research. Findings from the North German Network for Rehabilitation Research, NVRF, within the rehabilitation research funding program]*. Rehabilitation (Stuttg), 2003. **42**(4): p. 218-25.
116. Gandek, B., et al., *Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 1149-58.
117. Binkley, J.M., et al., *The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network*. Phys Ther, 1999. **79**(4): p. 371-83.
118. Kohlmann, T., M. Bullinger, and I. Kirchberger-Blumstein, *[German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation]*. Soz Präventivmed, 1997. **42**(3): p. 175-85.
119. Li, G., et al., *The effect of whole body vibration on health-related quality of life in patients with chronic conditions: a systematic review*. Qual Life Res, 2019. **28**(11): p. 2859-2870.
120. Anwer, S., et al., *Effect of whole body vibration training on quadriceps muscle strength in individuals with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. Physiotherapy, 2016. **102**(2): p. 145-51.
121. Spain, L., et al., *Transmission of whole body vibration - Comparison of three vibration platforms in healthy subjects*. Bone, 2021. **144**: p. 115802.
122. da Camara, S.M., et al., *Using the Short Physical Performance Battery to screen for frailty in young-old adults with distinct socioeconomic conditions*. Geriatr Gerontol Int, 2013. **13**(2): p. 421-8.
123. Schoon, Y., et al., *Gait speed as a test for monitoring frailty in community-dwelling older people has the highest diagnostic value compared to step length and chair rise time*. Eur J Phys Rehabil Med, 2014. **50**(6): p. 693-701.
124. Pavasini, R., et al., *Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis*. BMC Med, 2016. **14**(1): p. 215.
125. Giannitsi, S., et al., *6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients*. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2019. **13**: p. 1753944719870084.
126. Paineiras-Domingos, L.L., et al., *Can whole body vibration exercises affect growth hormone concentration? A systematic review*. Growth Factors, 2017. **35**(4-5): p. 189-200.
127. Fudickar, S., et al., *Measurement System for Unsupervised Standardized Assessments of Timed Up and Go Test and 5 Times Chair Rise Test in Community Settings-A Usability Study*. Sensors (Basel), 2022. **22**(3).

128. Gomez, J.F., et al., *Validity and reliability of the Short Physical Performance Battery (SPPB): a pilot study on mobility in the Colombian Andes*. Colomb Med (Cali), 2013. **44**(3): p. 165-71.
129. Guralnik, J.M., et al., *Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000. **55**(4): p. M221-31.
130. Vasunilashorn, S., et al., *Use of the Short Physical Performance Battery Score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009. **64**(2): p. 223-9.
131. Bogaerts, A., et al., *Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007. **62**(6): p. 630-5.
132. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
133. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
134. Bucquet, D., *[The Nottingham Health Profile as an example of a tool for measuring the quality of life in health]*. Rev Med Interne, 1991. **12**(4): p. 255-6.
135. Lin, L.C. and G. Yao, *Validation of the factor structure of the WHOQOL-BREF using meta-analysis of exploration factor analysis and social network analysis*. Psychol Assess, 2022. **34**(7): p. 660-670.
136. Carvalho-Lima, R.P., et al., *Quality of Life of Patients with Metabolic Syndrome Is Improved after Whole Body Vibration Exercises*. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017. **14**(4 Suppl): p. 59-65.
137. Abbasi-Ghahramanloo, A., et al., *Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in Measuring Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes*. Int J Gen Med, 2020. **13**: p. 497-506.
138. Edwards, T.C., et al., *The metabolic equivalent of task score : a useful metric for comparing high-functioning hip arthroplasty patients*. Bone Joint Res, 2022. **11**(5): p. 317-326.
139. Van Hoye, K., F. Boen, and J. Lefevre, *Validation of the SenseWear Armband in different ambient temperatures*. J Sports Sci, 2015. **33**(10): p. 1007-18.
140. Alvarez-Barbosa, F., et al., *Effects of Whole-Body Vibration on Functional Mobility, Balance, Gait Strength, and Quality of Life in Institutionalized Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Aging Phys Act, 2020. **28**(2): p. 219-230.
141. Boggild, M.K., et al., *Effects of Whole-Body Vibration Therapy on Distal Tibial Myotendinous Density and Volume: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Women*. JBMR Plus, 2019. **3**(5): p. e10120.
142. Dionello, C.F., et al., *Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2016. **16**(3): p. 193-203.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschlusskriterien (basierend auf der Angabe der Kontraindikationen für WBV)	18
Abbildung 2: Flow-Chart zum Rekrutierungsprozess und Follow-up [105].....	20
Abbildung 3: Fußpositionen im Balance-Test.....	24
Abbildung 4: Zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und den Einzelwerten aller 15 Probanden (Kreise) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten	29
Abbildung 5: Zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und den Einzelwerten aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten	30
Abbildung 6: Zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der Gruppe, die insgesamt 6 Monate trainiert hat (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten.....	30
Abbildung 7: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Dreiecke) nach 3 und nach 6 Monaten WBV	31
Abbildung 8: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerten der 5 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Dreiecke) nach 3 und nach 6 Monaten WBV	31
Abbildung 9: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten.....	32
Abbildung 10: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 5 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Dreiecke) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten.....	32
Abbildung 11: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten	33

Abbildung 12: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten..... 33

Abbildung 13: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden, (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten 34

Abbildung 14: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 3 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten..... 34

Abbildung 15: Handkraft in Kilogramm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV 34

Abbildung 16: Handkraft in Kilogramm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV 34

Abbildung 17: Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest in Metern/Sekunde mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten 35

Abbildung 18: Gehgeschwindigkeit im 4-Meter-Gehtest in Metern/Sekunde mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten 35

Abbildung 19: Oberschenkelumfang in cm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV 36

Abbildung 20: Oberschenkelumfang in cm mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Dreiecke) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV 36

Abbildung 21: Skeletal-Muscle-Index mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV 37

Abbildung 22: Skeletal-Muscle-Index mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV 37

Abbildung 23: tägliches Mittel des Energieumsatzes in Joules mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Rauten) zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten WBV 38

Abbildung 24: tägliches Mittel des Energieumsatzes in Joules mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte der 10 Probanden, die insgesamt 6 Monate trainiert haben (Kreise) zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten WBV 38

Abbildung 25: errechneter Score für die Vitalität aus dem SF-36 Fragebogen mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Kreise) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten 39

Abbildung 26: errechneter Score für die soziale Funktionsfähigkeit aus dem SF-36 Fragebogen mit Median und Interquartilbereich (Balken) und Einzelwerte aller 15 Probanden (Kreise) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten 39

Abbildung 27: zurückgelegte Gehstrecke beim 6MWT in Metern im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten..... 40

Abbildung 28: benötigte Zeit beim CRT in Sekunden im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten 40

Abbildung 29: benötigte Zeit beim TUG Test in Sekunden im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten 40

Abbildung 30: Sceletal-Muscle-Index im Vergleich zwischen Männern (grau) und Frauen (schwarz) zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten 40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CRAB-Kriterien nach International Myeloma Working Group.....	1
Tabelle 2: International Myeloma Working Group Diagnosekriterien für monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und verwandte Plasmazellerkrankungen [2].....	4
Tabelle 3: SLiM- Kriterien [6]	5
Tabelle 4: Risikofaktoren für die Progression einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz	6
Tabelle 5: Patientencharakteristika	27
Tabelle 6: Funktionsparameter nach 3 Monaten mit n=15 Teilnehmern	28
Tabelle 7: Funktionsparameter nach 6 Monaten mit n=10 Teilnehmern	28
Tabelle 8: Vergleich der zurückgelegten Gehstrecke im 6MWT zum Zeitpunkt 0, nach 3 und nach 6 Monaten WBV Training zwischen der Gruppe, die 6 Monate WBV absolviert hat (n=10) und der Gruppe, die 3 Monate WBV absolviert hat (n=5).....	31
Tabelle 9: Übersicht über die Körpermaße zum Zeitpunkt 0, 3 Monate und 6 Monate für die Gruppe, die insgesamt 6 Monate WBV Training absolviert hat (n=10)	36

Danksagung

Ich möchte mich hiermit besonders bei Frau Prof. Dr. Franziska Jundt, Leiterin des Zentrums für das Multiple Myelom der Universität Würzburg, bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat unter ihrer Leitung diese Arbeit durchzuführen. Vielen Dank für die Geduld, die ständige Unterstützung, die Motivation und die Inspiration.

Frau Dr. Franca Genest, Fachärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie, Osteologin und Sportwissenschaftlerin in der klinischen Studieneinheit des König-Ludwig-Hauses, danke ich herzlichst für die große Unterstützung bei der Umsetzung und Durchführung.

Herrn Dr. Bernhard Engelmann, Doktorand der Universität Würzburg, danke ich für die gute Zusammenarbeit zur Datenerhebung.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. Billy Sperlich, Leiter der integrativen und experimentellen Trainingswissenschaften der Universität Würzburg, für die ausführliche Beratung und tollen Ideen.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Lothar Seefried, Leiter der klinischen Studieneinheit des König-Ludwig-Hauses, für die Mithilfe, Diskussionsbereitschaft und Begutachtung.

Ich danke Frau Jasmin Baumann, Studienkoordinatorin des König-Ludwig-Hauses, für die organisatorische Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Constantin Lapa, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Augsburg, danke ich für die Beratung zur Datenerhebung der bildgebenden Verfahren.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Franz Jakob, Sprecher des muskuloskelettalen Zentrums Würzburg und ehemaliger Leiter der experimentellen Forschung, für die Beratung und Begutachtung.

Danke an Herrn Prof. Dr. Freerk Baumann, Leiter der Arbeitsgruppe „Onkologische Bewegungsmedizin am Centrum für integrative Onkologie (CIO) der Universität Köln“, für die Beratung und Diskussionsbereitschaft.

Herzlichen Dank an Anne Kollikowski, Sportwissenschaftlerin am Comprehensive Cancer Center (CCC) der Universitätsklinik Würzburg, für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Einen persönlichen Dank möchte ich an meine Eltern, Maria-Lynn und Dr. Peter Strömsdörfer aussprechen für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des gesamten Prozesses, ohne die die Beendigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Einen weiteren herzlichen Dank an Stephanie Breunig und Jana Kellner, für die mentale Unterstützung in schwierigen Zeiten und stetige Motivation zur Weiterführung und schließlich Beendigung dieser Arbeit. Vielen Dank an Angelica Lermann Henestrosa für das mühevollen Korrekturlesen und ebenfalls tolle Unterstützung und Motivation. Ich danke Richard Franke für die aufmunternden und motivierenden Worte über die letzten Jahre.

Anhang

Abbildung 31: Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung: Knochenaufbau
Datum 13. März 2018

Page 1
Version 3.0

PAT – ID:_____

- Exemplar zur Ablage in der Krankenakte
- Exemplar zur Aushändigung an den Probanden

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Anabole Antwort des Knochens auf mechanische Stimulation bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

-

Vibrationstraining auf Galileo-Platten

(Vorname, Nachname)

(Geburtsdatum)

Hiermit erkläre ich, dass ich mündlich und schriftlich über Inhalt, Ablauf, Bedeutung und Auswirkung der genannten Studie aufgeklärt wurde. Ich habe die vorgelegte Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und meine Fragen zur Studie konnten im Gespräch mit dem Studienarzt geklärt und zufriedenstellend beantwortet werden. Ich hatte genügend Zeit meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie frei zu treffen.

Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit widerrufen kann ohne Angabe von Gründen, und ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. In diesem Falle werde ich mich an die Klinik oder die/den behandelnde/n Studienärztin/-arzt wenden und meine Entscheidung mitteilen.

Datenschutzerklärung:

Universitätsklinikum Würzburg – Medizinische Klinik und Poliklinik II
Leiterin Prof. Dr. Franziska Jundt
Oberdürrbacher Straße 6 - 97080 Würzburg
Tel.: 0931-20140983

PAT – ID: _ _ _ _ _

Mir ist bekannt, dass bei der geplanten Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich ausgewertet werden.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten, vor allem die Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei den Prüferinnen/en an der Orthopädischen Klinik, König Ludwig Haus, und am Comprehensive Cancer Center, Würzburg aufgezeichnet, wissenschaftlich erfasst und ausgewertet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (nur Angabe einer mir zugeordneten Kennziffer) zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung an Nicht-Mitarbeiter der Klinik weitergegeben werden.
2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die zuständigen Überwachungsbehörden in meine bei der/dem Studienärztin/arzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich die/den Studienärztin/arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung der Studie 15 Jahre aufbewahrt werden. Danach oder nach Widerruf meiner Einwilligung zur Studie werden meine personenbezogenen Daten gelöscht. Patientendaten und -proben werden pseudonymisiert gespeichert. Werden die gewonnenen Ergebnisse veröffentlicht, so geschieht dies ausschließlich in anonymisierter Form. Nach Abschluss aller Analysen (zwei Jahre nach Rekrutierungsende) wird zudem das im Rahmen dieser Studie gesammelte Probenmaterial vernichtet.
4. Ich bin mit dem Zugriff auf meine in der klinischen Routine gewonnenen Parameter (Blutproben und Bildgebung) einverstanden. Ein Widerspruch ist jederzeit möglich.
5. Weiterhin erlaube ich den Studienmitarbeiterinnen/n die schriftliche oder telefonische Kontaktaufnahme mit mir oder meinen Angehörigen zur telefonischen Nachbefragung und um einen Termin für die persönlichen Nachuntersuchungen und Nachbefragungen im König-Ludwig-Haus oder am Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Würzburg zu vereinbaren.

PAT – ID: _____

Ich bin damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymisierter Form veröffentlicht werden, so dass keine Rückschlüsse auf meine Identität möglich sind.

Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum)

(Unterschrift, Patient)

Der Patient wurde von mir über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift, Aufklärender Arzt)

Abbildung 32: Einstiegstest

Einstiegstest – Galileo – Trainingsprogramm

PID: _____

Um einen optimalen Trainingsreiz setzen zu können und den Trainingsplan somit zu strukturieren, erfolgt bei allen Probanden ein Einstiegstest. Dieser Test ermöglicht eine Einteilung in jeweils eine der drei Gruppen.
 Voraussetzung ist eine unterzeichnete Einwilligungserklärung und das Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien.

Testablauf:

1. Position:
 - Hüftbreite Position, auf Gelenkachse achten
 - Tiefe Kniebeuge einnehmen
 - Kein Festhalten am Haltebügel
 - Fußposition/Amplitude 2

2. Durchführung:

Das Gerät wird auf 22 Hz für 5 Minuten eingestellt. Mit dem Start der Vibration erfolgt die Zeitmessung. Gemessen wird die Dauer, die der Proband in o.g. Position verbleiben kann.

Kann er die Position nicht mehr halten, ist er angehalten aus der Position in den Stand zu kommen. Dies kann durch muskuläre Ermüdung, Unwohlsein, „brennende Oberschenkel“ oder zu starke Vibration im Kopf erfolgen.

Die Zeit wird sofort abgelesen und die Vibration durch Betätigen der Stoptaste beendet.

3. Gruppeneinteilung:

Die Zeiten entnehmen Sie bitte nachfolgender Tabelle.

22 Hz	Leicht – Gruppe 1	Mittel – Gruppe 2	Schwer – Gruppe 3
Fußposition	2	2	2
Dauer in Minuten	0:00 – 0:30 Minuten	0:31 – 1:00 Minute	Mehr als 1:00 Minute

4. Ergebnis

Haltezeit in Sekunden: _____ Einteilung in Gruppe: _____

Durchführende Person: _____ Datum: _____

Bemerkungen:

Abbildung 33: Trainingsplan

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
1-2	Einbeinstand	0	7 – 12	30 – 60Sek	1x/Seite	Einbeinstand Ohne festhalten	-	
	Kniebeuge stat.	2	16 – 22	30 – 60Sek	1x – 2x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief	Über dem OSG (gelb)	
	Ballenstand dyn.	2	23 – 25	30 – 60Sek	1x – 2x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Langsam auf/tief	Über dem OSG (gelb)	
	Kniebeuge dyn.	2	23 - 25	30 – 60Sek	1x – 2x	langsam in die Hocke, bis 90° langsam wieder hoch	Über dem OSG (gelb)	
Pausendauer 1 Minute								
3-7	Dehnen	1,5 – 3	16 - 22	60 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Kniebeuge einbeinig dyn.	1,5 – 3	20 - 30	60 - 90Sek	1x/Seite	Ausgangsposition, ein Bein leicht anheben, Gewicht auf Standbein, Beugen auf 100°, 4Sek abwärts – 4 Sek aufwärts	Über den Knien (gelb)	
	Ausfallschritt dyn.	1,5 – 3	20 - 30	60 - 90Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, vorderes Bein gebeugt, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, Po absenken, 4 Sek senken, 4 Sek aufrichten	-	
	Ballenstand stat.	2 - 3	20 – 30	60 – 90Sek	1x	Stand mittig, leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand	Über dem OSG (gelb)	
	Kniebeuge im Ballenstand dyn.	2 – 3	20 – 30	60 – 90Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand und immer 4Sek auf/ab	Über dem OSG (gelb)	
	Wadendehnung	2 – 3	16 - 22	60 – 90Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
13-18	Dehnen	2 – 4	16 - 22	90 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Ausfallschritt im Ballenstand vorne dyn.	3 – 4	25 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, vorderes Bein gebeugt im Ballenstand, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, Po absenken, 4 Sek senken, 4 Sek aufrichten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand und immer 4 Sek auf/ab	Über den Knien (grün) + Über dem OSG (gelb)	
	Ballenstand einbeinig dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x/Seite	Leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand auf einem Bein und dyn. Im Ballen auf und ab (4 Sek jeweils).		
	Hip Bridge dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, Rücken gerade , Nabel nach innen, kein Hohlkreuz, langsam Po auf und absenken (4 Sek)	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 4	16 - 22	90-120Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
8-12	Dehnen	2 – 3,5	16 - 22	90-120Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand stat.	2,5 – 4	20 – 30	90-120Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand	Über den Knien (grün)	
	Ausfallschritt dyn.	1,5 – 3	20 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, hinteres Bein auf der Plattform, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, tief halten	-	
	Kniebeuge einbeinig im Ballenstand dyn.	1,5 – 3	20 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausgangsposition, ein Bein leicht anheben, in den Ballenstand gehen auf dem Standbein, Beugen auf 100°, 4 Sek abwärts – 4 Sek aufwärts	Über den Knien (grün)	
	Hip Bridge stat.	2 – 3	20 – 30	90-120Sek	1x	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, Rücken gerade , Nabel nach innen, kein Hohlkreuz und halten	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 3,5	16 - 22	90-120Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
19-24	Dehnen	1,5 – 3	16 - 22	60 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Ausfallschritt im Ballenstand hinten stat.	3 – 4	25 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, hinteres Bein auf der Plattform im Ballenstand, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, tief halten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand stat.	3 – 4	25 – 30	120-180Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand	Über den Knien (grün)	
	Ballenstand einbeinig dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	2x/Seite	Leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand auf einem Bein und dyn. Im Ballen auf und ab (4 Sek jeweils).		
	Hip Bridge dyn. einbeinig	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x/Seite	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, ein Knie zur Brust ziehen Rücken gerade , Nabel nach innen, kein Hohlkreuz, langsam Po auf und absenken (4 Sek)	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 3	16 - 22	60 – 90Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Abbildung 34: Formular zur Erhebung der Funktionstests

Muskuläre Basisdiagnostik

Name, Vorname: _____

Geb.Datum: _____ Größe: _____ Gewicht: _____

Funktionale Tests:

- **6 Minute Walk Test** durchgeführt: Ja Nein

Länge Laufstrecke: _____ Meter

- Wurden Hilfsmittel verwendet: Ja Nein

Wenn ja, welche: _____

- **Short-Physical-Performance-Battery** durchgeführt: Ja Nein

- Side by Side Stand** 10 sec. gehalten: Ja Nein

Wenn nein, wie lange gehalten: _____ sec.

- Semi tandem Stand** 10 sec. Gehalten: Ja Nein

Wenn nein, wie lange gehalten: _____ sec.

- Tandem Stand** 10 sec. Gehalten: Ja Nein

Wenn nein, wie lange gehalten: _____ sec.

4-m-Gehtest:

Benötigte Zeit: 1. Versuch: _____ sec 2. Versuch: _____ sec

Geschwindigkeit: _____ m/s

Chair Rise Test:

Benötigte Zeit: _____ sec

- **TUG Test** durchgeführt: Ja Nein

Dauer: _____ Sekunden

Apparative Tests:

- **Handkraftmessung:** Ja Nein

Dominante Hand: Rechts Links

Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
 Klinische Studieneinheit
 Leitung Dr. med. L. Seefried
 Brettreichstraße 11 * 97074 Würzburg
 Tel. 0931/803-3590 * Fax. 0931/803-1598

Muskuläre Basisdiagnostik

1.Messung rechts: _____ kg, 1.Messung links: _____ kg, n.d.

2.Messung rechts: _____ kg, 2.Messung links: _____ kg, n.d.

3.Messung rechts: _____ kg, 3.Messung links: _____ kg, n.d.

Verletzung an der oberen Extremität/ Hand: _____

• **BalanceX**-Messung:

- Romberg
- Semi-Tandem
- Tandem
- Kniebeuge

• **Leonardo**-Messung durchgeführt: Ja Nein

• CRT durchgeführt Ja Nein

• s2lj durchgeführt Ja Nein

• m1lj re durchgeführt Ja Nein

• m1lj li durchgeführt Ja Nein

• HRT durchgeführt Ja Nein

Beeinträchtigungen: _____

Grund bei Nichtdurchführen: _____

• **BIA** durchgeführt: Ja Nein

Resistance RC: _____ Reaktance XC: _____

Phasenwinkel: _____ Raumtemperatur: _____ °C

Uhrzeit: _____ BIA-SMI: _____

Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
Klinische Studieneinheit
Leitung Dr. med. L. Seefried
Brettreichstraße 11 * 97074 Würzburg
Tel. 0931/803-3590 * Fax. 0931/803-1598

Abbildung 35: SF-36 Fragebogen + LEFS Fragebogen (unter Punkt 13)

Fragebogen SF -36

Name: _____ PID: _____ Datum: _____

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung **Ihres** Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, herauszufinden, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwort-Möglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
(Bitte kreuzen Sie eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten stark eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

Tätigkeiten	Ja, stark ein- geschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten z.B. schnell Laufen, schwere Gegenstände heben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstasche heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 km zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

Fragebogen SF -36

Name: _____ PID: _____ Datum: _____

4. Hatten Sie in den vergangenen Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie möglich tätig sein.	1	0
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	0
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	0
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	0

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

Schwierigkeiten	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	0
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	0
c. Ich konnte nicht so sorgfältig arbeiten	1	0

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen vier Wochen?

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

Fragebogen SF -36

Name: _____ PID: _____ Datum: _____

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesem Fragebogen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen...**

(Bitte kreuzen Sie in jeder zeile nur eine Zahl an)

Befinden	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte	1	2	3	4	5	6
d...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e...voller Energie	1	2	3	4	5	6
f...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h...glücklich	1	2	3	4	5	6
i....müde	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten u.s.w.) beeinträchtigt?

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

Fragebogen SF -36

Name: _____ PID: _____ Datum: _____

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. ich schein etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b.- ich bin genauso gesund wie alle anderen die ich kenne	1	2	3	4	5
c. ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

12. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

	Bitte ankreuzen
Sehr gut	1
Gut	2
Mittelmäßig	3
Schlecht	4
Weiß nicht	5

Fragebogen SF -36

Name: _____ PID: _____ Datum: _____

13. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte kreuzen (X) Sie in **jeder** Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

FRAGE	JA=1	NEIN=0
Ich bin andauernd müde		
Ich habe nachts Schmerzen		
Ich fühle mich niedergeschlagen		
Ich habe unerträgliche Schmerzen		
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können		
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden		
Ich fühle mich gereizt		
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern		
Ich fühle mich einsam		
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen		
Es fällt mir schwer mich zu bücken		
Alles strengt mich an		
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf		
Ich kann überhaupt nicht gehen		
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen		
Die Tage ziehen sich		
Ich habe Schwierigkeiten, die Treppe hinauf- und hinunterzugehen		
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen		
Ich habe Schmerzen beim Gehen		
Mir reißt derzeit oft der Geduldsfaden		
Ich fühle, dass ich niemandem nahestehe		
Ich liege Nachts die meiste Zeit wach		
Ich habe das Gefühl die Kontrolle zu verlieren		
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe		
Es fällt mir schwer, mich selbst anzuziehen		
Meine Energie lässt schnell nach		
Es fällt mir schwer lange zu stehen(z.B. Spülbecken, Bushaltestelle)		
Ich habe andauernd Schmerzen		
Ich brauche lange zum ein schlafen		
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein		
Sorgen halten mich nachts wach		
Ich fühle, dass das Leben nichts lebenswert ist		
Ich schlafe nachts schlecht		
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen		
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt)		
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe		
Ich wache deprimiert auf		
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze		