

## **2. Stand der Wissenschaft**

### **2.1. Sport in der Behandlung der Zystischen Fibrose**

Im allgemeinen nimmt die sportliche Aktivität bei Jugendlichen mit zunehmenden Alter, und hier verstärkt bei Frauen, ab. Dies gilt natürlich erst recht für Patienten mit ZF (4, 7, 64), so dass es - wie bei anderen chronischen Krankheiten auch - durch körperliche Inaktivität zu einem „Circulus vitiosus“ infolge sich verschlechternder Befindlichkeit kommt, die ihrerseits wieder zu Inaktivität führt. Die betroffenen Patienten ihrerseits vermeiden ohne äußeren Anreiz ebenso körperliche Anstrengung, da diese zuerst einmal mit Atemnot und Hustenanfällen verbunden sein kann (90). So ist auch die Einbeziehung von Sport in das Gesamtkonzept zur Behandlung der Zystischen Fibrose noch nicht sonderlich alt; erste Ansätze stammen aus den frühen achtziger Jahren, zuvor herrschte die Annahme, dass körperliches Training den Patienten eher schade (31).

Die prinzipielle Erkenntnis des therapeutischen Nutzens von Sport hat sich mittlerweile durchgesetzt und wird nicht mehr bestritten, diskutiert wird allenfalls noch über Art und Umfang der jeweiligen Anwendungen (z. B. 4, 31, 38, 92). Wegen der oben genannten Motivationslage und schlechten Erfahrungen mit Trainingsprogrammen auf freiwilliger Basis im häuslichen Bereich wird eine enge Anbindung der Patienten an ein spezialisiertes Zentrum empfohlen (33). Ist diese und ein stimmiges Trainingskonzept gegeben, hat häusliches Training weitreichende positive Wirkung auf die körperliche Gesamtsituation der Patienten und ist somit eine wertvolle Ergänzung der weiteren Therapiebausteine (19).

Seitherige Studien haben unter anderem folgende positive Effekte des „Medikaments Sport“ auf den Gesundheitszustand von ZF-Patienten belegt:

- erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit: allgemein verbesserte Ausdauerleistungsfähigkeit des kardio-pulmonalen Systems und der Atemmuskulatur (4, 31, 82), Zunahme des maximalen Sauerstoffverbrauchs und Abnahme der Herzfrequenz bei submaximaler Belastung
- verbesserte Schleimabhustung und Bronchialreinigung: im Gegensatz zu Asthmatikern wurde bei ZF-Patienten während und nach Belastung eine Erweiterung des Bronchialbaumes nachgewiesen (82), beim Sport wird doppelt so viel Sekret abgehustet wie bei willkürlicher isokapnischer Hyperventilation (40), weiterhin entsteht hierdurch ein verminderter Bedarf an anderen bronchialreinigenden Maßnahmen (82)
- unveränderte oder leicht verbesserte Lungenfunktion: Zunahme des expiratorischen Strömungsvolumens, der Vitalkapazität und des forcierten expiratorischen Volumens, Abnahme des Residualvolumens unter Langzeitbeobachtung vor allem bei stärker beeinträchtigten Patienten (40, 62, 78, 82) im Gegensatz zu der jeweils zu erwartenden Verschlechterung bei Inaktivität
- Nicht zuletzt aber soll erwähnt werden, dass die körperliche Ertüchtigung das Wohlbefinden und die subjektive Lebensqualität der Patienten steigert und ihr Zutrauen in die eigene Leistungsfähigkeit stärkt. Durch verbesserte Atembedingungen und erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit erweitert sich der Aktionsradius der Betroffenen lokal und sozial; außerdem ist Sport sicherlich eine der angenehmeren therapeutischen Maßnahmen (31, 58, 78, 82).

Neuere Untersuchungen legen sogar die Vermutung nahe, dass regelmäßiger Sport die Krankheitsprognose verbessert (53, 65, 78, 83), obwohl dies erst noch in weiteren Studien eindeutig nachzuweisen ist.

Jedoch darf die Erwähnung der geringen Risiken, die den ZF-Patienten bei sportlichen Anstrengungen drohen, nicht vergessen werden: Diese liegen in der Gefahr der Entwicklung eines Pneumothoraxes, Hämoptyse und starken Salzverlusten (wobei nicht einmal bei den o. e. Marathonläufern in warmer und feuchter Umgebung gesundheitlich bedrohliche Elektrolytspiegel gefunden wurden (82)). Eine Übersicht von Sportarten, die von Patienten mit ZF nicht oder nur eingeschränkt ausgeübt wer-

den sollten, findet sich in (92). Keine Studie hat bisher ein erhöhtes Risiko durch oder negative Folgen von Ausdauertraining bei ZF-Patienten gefunden.

Ziel des körperlichen Trainings ist in erster Linie die Förderung der Ausdauerleistungsfähigkeit der Patienten, weniger auch der Kraft, Koordination und Körperbeherrschung. Erreicht wird dies durch ein geeignetes aerobes Ausdauertraining, vor dessen Aufnahme in jedem Falle eine Trainingsprogrammerstellung erforderlich ist, welche die individuellen Vorlieben, Bedürfnisse sowie körperlichen und gesundheitlichen Voraussetzungen des einzelnen Patienten berücksichtigt (4, 31, 78). Ebenso muss vor Trainingsbeginn eine Leistungsdiagnostik erfolgen. Auch bei Mukoviszidosepatienten wurden hierzu früher diverse Maximaltests (z. B. maximale Sauerstoffaufnahme, maximale Leistung, Zeit bis zur Erschöpfung bei steigender Belastungsstärke, Zeit zur Zurücklegung einer bestimmten Distanz) verwendet, mittlerweile haben sich jedoch metabolische Verfahren durchgesetzt, da sie unabhängig von der Motivation des Patienten sind und auf physische Ausbelastung verzichtet werden kann (31, 37).

## **2.2. Sportmedizinische Grundlagen**

Sportliches Ausdauertraining soll dazu befähigen, *„eine gegebene Leistung über einen möglichst langen Zeitraum durchhalten zu können“* (31). Unterschieden wird hierbei die lokale von der allgemeinen Ausdauer, und zwar je nachdem, ob weniger oder mehr als zirka ein Sechstel bis Siebtel der Gesamtmuskelmasse trainiert wird. Weitere Unterscheidungen betreffen die Form der angelegten Belastung (statisch oder dynamisch) und die Art der Energiebereitstellung, die aerob oder anaerob erfolgen kann. Im Regelfall soll durch Training die aerobe Dauerleistungsfähigkeit verbessert werden, da körperliche Leistung im anaeroben Bereich zu Erschöpfung führt und somit zeitlich limitiert ist (6, 31, 37).

In Ruhe und zu Beginn einer Belastung liegt zunächst aerober Stoffwechsel vor: Glukose wird über die Glykolyse zu Laktat abgebaut, danach - bei ausreichendem Sauerstoffangebot und Kapazität der weiter abbauenden Enzymsysteme - wird das Laktat im Zitronensäurezyklus und der Atmungskette unter Energiegewinn von 2883 kJ/mol vollständig zu Wasser und Kohlendioxid verstoffwechselt. Übersteigt bei zunehmender Belastung der Energiebedarf die Substratbereitstellung des Körpers, fällt vermehrt Laktat an, dieser nun anaerobe Stoffwechsel liefert nur 208 kJ/mol, die laktatbedingte metabolische Azidose führt u. a. zu Enzymblockade und somit zu Ermüdungserscheinung im Muskel (37, 75).

Sportlich Trainierte zeigen im Vergleich zu Untrainierten eine Reihe kardiopulmonaler, hämodynamischer, metabolischer und hormoneller Unterschiede, als Beispiele seien herausgegriffen: Auf Zellebene nimmt Zahl und Größe der Mitochondrien zu, ebenso der Muskelglykogenvorrat. Die Kapazität der Enzymsysteme und die oxidative Adenosintriphosphat (ATP)-Bereitstellung im Muskel steigen, die Kapillarisation der Muskeln nimmt zu. Hinsichtlich des Kreislaufes sinkt die Herzfrequenz in Ruhe wie unter Belastung, das Schlagvolumen nimmt ebenso zu („Sportlerherz“) wie das Blutvolumen. Pulmonal nimmt das Atemminutenvolumen (AMV) bei submaximaler Belastung ab, unter Maximalbelastung zu; diese Ökonomisierung wird eher über eine Zunahme des Atemzugvolumens denn der Atemfrequenz erreicht. Weiterhin steigen Vitalkapazität und forciertes Einsekundenvolumen (31, 37, 75).

### **2.2.1. Laktatmessung und Schwellenkonzepte**

Belastungen zwischen dem aerob-anaeroben Übergang und der anaeroben Schwelle (AS, also der Bereich, in dem sich Laktatproduktion und -elimination genau die Waage halten) bewirken die größten Trainingseffekte hinsichtlich der kardiopulmonalen Adaptation. In diesem Bereich kann über längere Zeit ermüdungsfrei trainiert werden, die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit verbessert sich, die Laktat-Leistungskurve verschiebt sich nach rechts. Aus diesem Grunde spielt in der Sport-

medizin seit Anfang der 60iger Jahre die Bestimmung der anaeroben Schwelle zur individuellen Trainingssteuerung eine wichtige Rolle (31, 37).

Die erforderliche Leistungsdiagnostik wird zumeist in spezialisierten Zentren in Form eines Belastungstests auf dem Laufband oder einem Fahrradergometer durchgeführt. Hierbei wird die anaerobe Schwelle entweder über regelmäßige Bestimmung des Blutlaktates und Erstellung einer Laktat-Leistungskurve oder indirekt über Analyse der Atemgase bestimmt. Weitere wichtige Messgrößen dieser Untersuchung sind u. a. der Sauerstoffpuls ( $O_2$ -Puls) und das Verhalten der Herzfrequenz (Hf) in Ruhe, bei submaximaler und maximaler Belastung (6, 31, 37, 75). Als Kenngröße der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit wird zumeist die maximale Sauerstoffaufnahme pro Minute ( $VO_2$ max/min) verwendet (31, 37). Diese liegt bei 20jährigen bei ca. 45-55 ml/kg KG•min, bei über 60jährigen bei 25 ml/kg KG•min (6, 37, 74).

Als Trainingsempfehlung wird zumeist die Herzfrequenz verwendet, die der Athlet an der anaeroben Schwelle hatte. Diese erhält man durch Interpolation der im Untersuchungsverlauf gemessenen Laktatwerte zu einer Kurve, wobei entweder „feste Laktatschwellen“ im Bereich 3-4 mmol/l, mittlerweile aber zumeist „individuelle Schwellen“ festgelegt werden (22).

Neben der direkten Laktatmessung hat man verschiedene weitere Verfahren entwickelt, um sich der anaeroben Schwelle zu nähern: Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte respiratorische Methode verwendet spezifische Veränderungen in der Zusammensetzung der Atemgase. Beide Verfahren werden auch mit guten Ergebnissen bei Patienten mit z. B. chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet (s. u.). Verfahren, die auf der Basis der Katecholaminausschüttung (21, an gesunden Probanden) oder der Herzfrequenzmessung (63, an ZF-Patienten) beruhen, haben sich als eher ungenau erwiesen und konnten sich nicht durchsetzen. Die Verwendbarkeit von Laktat- und ventilatorischen Schwellen zur Trainingssteuerung bzw. der Nachweis einer gesteigerten Leistungsfähigkeit nach Training an durch beide Verfahren ermittelter Belastungsintensität wurde mittlerweile in einer Meta-Analyse (49) positiv belegt.

### 2.2.2. Respiratorische Messverfahren

Schon Mitte der zwanziger Jahre beschrieben *Hill* und *Lupton* (nach (61)) den Zusammenhang zwischen steigender Belastung, Laktatanstieg und respiratorischer Reaktion. Das bei steigender Belastung vermehrt anfallende Laktat wird zunächst (mit natürlich begrenzter Kapazität) intrazellulär gepuffert, nach Übertritt in die freie Blutbahn erfolgt dies über das Bikarbonatsystem. Dabei wird der pH-Wert des Blutes nach der Gleichung  $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  durch Pufferung der  $\text{H}^+$ -Ionen des Laktats unter Entstehung von Wasser und Kohlendioxid konstant gehalten. Das zusätzliche Kohlendioxid erreicht über die Blutbahn die Lunge und wird dort abgeatmet: man spricht von der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose. Verschiedene, in ihrer Wertigkeit noch nicht klar unterschiedene Faktoren wirken dabei als Stimulus zur Erhöhung der Atemfrequenz (AF).

Unter Ausnutzung dieses Mechanismus haben sich *Wasserman*, *McIlroy* und *Hollmann* in den sechziger Jahren unabhängig voneinander der Entwicklung respiratorischer Verfahren zur Messung der anaeroben Schwelle alternativ zur „invasiven“ Messung des Blutlaktats gewidmet (nach (51)).

Obwohl die genaue Gewichtung, Kausalität und v. a. Terminierung der Mechanismen immer noch Anlass zu Diskussion geben (6), ist zumindest der folgende Zusammenhang akzeptiert: Unter zunehmender Belastung steigt der intramuskuläre Laktatspiegel. Etwas verzögert steigt der Blutlaktatspiegel nachhaltig über das Ruhenniveau. Der Zeitpunkt dieses ersten Anstieges definiert die aerobe Schwelle (37, 51). Bei weiter zunehmender Belastung steigt auch die Blutlaktatkonzentration, der Zeitpunkt, an dem Laktatproduktion und -elimination gerade noch im Gleichgewicht stehen, wird als anaerobe Schwelle bezeichnet. Die hierbei beobachtete Zunahme des Atemminutenvolumens wird zumeist als ventilatorische Schwelle (VS) bezeichnet. Es ist noch unklar, zu welchen Anteilen jeweils die Mitinnervation der Atemmuskulatur, Reizung von Chemo- und Mechanorezeptoren in der Arbeitsmuskulatur bzw. von Chemorezeptoren in den großen Gefäßen für die Ventilationssteigerung unter

Belastung verantwortlich sind (6). Beide Begriffe (AS und VS) werden oftmals auch fälschlich synonym benutzt.

Die erste Phase der Zunahme des Atemminutenvolumens ist noch isokapnisch, d. h., der arterielle Kohlendioxiddruck ( $\text{PCO}_2$ ) bleibt unverändert, später sinkt dieser bei weiter ansteigendem Laktatspiegel nach überproportionaler Atemsteigerung wegen erhöhter Kohlendioxidabatemung. Dies wird als respiratorische Kompensation (RK) bezeichnet; sie ist bei nur langsamen Belastungsanstieg schwierig zu identifizieren. Umgekehrt sind Blutlaktatschwellen bei zu schneller Belastungssteigerung schwer identifizierbar. Zahlreiche Studien haben die Korrelation, Reproduzierbarkeit und Reliabilität beider Methoden nachgewiesen (21, 22, 32, 52, 55, 90). Manche (13, 67, 84) bestreiten zwar nicht die Korrelation der Laktat- und der respiratorisch gemessenen Schwellen, jedoch die zeitliche Reihenfolge der Vorgänge und somit auch deren Kausalität. *Wasserman* fasst hierzu in (88) zwölf Argumente zusammen, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer anaeroben Schwelle unter Belastung und der Sauerstoffversorgung des Gewebes aufzeigen.

Zur Messung der VAS sind viele Verfahren entwickelt worden, zu unterscheiden sind diejenigen, welche diese Schwelle „direkt“ über die Atemgase nachweisen, von denen, die den Umweg über Nachweis der verstärkten Ventilation gehen. Letztere sind bei pulmonal beeinträchtigten Probanden weniger geeignet (53), da diese physiologisch nicht in der Lage sind, mit Hyperventilation auf verstärkten Kohlendioxidanfall zu reagieren (67), trotzdem wurden auch diese Methoden bei pulmonal Beeinträchtigten mit gutem Erfolg verwendet (29). Andere Verfahren, wie z. B. die „Simplified V-Slope Method“ (76) haben keine weite Verbreitung erfahren.

Die vorliegende Arbeit verwendet vier in Kapitel 3.3. näher beschriebene Verfahren, die allein oder in Kombination in zahlreichen Studien Verwendung fanden. Diese wurden mittlerweile an praktisch allen erdenklichen Patientenkonstellationen getestet (u. a. sogar an Herztransplantierten (8)) und dürfen somit als eine Art Standard gelten.

### **2.3. Pulmonale Besonderheiten und Probleme mit respiratorischen Verfahren bei Zystischer Fibrose**

Bei gesunden, untrainierten Personen ist unter maximaler körperlicher Leistung zumeist die Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur und insofern das Herz-Kreislaufsystem der limitierende Faktor (6, 37, 74, 75). Im Gegensatz dazu ist die Leistungsfähigkeit der ZF-Patienten im allgemeinen pulmonal begrenzt (12, 46, 80). Sie haben eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme (4, 10), ihre anaerobe Leistungsfähigkeit ist im Vergleich zu Gesunden ebenfalls reduziert. Dies ist auf die zumeist durch Unterernährung bedingte verminderte Muskelmasse und kleinere Glykogenspeicher zurückzuführen, auch Mechanismen auf Zellebene werden diskutiert (5, 20, 31, 80). Die körperliche Leistungsfähigkeit ZF-Erkrankter ist im Gegensatz der Beeinträchtigung der Lungenfunktion abhängig vom Genotyp der zugrundeliegenden Mutation (79). Verbessert werden kann sie durch die Gabe von Wachstumshormon (GH), welches sich umgekehrt nicht auf die Lungenfunktion auswirkt (39).

Auch bei noch relativ unauffälliger Gesamtlungenfunktion haben ZF-Kranke einen unproportional erhöhten Totraum. In der Lunge treten erhöhte Shuntvolumina auf, was den ohnehin eingeschränkten Gasaustausch weiter erschwert (17, 53). Unter steigender Belastung steigt jedoch das Ventilations-/Perfusionsverhältnis und verhindert so einen noch stärkeren Abfall der Sauerstoffsättigung. Ab einer Belastung von 0,8 W/kg haben sie im Vergleich mit einem Normalkollektiv ein höheres Atemminutenvolumen, das mit Schwere der Krankheit weiter steigt (12). Dies bedeutet, dass sie schon in Ruhe, aber verstärkt unter Belastung ineffizienter atmen, um den vergrößerten Totraum zu kompensieren. Insgesamt ist die Atemarbeit unökonomisch, da die Kombination aus Obstruktion und erhöhtem Totraum den Energie- und Sauerstoffbedarf erhöht (26, 82). Zunehmende alveoläre Hypoventilation kann schon in Ruhe, unter Belastung weiter zunehmend, zum Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) führen (12, 17, 35, 82).

Zusammenfassend und vereinfacht dargestellt steigt mit der Krankheitsschwere das Shuntvolumen, der Totraum und das Atemminutenvolumen; die Sauerstoffsät-

tigung nimmt ab. Die allgemeine körperliche (Maximal-)Leistung ist im Vergleich zu Gesunden herabgesetzt, der Grad der Einschränkung korreliert eng mit den pulmonalen Verhältnissen (17, 26, 46, 58).

Auch das Laktatverhalten ZF-Erkrankter zeigt Unterschiede zu dem Gesunder: Die Laktatkonzentration ist in Ruhe wie unter Ausbelastung verringert, das Verhalten der Laktatkurven verändert, wobei nicht abschließend geklärt ist, zu welchen Teilen daran intrazelluläre Vorgänge, verminderte Glykogenvorräte wegen schlechten Ernährungs- und Trainingszustandes oder die eingeschränkten Lungenverhältnisse beteiligt sind (58).

Aufgrund dieser Probleme empfiehlt *Gruber* (31) wegen nur bedingter Aussagekraft fixer anaerober Schwellen (bei z. B. 3 mmol Laktat/l), die zu einer Überschätzung der Ausdauerleistung der Patienten führt, die Ermittlung individueller Schwellen oder alternativ die Anwendung respiratorischer Verfahren. Diese wiederum bergen ebenfalls verfahrens- und pathologieimmanente Schwierigkeiten: Einige Verfahren nutzen die indirekte Reaktion einer verstärkten Atmung, jedoch reagieren einige ZF-Patienten nicht zuverlässig mit Hyperventilation auf eine metabolische Azidose, was die Identifikation ventilatorischer Schwellen erschwert (29, 53).

Mukoviszidosepatienten können im Gegensatz zu Gesunden unter Belastung ihren theoretischen Atemgrenzwert überschreiten, d. h. sie erreichen unter Umständen bei Maximalanstrengung ein höheres Atemminutenvolumen als bei forcierter maximaler Ventilation (10, 58). *Friedrichs et al.* (27), *Stanghelle* (82) und *Henke et al.* (35) weisen darauf hin, dass klinische und radiologische Skalen und insbesondere Lungenfunktionswerte in Ruhe nur begrenzte Aussagekraft über tatsächliche kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten haben, was die Wichtigkeit der Leistungsdiagnostik unterstreicht (4).

## 2.4. Exkurs: Leistungsdiagnostik bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Erfahrungen mit der Leistungsdiagnostik bei Kranken liegen seither hauptsächlich bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung vor. Der Unterschied zwischen ZF- und COPD-Patienten liegt in der verschiedenen Ausprägung der pathologischen Lungenverhältnisse: So überwiegt bei ZF-Patienten je nach Krankheitsausprägung zunächst eine obstruktiv, später dann gemischt bzw. hauptsächlich restriktiv eingeschränkte Lungenfunktion.

Im Folgenden ein kleiner, durchaus kontroverser Literaturreisblick:

- *Belman* und *Ebstein* (3) stellen fest, dass ventilatorische Methoden nicht sonderlich hilfreich sind, metabolische Grenzwerte für chronisch obstruktive Lungenpatienten zu berechnen.
- Eine japanische Arbeitsgruppe um *Midorikawa* (56) fand bei 56% ihrer auf einem Laufband untersuchten Patienten mit schwerer obstruktiver Lungenerkrankung keine ventilatorische anaerobe Schwelle. Auf die gleichzeitige Blutlaktatmessung wurde allerdings verzichtet, so dass bei der Beurteilung der Relevanz dieser Daten auf diese zusätzliche Objektivierung verzichtet werden muss.
- *Sue et al.* (84) prüfen die Übereinstimmung der anhand des Standardbikarbonats blutig gemessenen anaeroben Schwelle mit der respiratorisch gemessenen. Aufgrund der Vorüberlegung, dass bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung die Atemmechanik behindert und die Funktion der Chemorezeptoren eingeschränkt ist, so dass die anaerobe Schwelle nur unzuverlässig an eventuell einsetzender Hyperventilation zu identifizieren wäre, verwenden sie die V-Slope Methode. Sie zeigen an 22 mittelschwer bis stark betroffenen Patienten, dass nicht alle dieser Patienten überhaupt eine metabolische Azidose erreichen. Tritt diese aber auf, lässt sie sich mit der V-Slope Methode am überwiegenden Teil der zuverlässig Patienten nachweisen.

- *Patessio et al.* (67) zeigen, dass ventilatorische Schwellen ab einer Untersuchungsdauer von zwei Minuten zuverlässig bestimmbar sind, betont wird auch hier, dass aufgrund oftmaliger Unfähigkeit der COPD-Patienten zur kompensatorischen Hyperventilation Messmethoden, die hierauf aufbauen, nicht anwendbar sind; empfohlen wird ebenfalls die V-Slope Methode.
- *Dickhuth et al.* (21) berichten jedoch von durchaus vergleichbarer Wertigkeit respiratorisch oder blutig gemessener Schwellen, wohingegen Schwellen, die über Katecholamine bestimmt worden sind, keine Vergleichsgrundlage darstellen.

## 2.5. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll weiter klären, inwieweit respiratorische Schwellenwertbestimmung zur Trainingssteuerung bei Mukoviszidosepatienten angewendet werden kann. *Gruber* hat dies in (32), *McLoughlin* in (53) grundsätzlich positiv belegt – allerdings jeweils mit kleinen, eher homogen altersverteilten und nur leicht erkrankten Patientengruppen. *Gruber* regt aufgrund der deshalb begrenzten klinischen Aussagekraft an, diese Ergebnisse an einem größeren und stärker erkrankten Patientenkollektiv zu überprüfen. Wie in Kapitel 3.1. näher beschrieben, erfüllt das unsere diese Prämissen voll: Die Anzahl der untersuchten Patienten ist mit 69 vergleichsweise groß; die Altersstruktur und die Stadien der Krankheitsausprägung sind stark heterogen.

Da wir während den einzelnen Untersuchungen nicht nur die Atemgase, sondern aufgrund gleichzeitiger Blutentnahme u. a. auch Laktat und die Blutgase bestimmt haben, verfügen wir über einen vergleichsweise komfortablen Datenbestand, der auch die Untersuchung weitergehender Zusammenhänge und Abhängigkeiten erlaubt. Interessieren sollte zum Beispiel, ob sich statistische Merkmale herausarbeiten lassen, die auf Bevorzugung einzelner Verfahren zur Schwellenbestimmung bei Vorliegen bestimmter anthropometrischer oder funktioneller Voraussetzungen schließen lassen.