

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die vorliegende retrospektive Studie wurde an ZF erkrankten Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen fanden im Institut für Sportmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Clayallee 225c in Berlin statt, der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 31.10.1995 bis 21.02.2001. Nach Erhebung der anthropometrischen Daten und einer Lungenfunktionsuntersuchung führten alle ZF-Patienten einen stufenförmig ansteigenden Belastungstest auf einem Fahrradergometer mit Spirometrie durch. Besonderes Interesse galt den Messwerten bei Abbruch und typischen spiroergometrischen Funktionsgrößen sowie deren prozentualer Inanspruchnahme an der 2-, 3- und 4mmol-Schwelle.

### **3.2 Probanden**

An der Studie nahmen 82 ZF-Patienten (42 männlich, 40 weiblich) im Alter von 8-39 Jahren teil.

#### **3.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung**

Alle Patienten führten vor dem Belastungstest eine Lungenfunktionsuntersuchung durch. Die Bestimmung der Lungenfunktionsgrößen wurde mit dem Spirometer OXYCON GAMMA der Firma MIJNHARDT durchgeführt. Vor jedem Test wurde das Gerät mit einer Volumeneichung und einer anschließenden Gaseichung kalibriert. Es wurden die Messgrößen forcierte Vitalkapazität (FVK) in ml, die Einsekundenkapazität (FEV1) in ml, der mittlere expiratorische Fluss bei 50% (MEF 50) in l/s und der Tiffenau-Wert (FEV1/FVK) in % bestimmt. Die Angaben erfolgten absolut, gleichzeitig wurden die prozentualen Abweichungen der Erwartungswerte berechnet (unter 18 Jahren nach Zapletal 1987, ab 18 Jahren nach Quanjer 1993).

Die Probanden wurden nach dem Schweregrad der Lungenfunktionsstörung in 3 Gruppen eingeteilt. Als leicht Erkrankte galten Patienten mit einem Erwartungswert der FEV1 über 70% (n=14), als mittelmäßig Erkrankte mit einem Erwartungswert der FEV1 zwischen 40 und 70% (n=26) und als schwer Erkrankte mit einem Erwartungswert der FEV1 unter 40% (n=42).

### **3.2.2 Altersgruppen**

Es erfolgte eine Einteilung in 3 Altersgruppen. Als Kinder galten Patienten unter 15 Jahre (n=21), als Jugendliche Patienten zwischen 15 und 18 Jahren (n=16) und als Erwachsene Patienten über 18 Jahre (n=45).

### **3.2.3 Ernährungszustand**

Als Maß für den Ernährungszustand der ZF-Patienten wurde der Körpermassenindex (*body mass index*, BMI) verwendet, welcher sich aus dem Quotienten von Körpergewicht (KG) in kg und Körpergröße in m<sup>2</sup> errechnet.

## **3.3 Versuchsaufbau**

### **3.3.1 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie wurde als stufenförmig ansteigender Maximaltest auf dem elektrodynamisch gebremsten, drehzahlunabhängigen Fahrradergometer EXCALIBUR der Firma LODE durchgeführt. Die Anfangsbelastung lag bei allen Probanden bei 0,3W/kg KG, nach jeweils 2 Minuten wurde die Belastung um 0,3W/kg KG gesteigert. Alle Teilnehmer wurden aufgefordert ihre maximale Leistung zu erbringen. Der Belastungsabbruch erfolgte bei subjektiver Ausbelastung. Nur in einem Fall wurde wegen der Kombination starke Enttäuschung und klinischer Zeichen schwerster pulmonaler Belastung der Versuch vom Versuchsleiter abgebrochen.

Kapilläre Laktatentnahmen erfolgten je einmal während der 5-minütigen Ruhephase vor dem Test, innerhalb der letzten 30 Sekunden jeder Leistungsstufe, bei Abbruch sowie 5 Minuten nach Belastung.

Kapilläre Blutgase wurden ebenfalls je einmal während der 5-minütigen Ruhephase vor dem Test, bei Abbruch sowie 5 Minuten nach Belastung abgenommen.

Die HF wurde zeitgleich zur Laktatabnahme auf dem Pulsmesser SPORT TESTER™ der Firma POLAR abgelesen.

Während der gesamten Untersuchung war der Proband über eine Maske und Turbine mit dem Spirometer OXYCON GAMMA der Firma MIJNHARDT verbunden. Dieses maß kontinuierlich die Konzentrationen der Atemgase und berechnete daraus O<sub>2</sub>-Verbrauch bzw. CO<sub>2</sub>-Ausscheidung in ml/min, das O<sub>2</sub>-Volumen in ml//kg\*min und den RQ; gleichzeitig erfolgte eine Messung der AF (1/min), des AZV (in ml) und des AMV (in l/min).

Zur Beurteilung der subjektiven Belastungsschwere wurde die Borg-Skala von 1998 verwendet (6 „sehr sehr leicht“ bis 20 „sehr, sehr schwer“). Jeweils am Ende einer Belastungsstufe wurden die Patienten nach ihrer Einschätzung befragt.

Die Belastungstests fanden für alle Patienten jeweils unter den gleichen äußeren Bedingungen statt. Alle Tests wurden nachmittags durchgeführt, die Raumtemperatur lag bei durchschnittlich 22°C, die Luftfeuchtigkeit zwischen 60 und 70%. In den letzten 2 Tagen vor dem Test durfte keine sportliche Betätigung ausgeübt werden. Bei praktisch allen Patienten erfolgte die Untersuchung im Anschluss an einen Klinikaufenthalt. Alle Teilnehmer befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem klinisch stabilen Zustand. Die medikamentöse und physiotherapeutische Behandlung entsprach der Standardtherapie (Jankowski et al. 1989, Götz und Steinkamp 1999, Oberwaldner und Zach 2000), die vorangegangene Ernährung bestand aus Krankenhauskost.

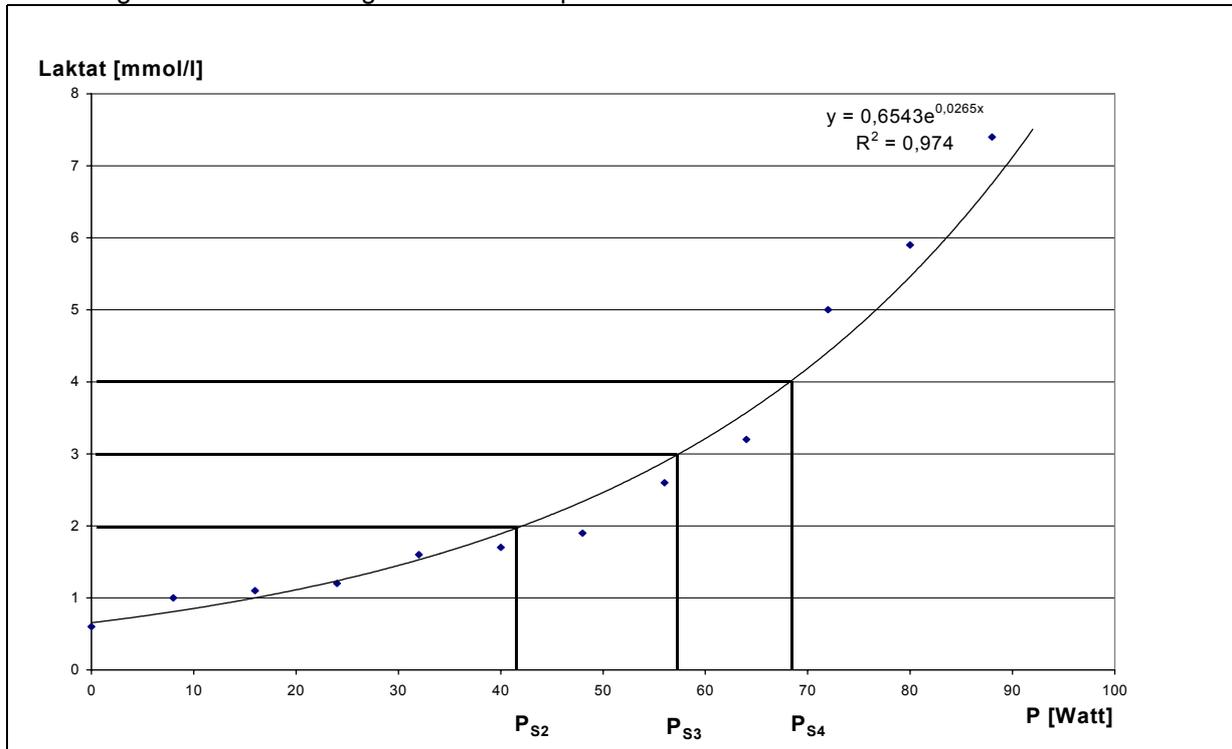
### 3.3.2 Laktatanalyse

Die Laktatanalyse erfolgte aus dem arterialisierten Kapillarblut des Ohrläppchens. Die Abnahme erfolgte ausschließlich durch erfahrenes Personal. Nach ausreichender Hyperämisierung mit Hilfe der durchblutungssteigernden Salbe (FINALGON extra stark<sup>®</sup>) wurde das Ohrläppchen mit einer sterilen Einmallinganzette punktiert. Nach Verwerfen des ersten Bluttröpfens wurden 20µl des anschließend spontan und unter leichtem Druck hervortretenden Blutes in einer 20µl fassenden Glaskapillare aufgenommen. Für die Analyse wurde das Gerät EBIO PLUS der Firma EPPENDORF verwendet. Dieses arbeitet nach dem enzymatisch–amperometrischen Messprinzip mittels einer Enzymmembran und einer Platinelektrode, sowie den Enzymen Glukoseoxidase und Laktatoxidase als Katalysatoren. Bei jedem Probanden wurde vor der Analyse das Gerät mit einer Standardlösung kalibriert und mithilfe von Kontrollseren überprüft. Der Messbereich wird mit 0,5–30mmol/l, die Unpräzision mit weniger als 1,5% bei 2mmol/l angegeben.

### 3.3.3 Theoretische Berechnungen zum Laktatverlauf

Der Anstieg des Laktats erfolgt bei stufenförmiger Belastung alinear und ist am besten mit einer Exponentialfunktion zu erfassen (in Neumann und Schüler 1994). Die Laktat-Leistungskurve wurde in der vorliegenden Studie als exponentielle Regression aus den Wertepaaren von Laktat und Leistung berechnet (Abbildung 3-1).

Abbildung 3-1: Laktat-Leistungskurve am Beispiel eines Probanden.

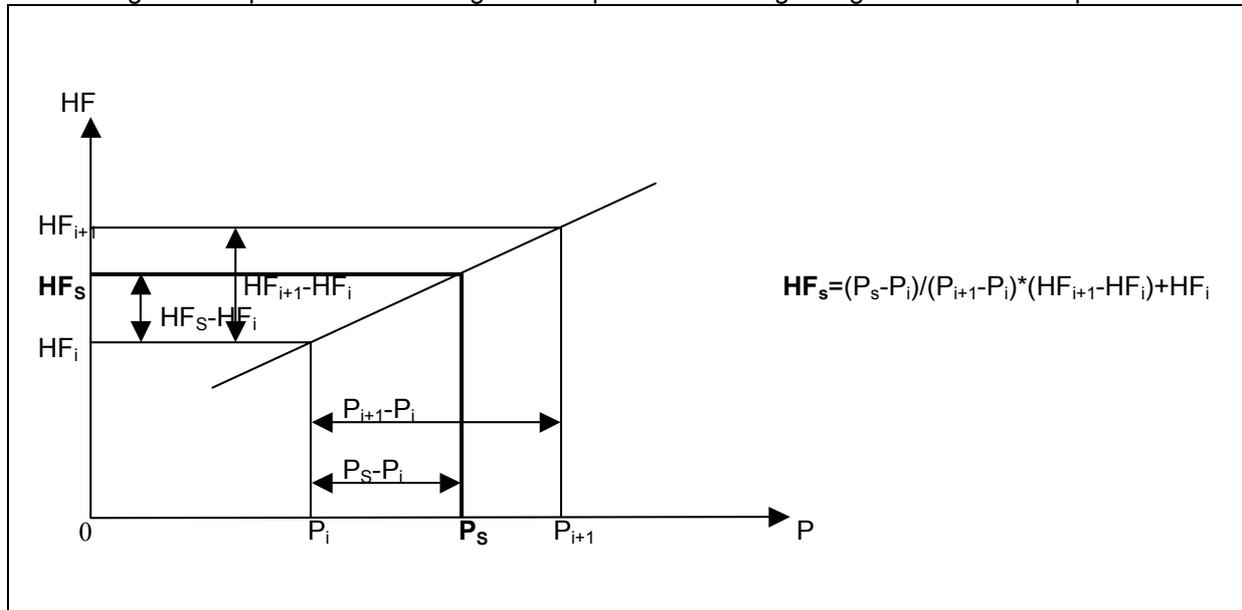


y=exponentielle Regressionsgleichung;  $R^2$ =Bestimmtheitsmaß

Bei Laktatwerten von 2, 3 und 4 mmol/l wurden mittels linearer Interpolation die Größen P, HF, relative  $VO_2$ , AF, AZV, AMV und RPE berechnet. Dabei wurde ein linearer Verlauf dieser Größen im betrachteten Intervall angenommen. Das Abstandsverhältnis der über die Exponentialfunktion ermittelten jeweiligen Schwellenleistung ( $P_s$ ) bezogen auf die benachbarten Stufenleistungen ( $P_i$  und  $P_{i+1}$ ), entspricht genau dem Verhältnis der gesuchten Größen (HF, relative  $VO_2$ , AF, AZV, AMV und RPE) zu deren entsprechenden Stufenwerten (Abbildung 3-2).

*Anmerkung: In einem Fall ergab sich, bedingt durch einen starken Laktatanstieg bereits an der ersten Belastungsstufe, ein negativer Schwellenwert der P bei 2 mmol/l ( $P_{S2}$ ). Dieser wurde auf Null gesetzt.*

Abbildung 3-2: Graphische Darstellung der Interpolation und zugehörige Formel am Beispiel der HF.



HF: Herzfrequenz;  $HF_i$ : Herzfrequenz der benachbarten Stufe;  $HF_s$ : Herzfrequenz der jeweiligen Schwelle; P: Leistung;  $P_i$ : Leistung der benachbarten Stufe;  $P_s$ : Leistung der jeweiligen Schwelle

In Einzelfällen lag der berechnete Schwellenwert ( $P_s$ ) außerhalb des Belastungsbereichs des Probanden, so dass die gesuchten Größen durch die notwendige Extrapolation nur theoretischen Charakter haben. Das führte z. B. in 5 Fällen zu Borg-Werten größer als 20.

### 3.3.4 Blutgasanalyse (BGA)

Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration (pH), des Kohlendioxidpartialdruckes ( $pCO_2$ ), des Sauerstoffpartialdruckes ( $pO_2$ ), sowie der Basenabweichung (BA) erfolgte aus 85  $\mu$ l luftblasenfrei, in heparinisierte Glaskapillaren aufgenommenem Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen. Bei 37°C maßen spezifische Elektroden im Blutgasanalysegerät ABL 510 der Firma RADIOMETER COPENHAGEN direkt den  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , und pH; die BA und die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) wurden berechnet. In regelmäßigen Abständen von 4 Stunden erfolgten Kalibrierungen.

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® 10.0.7 für Windows® vorgenommen.

Alle verwendeten Daten sowohl der Gesamtstichprobe, als auch jeder einzelnen Untergruppe wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Alle nicht normalverteilten Messgrößen mit Ausnahme der SO<sub>2</sub> konnten vor Einschluss in weitere Analysen durch Logarithmisierung (LG10) in eine Normalverteilung überführt werden. Nach Ausschluss zweier „Ausreißer“ (SO<sub>2</sub><88%) konnten die Daten der SO<sub>2</sub> ebenfalls in eine Normalverteilung überführt werden. Eine mögliche Beeinflussung der Analyse wurde überprüft; es ergab sich dadurch jedoch keine Veränderung.

Zur deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte und jeweiligen Standardabweichungen berechnet sowie die Minimal- und Maximalwerte der Daten angegeben.

Die Mittelwertgleichheit normalverteilter, nicht verbundener Stichproben wurde im t-Test, nicht normal verteilter und nicht verbundener Stichproben im Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Um die Korrelation bzw. die Stärke eines Zusammenhangs zweier oder mehrerer Variablen zu ermitteln, wurde die lineare Regressionsanalyse durchgeführt (einfach, multipel) und getestet, ob der Korrelationskoeffizient  $r$  verschieden von 0 ist. Bei normalverteilten intervallskalierten Messgrößen wurde der Korrelationskoeffizient von Pearson, bei normalverteilten verhältnisskalierten Variablen der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman verwendet.

Als höchst signifikant wurde ein Ergebnis bei einem  $p \leq 0,001$  und als signifikant bei einem  $p \leq 0,05$  bewertet.