

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Das untersuchte, an ZF erkrankte Patientenkollektiv mit einem auswertbaren Maximalbelastungstest umfasste 82 Personen (42 männlich, 40 weiblich). Das Alter lag durchschnittlich bei 22 Jahren mit einer Spanne von 8–39 Jahren. Der Erwartungswert der FEV1 als Maß der Lungenfunktion war im Mittel mit  $47,6 \pm 23,6\%$  gegenüber Gesunden deutlich erniedrigt und entsprach einem mittelschweren Erkrankungsgrad, jedoch mit einer Spanne von Schwerstbetroffenen bis praktisch Lungengesunden. Die BGA in Ruhe zeigte eine Hypoxämie ( $pO_{2\text{Ruhe}} 72,7 \pm 9,7\text{mmHg}$ ,  $SO_{2\text{Ruhe}} 93,9 \pm 2,6\%$ ) kombiniert mit Normalwerten für  $pCO_{2\text{Ruhe}} (40,2 \pm 4,0\text{mmHg})$  und  $pH_{\text{Ruhe}} (7,427 \pm 0,025)$ , wobei auch hier eine erhebliche Spanne vorlag. Der BMI als Maß des Ernährungszustandes war mit durchschnittlich  $17,96 \pm 2,30$  im Vergleich zu Gesunden leicht erniedrigt.

Bei Belastungsabbruch betragen die mittlere absolute  $P_{\text{max}} 99,9 \pm 47,7\text{W/kg}$ , die mittlere relative  $P_{\text{max}} 2,1 \pm 0,7\text{W/kg}$ , die  $HF_{\text{max}}$  durchschnittlich  $178 \pm 17/\text{min}$ , die mittlere absolute  $VO_{2\text{max}} 1518 \pm 578\text{ml}$  und die mittlere relative  $VO_{2\text{max}} 32,6 \pm 9,8\text{ml/kg} \cdot \text{min}$ . Im Vergleich zu Gesunden war die Leistungsfähigkeit um etwa 20-25% vermindert ( $P_{\text{max}}$  erwartet  $76,4 \pm 24,4\%$ ,  $VO_{2\text{max}}$  erwartet  $79,3 \pm 23,8\%$ ). Die Atemparameter und Anstrengungsgrößen zeigten im Mittel folgende Abbruchwerte:  $AF_{\text{max}} 53,4 \pm 10,9/\text{min}$ ,  $AZV_{\text{max}} 1100 \pm 442\text{ml}$ ,  $AMV_{\text{max}} 57,9 \pm 25,2\text{ml}$ ,  $AZV_{\text{max}}/FEV1 0,80 \pm 0,18$ ,  $AZV_{\text{max}}/FVK 0,54 \pm 0,12$  und  $AMV_{\text{max}}/MVV 1,04 \pm 0,18$ . Auffallend im Vergleich zum gesunden Respirationstrakt waren insbesondere die deutlich erhöhten sogenannten Anstrengungsgrößen, vor allem der Quotient  $AMV_{\text{max}}/MVV$ . Die BGA zeigte im Mittel bei Belastungsabbruch gegenüber Gesunden einen auffallend starken  $pCO_2$ -Anstieg ( $47,3 \pm 9,8\text{mmHg}$ ), sowie einen verstärkten  $pO_2$ - und  $SO_2$ -Abfall ( $63,1 \pm 14,2\text{mmHg}$  bzw.  $84,5 \pm 9,6\%$ ) bei Normalwerten für pH und BA ( $7,262 \pm 0,058$  bzw.  $-6,2 \pm 4,1\text{mmol/l}$ ).

Das Laktat<sub>Ruhe</sub> des Gesamtkollektivs betrug durchschnittlich  $0,83 \pm 0,30$  mmol/l, bei Abbruch  $7,39 \pm 2,24$  mmol/l mit einer breiten Spanne speziell des Abbruchwertes. Das Laktat<sub>Ruhe</sub> zeigte keine Korrelation zu den Werten der Anthropometrie, der BGA und der Lungenfunktion, allerdings mit einigen kardiorespiratorischen Funktionsgrößen vor Belastung (z. B.  $AMV_{Ruhe}$ ,  $HF_{Ruhe}$ ), was in multiplen Regressionsanalysen bestätigt wurde. Das Laktat<sub>max</sub> war in Einzelanalysen deutlich abhängig von der Lungenfunktion, dem Ernährungszustand (gemessen am BMI bzw. KG) und der BGA. Auch waren eine hohe  $P_{max}$  und eine hohe  $VO_{2max}$  mit hohen Laktatwerten korreliert. In der multiplen Regressionsanalyse ergaben sich die Lungenfunktion als Hauptfaktor (etwa 30%), der BMI bzw. das KG als zweiter Faktor.

Die absolute und relative Leistung und die kardiorespiratorischen Messgrößen an der 2-, 3- und 4mmol-Schwelle zeigten Abhängigkeiten vom Geschlecht ( $P$ ,  $VO_2$ , AZV und AMV), Alter ( $HF$ ,  $VO_2$ , AF, AZV) und Schweregrad der Lungenfunktionsstörung ( $P$ ,  $VO_2$ , AZV, AMV). Dies ließ sich in der Regressionsanalyse zu 50-85% durch die Vorbelastungswerte erklären.

Die prozentuale Inanspruchnahme an den Schwellen war abhängig von der Lungenfunktion und praktisch unabhängig von Alter und Geschlecht, jedoch lag die Erklärungsgüte nur zwischen 15 und 50%. Erwartungsgemäß zeigte sich eine erhöhte Ausnutzung der Atmungsgrößen, insbesondere des AZV. Die Werte an der 2mmol-Schwelle lagen bei 50% der  $P$ , 80% der  $HF$ , 65% der  $VO_2$ , 70% der AF, 87% des AZV, 60% des AMV und 55% der Borg-Werte.

## 5.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

In den folgenden beiden Kapiteln (5.2.1 bis 5.2.2) werden zunächst die Werte der Anthropometrie, der Lungenfunktionsprüfung, der BGA und der sonstigen spiroergometrischen Funktionsgrößen in Ruhe diskutiert, dann mit anderen Studien verglichen und gleichzeitig die Einteilung des Patientenkollektivs erklärt. Als vergleichbare ZF- bzw. COPD-Studien wurden in erster Linie diejenigen angesehen,

in denen ZF- bzw. COPD-Patienten ebenfalls einen Maximaltest auf dem Fahrradergometer mit Laktatbestimmung durchführten (z. B. Gruber et al. 1997 und 1999, Gulmans et al. 1999, Maltais et al. 1996, McLoughlin et al. 1997, Nikolaizik et al. 1998) und/oder in denen überwiegend dieselben spiroergometrischen Funktionsgrößen, insbesondere die sogenannten Anstrengungsgrößen der Atmung gemessen wurden (z. B. Freeman et al. 1993, Friedrichs et al. 1992, Marcotte et al. 1986, McKone et al. 1999).

Danach (Kapitel 5.2.3) werden die Abbruchwerte der Belastungstests diskutiert. Im Vergleich mit anderen Studien soll dabei anhand der gefundenen Maximalwerte und der Abbruchkriterien die „Güte“ der jeweiligen Ausbelastung untersucht werden. Gleichzeitig werden die Daten mit Gesunden verglichen und geschlechtsbedingte Unterschiede aufgezeigt bzw. erläutert.

### **5.2.1 Anthropometrie, Lungenfunktion und BGA**

Unser ZF-Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 82 Patienten (42 männlich, 40 weiblich) im Alter von 8–39 Jahren, also eine relativ große Patientenzahl mit einem breitem Altersspektrum. Der Altersdurchschnitt in dieser Studie lag bei  $21,9 \pm 7,9$  Jahren, wobei der Anteil der über 18jährigen bzw. Erwachsenen ZF-Patienten mit  $n=45$  verhältnismäßig hoch war.

Nur in der Gruber-Studie (1997) fand sich eine vergleichbar hohe Probandenzahl ( $n=93$ ). Ansonsten lag die Zahl der untersuchten Patienten in den Vergleichsstudien zwischen  $n=7$  (Gruber et al. 1999) und  $n=50$  (Marcotte et al. 1986). Die Kombination von großer Fallzahl und breitem Altersspektrum ermöglicht, Zusammenhänge mit dem Alter besser herauszuarbeiten; dies gilt auch für die Krankheitsschwere.

Bei Gesunden ist bekannt, dass die Laktatbildung bei Belastung eine Altersabhängigkeit aufweist (Simon et al. 1981, Weltman 1995). Deshalb wurden unsere Patienten zur genaueren Untersuchung des Laktatverhaltens bei Belastung

entsprechend der Gruber-Studie von 1997 in drei Altersgruppen eingeteilt: 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 ( $n=45$ ).

Der Absolutwert der FEV1 betrug in dieser Arbeit im Mittel  $1443\pm 694$ ml, was durchschnittlich  $47,6\pm 23,6\%$  des Erwartungswertes Gesunder entspricht. Die große Spanne (16–118%) verdeutlicht den breiten Bereich der vertretenen Erkrankungsstadien: ZF-Patienten, die kurz vor einer Lungentransplantation standen, waren ebenso eingeschlossen wie praktisch Lungengesunde mit normalen oder sogar leicht überdurchschnittlichen Lungenfunktionswerten.

Der durchschnittliche Erwartungswert der FEV1 lag in den Vergleichsstudien zum Teil wesentlich höher ( $58,3\pm 16,3\%$  bei Gulmans et al. 1999,  $71,4\pm 21,9\%$  bei Gruber et al. 1999,  $60,0\pm 23,0\%$  bei Marcotte et al. 1986 und  $80,4\pm 15,6\%$  bei McLoughlin et al. 1997), was für einen geringeren Anteil an Patienten mit einer schwer eingeschränkten Lungenfunktion bzw. einem fortgeschrittenen Krankheitsbild spricht. Die COPD-Studie von Maltais et al. 1996 zeigte einen vergleichbaren Erwartungswert der FEV1 ( $40,0\pm 9,0\%$ ). In der Gruber-Studie (1997) und der Nikolaizik-Studie (1998) waren nur die Absolutwerte der FEV1 ( $1990\pm 870$ ml bzw.  $2260\pm 750$ ml) angegeben. Nach eigenen Berechnungen mit den Formeln von Quanjer 1993 entsprachen die Absolutwerte der FEV1 in der Gruber-Studie einem durchschnittlichen Erwartungswert der FEV1 von 53,7%, also leicht höher verglichen mit unserer Studie. Der Erwartungswert der FEV1 ließ sich für die Nikolaizik-Studie nicht berechnen, da die Körpergrößen der Probanden nicht angegeben wurden.

Unser Kollektiv wurde hinsichtlich des Schweregrades der pulmonalen Erkrankung in drei Gruppen eingeteilt. Als typische Größe zur Messung des Zustandes der Lungenfunktion wurde der Erwartungswert der FEV1 gewählt. Die Lungenfunktion ist eng mit der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden: Mit abnehmender Lungenfunktion sinkt die körperliche Leistungsfähigkeit. Dies wurde auch für ZF-Erkrankte nachgewiesen (Cropp et al. 1982, Marcotte et al. 1986, Orenstein et al. 1991, Freeman et al. 1993, Oelberg et al. 1998). Deshalb ist die

Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung auch eine Einteilung nach der Leistungsfähigkeit. Der klinische Zustand der ZF-Patienten, insbesondere der Schweregrad der Lungenfunktion ist daher von großer Bedeutung für den erwarteten Leistungsstand und die Interpretation der Ergebnisse.

Die Einteilung nach dem Schweregrad der Lungenfunktionsstörung erfolgte entsprechend vergleichbarer Studien (z. B. Cropp et al. 1982) in drei Gruppen: Als leicht Erkrankte galten Patienten mit einem Erwartungswert der FEV1 > 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 < 40% (n=42). Die ungleichen Gruppengrößen schwächen zwar die statistische Aussagekraft, allerdings ist es beim Krankheitsbild der ZF schwierig, Patienten mit Erwartungswerten der FEV1 > 70%, welche annähernd Normalwerten entsprechen, zu rekrutieren. Entsprechend dem chronisch progredienten Charakter der Erkrankung sind die meisten Patienten mit solchen Lungenwerten relativ jung und damit oftmals noch nicht in der Lage, einen validen symptomlimitierten Belastungstest durchzuführen. Zudem sind solche Patienten oftmals (noch) nicht oder nicht regelmäßig in die Betreuung von ZF-Spezialambulanzen eingebunden. Mit 42 Probanden war die Gruppe mit einem schweren Erkrankungsgrad in unserer Studie am stärksten vertreten. Gerade diese Patientengruppe wurde in den bisherigen Veröffentlichungen über Sport und ZF am wenigsten untersucht.

Die Werte der BGA, insbesondere der  $pO_{2Ruhe}$ , stellen ein weiteres Kriterium für die Einschätzung der Krankheitsschwere bzw. den Zustand der Lungenfunktion dar (Friedrichs et al. 1992). Die durchschnittlichen Ruhewerte der BGA ( $SO_{2Ruhe}$   $93,9 \pm 2,6\%$ ,  $pCO_{2Ruhe}$   $40,2 \pm 4,0$  mmHg und  $pO_{2Ruhe}$   $72,7 \pm 9,7$  mmHg) unserer ZF-Patienten deuten bereits auf eine chronisch respiratorische Partialinsuffizienz hin. Die Minimal- ( $SO_{2Ruhe}$   $82,4\%$ ,  $pCO_{2Ruhe}$   $27,8$  mmHg und  $pO_{2Ruhe}$   $49,6$  mmHg) und Maximalwerte ( $SO_{2Ruhe}$   $97,2\%$ ,  $pCO_{2Ruhe}$   $53,0$  mmHg und  $pO_{2Ruhe}$   $96,7$  mmHg) unterstreichen jedoch erneut den breiten Bereich der Krankheitsschwere von schwerbetroffenen bis praktisch lungengesunden ZF-Patienten. Der pH-Wert in Ruhe, welcher angibt, ob die vorliegende Störung kompensiert oder dekompensiert

ist, war zwischen unseren ZF-Patienten ( $\text{pH}_{\text{Ruhe}} 7,427 \pm 0,025$ , 7,343–7,475) und Gesunden vergleichbar.

In den Studien von Nikolaizik et al. (1998), Marcotte et al. (1986) und McLoughlin et al. (1997) waren vergleichbare Ruhewerte für die BGA zu finden. Lediglich in der Gulmans-Studie (1999) waren deutlich höhere bzw. praktisch normale Werte für die  $\text{SO}_{2\text{Ruhe}} 96,0 \pm 2,0\%$  zu sehen, was gegen eine  $\text{O}_2$ -Minderversorgung oder respiratorische Insuffizienz seines Patientenkollektivs spricht. In den beiden Gruber-Studien (1997 und 1999) waren keine BGA-Werte angegeben.

#### Vergleich zwischen den Geschlechtern:

Die anthropometrischen Daten (Alter, Körpergröße, KG und BMI) wiesen ebenso wie die Erwartungswerte der FEV1 und MEF50, die  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$  und die Ruhewerte der BGA keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Lediglich die Absolutwerte der FVK sowie die  $\text{VO}_{2\text{Ruhe}}$  und das  $\text{AZV}_{\text{Ruhe}}$  waren bei den männlichen Patienten signifikant höher als die Vergleichswerte bei den weiblichen Patienten. Ein Zusammenhang zwischen der absoluten FVK bzw. dem  $\text{AZV}_{\text{Ruhe}}$  und der Körpergröße ist bekannt (Böning und Hütler 1999), doch auch körpergrößenbezogen waren zwar geringere, aber dennoch signifikante Unterschiede nachzuweisen. Neben dem biologischen Einfluss könnte die geschlechtsspezifisch anders gewichtete Bedeutung von sportlichen Aktivitäten sein: Sport spielt bei Männern eine größere Rolle und führt dementsprechend zu einem besseren Trainingszustand (Keul 1988), was gleichzeitig auch die höhere  $\text{VO}_{2\text{Ruhe}}$  der männlichen Patienten erklärt. Eine größere Bedeutung von Sport bei Männern, fanden Stanghelle et al. (1988), Orenstein et al. (1991) und Boas (1997) auch in ihren ZF-Studien.

### 5.2.2 Abbruchwerte

In früheren ZF-Studien wurden bereits die Schwierigkeiten hinsichtlich einer objektiven Aussage zur maximalen Ausbelastung diskutiert (Godfrey et al. 1971, Cerny et al. 1982), da diese im Gegensatz zu Belastungsuntersuchungen bei Gesunden zumeist durch krankheitsspezifische Faktoren wie die veränderte pulmonale Situation der Patienten beeinflusst wird. In ZF-Studien, in denen ebenfalls maximal getestet wurde, wird oft von einer Maximalbelastung und folglich von Maximalwerten gesprochen, was eine Vergleichbarkeit suggeriert. Die Abbruchkriterien der Belastungstests sind jedoch unterschiedlich definiert oder es fand möglicherweise keine „echte“ Ausbelastung statt. Dies muss bei der Interpretation dieser Maximalwerte unbedingt beachtet werden.

Zur objektiven Beurteilung der Ausbelastung bei Gesunden in fahrradergometrischen Untersuchungen kann die erreichte  $HF_{max}$  herangezogen werden. Die sogenannte Maximalfrequenz wird von Rost 2001 mit 220 Schlägen/min minus Lebensalter in Jahren, die untere maximale Grenzfrequenz mit 200 Schlägen/min minus Lebensalter in Jahren und die Submaximalfrequenz mit 180 Schlägen/min minus Lebensalter in Jahren (jeweils  $\pm 10$  Schläge/min) angegeben, wobei letztere vor allem bei kardial erkrankten Patienten als Abbruchkriterium Anwendung findet.

Als weiteres Ausbelastungskriterium während (spiro)ergometrischer Testungen bei Gesunden gilt ein Laktat<sub>max</sub>-Wert über 8mmol/l im Blut (in Neumann und Schüler 1994, Jones und Doust 2001).

Schließlich stellt das subjektive Belastungsempfinden nach Borg oder RPE, (*ratings of perceived exertion*, Skala der empfundenen Belastung) eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Ausbelastung dar (Eston und Williams 2001, Rost 2001).

Die erreichten maximalen Atemminutenvolumina finden als „reine“ Ausbelastungskriterien keine Anwendung, jedoch deuten  $AF_{max} > 50/\text{min}$  bei Gesunden auf eine intensive Belastung hin (in Neumann und Schüler 1994).

In der vorliegenden Studie wurde subjektiv ausbelastet, nur in einem Fall wurde der Test vom Versuchsleiter aufgrund starker Entsättigung und klinischer Zeichen schwerster pulmonaler Belastung (Hustenattacken, deutliche Zyanosezeichen) der Test abgebrochen. Der erhobene Borg-Wert von 20 ließ jedoch auch hier subjektiv auf eine maximale Ausbelastung schließen.

Als Abbruchgründe wurden in unserer Studie in 24 Fällen muskuläre Erschöpfung, in 14 Fällen Luftmangel und in 44 Fällen muskuläre Erschöpfung **und** Luftmangel angegeben. Bei Gesunden hingegen ist während fahrradergometrischer Untersuchungen meist die Erschöpfung der peripheren Muskulatur leistungslimitierend (in Hollmann und Hettinger 2000). Diese stellt jedoch bei ZF-Patienten sowohl objektiv als auch subjektiv oft nicht den alleinigen leistungsbegrenzenden Faktor dar.

In den bereits erwähnten Vergleichsstudien wurde mit einer Ausnahme ebenfalls subjektiv ausbelastet. Lediglich in der Gruber-Studie (1997) wurden neben der subjektiven Ausbelastung zusätzliche Abbruchkriterien definiert: Erreichen einer Belastung von  $2,5\text{W/kg}$  bzw. einer Belastungszeit von 15min, Abfall der  $SO_{2max}$  um 15% bzw. absolut unter 78%, sowie Anstieg des  $pCO_{2max}$  auf über 55mmHg.

In den folgenden Abschnitten sollen die erreichten Abbruchwerte der  $P_{max}$ , der  $VO_{2max}$ , der  $HF_{max}$ , der Atmungsgrößen sowie der BGA nach Betrachtung und Vergleich mit anderen Studien hinsichtlich ihrer Bedeutung als Maßstab einer Ausbelastung diskutiert werden. Im Anschluss wird noch ein Vergleich zwischen den Geschlechtern gezogen.



P<sub>max</sub>: Die mittlere, relative P<sub>max</sub> des Gesamtkollektivs betrug in unseren Belastungstests  $2,1 \pm 0,7 \text{ W/kg}$ , was  $76,4 \pm 24,4\%$  der Referenzwerte Gesunder nach Löllgen (2000) entspricht.

In der Gruber-Studie (1997) war die mittlere relative P<sub>max</sub> mit  $2,0 \pm 0,5 \text{ W/kg}$  in etwa vergleichbar, in den Studien von Gruber et al. (1999) mit  $2,6 \pm 0,3 \text{ W/kg}$ , Gulmans et al. (1999) mit  $3,0 \pm 0,7 \text{ W/kg}$  und Marcotte et al. (1986) mit  $2,5 \pm 0,7 \text{ W/kg}$  zum Teil wesentlich höher als in unserer Studie. Bei McLoughlin et al. (1997) waren keine Vergleichsgrößen der P<sub>max</sub> zu finden, bei Nikolaizik et al. (1998) lediglich die Absolutwerte der P<sub>max</sub> ( $166 \pm 48 \text{ W}$ ).

Zwischen der relativen P<sub>max</sub> und dem Erwartungswert der FEV1 bestand in unserer Studie eine hohe Korrelation ( $r=0,800$ ). Verwendet man die daraus resultierende Geradengleichung  $y=0,937+(0,0243 \cdot \text{FEV1 \%erwartet})$ , lassen sich für die relative P<sub>max</sub> theoretisch folgende Erwartungswerte errechnen:  $2,7 \text{ W/kg}$  bei Gruber (1997),  $2,2 \text{ W/kg}$  bei Gruber et al. (1999),  $2,7 \text{ W/kg}$  bei Gulmans et al. (1999) und  $2,4 \text{ W/kg}$  bei Marcotte et al. (1986). Daraus lässt sich ableiten, dass in der Gruber-Studie (1997) die erwartete relative P<sub>max</sub> nicht erreicht wurde. Hinsichtlich der um etwa 6% höheren Erwartungswerte der FEV1 in seiner Studie müsste auch die relative P<sub>max</sub> etwas höher als in unserer Studie liegen. Man kann anhand der gefundenen relativen P<sub>max</sub> vermuten, dass ein Großteil seiner Patienten demnach nicht ausbelastet war. Demgegenüber wurde in der Gruber-Studie (1999) und bei Marcotte et al. (1986) die errechnete bzw. erwartete relative P<sub>max</sub> annähernd erreicht, was eine mit unserer Studie vergleichbare Ausbelastung nahe legt. In der Gulmans-Studie (1999) wird der Erwartungswert sogar überschritten, was einen Hinweis darauf liefert, dass sogar eine noch höhere Ausbelastung als in unserer Studie möglich ist. Auf das unterschiedliche Patientenkollektiv besonders in dieser Studie wurde jedoch bereits hingewiesen (Kapitel 5.2.1). Die um 10–12% höheren Erwartungswerte der FEV1 lassen auch eine höhere relative P<sub>max</sub> erwarten.

VO<sub>2max</sub>: Die relative VO<sub>2max</sub> betrug in unserer Studie durchschnittlich  $32,6 \pm 9,8 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$ . Sie liegt mit  $79,3 \pm 23,8\%$  durchschnittlich etwa 20% unterhalb des

Erwartungswertes untrainierter Gesunder (36–48ml/kg\*min in Löllgen 2000) und entspricht in etwa den Erwartungswerten der relativen  $P_{\max}$ .

In der Gruber-Studie (1997) lag die mittlere relative  $VO_{2\max}$  mit  $29,3\pm 5,9$ ml/kg\*min etwas niedriger als in unserer Studie, ein weiterer Hinweis darauf, dass in Anbetracht der höheren Erwartungswerte der FEV1 in dieser Untersuchung ein Großteil der Probanden vermutlich nicht ausbelastet wurde.

Bei Gruber et al. (1999) und Gulmans et al. (1999) war die durchschnittliche relative  $VO_{2\max}$  hingegen mit  $38,5\pm 8,1$ ml/kg\*min und  $44,9\pm 10,3$ ml/kg\*min deutlich höher als in unserer Studie, bei Marcotte et al. (1986) und McLoughlin et al. (1997) mit  $33\pm 10$ ml/kg\*min und  $32,4\pm 5,7$ ml/kg\*min in etwa vergleichbar und bei Nikolaizik et al. (1998) mit  $30,9\pm 7,2$  ml/kg\*min etwas niedriger. Auch hier kann man aufgrund der hohen Korrelation ( $r=0,766$ ) zwischen dem Erwartungswert und der relativen  $VO_{2\max}$  mithilfe der resultierenden Geradengleichung  $y=18,181+(0,295*FEV1 \text{ \%erwartet})$  theoretische Erwartungswerte für die relative  $VO_{2\max}$  berechnen. In der Gruber-Studie (1999) und der Gulmans–Studie entsprechen dabei die errechneten Erwartungswerte den gefundenen Werten der relativen  $VO_{2\max}$ , in der Marcotte–Studie hingegen lag der gefundene Wert etwas, in der McLoughlin–Studie deutlich unter dem errechneten Erwartungswert ( $35,9$ ml/kg\*min bzw.  $41,9$ ml/kg\*min). Dies liefert uns einen weiteren Anhaltspunkt darauf, dass ein Großteil der Patienten in diesen Studien nicht ausbelastet wurde. In der Nikolaizik–Studie ließ sich aufgrund der fehlenden Angabe des Erwartungswertes der FEV1 mit der oben angegebenen Geradengleichung kein Erwartungswert für die relative  $VO_{2\max}$  berechnen.

HF<sub>max</sub>: Die  $HF_{\max}$  der Gesamtstichprobe betrug in unserer Studie im Mittel  $178\pm 17$ /min. Nach Rost (2001) beträgt die sogenannte untere maximale Grenzfrequenz  $200/\text{min}$  minus Lebensalter. Mit Erreichen dieser Frequenz treten 96% der Menschen während einer Fahrradergometrie in den Maximalbereich ein. Die untere maximale Grenzfrequenz Gesunder ( $200/\text{min}$  minus 21,9 Jahre), nämlich  $178/\text{min}$ , wurde in unseren Belastungstests im Mittel exakt erreicht. Dies ist ein weiterer Hinweis für eine stattgefundenene Ausbelastung in unserer Studie. Jedoch

deutet die Tatsache, dass lediglich der Mittelwert der  $HF_{max}$  des Gesamtkollektivs diesen Grenzbereich erreicht darauf hin, dass die Hälfte der Probanden unterhalb der maximalen Grenzfrequenz liegt.

In den beiden Gruber-Studien betrug die mittlere  $HF_{max}$   $161\pm 15/\text{min}$  (1997) und  $163\pm 4/\text{min}$  (1999), das Durchschnittsalter 20,3 Jahre und 27,4 Jahre, was unter Anwendung der obigen „Formel“ bedeutet, dass im Durchschnitt die untere maximale Grenzfrequenz nicht erreicht wurde.

Die  $HF_{max}$  war in den Studien von Gulmans et al., Nikolaizik et al. und Marcotte et al. mit unseren Untersuchungen vergleichbar ( $176\pm 9/\text{min}$ ,  $175\pm 11/\text{min}$  und  $175\pm 13/\text{min}$ ). Bezogen auf das Durchschnittsalter der Probanden in diesen Studien (14,1 Jahre, 21,0 Jahre und 20,0 Jahre), erreichten jedoch lediglich die beiden letztgenannten Studien annähernd die untere maximale Grenzfrequenz. In der McLoughlin-Studie waren keine Werte der  $HF_{max}$  zu finden.

Darüber hinaus zeigten Freeman et al. (1993), dass die  $HF_{max}$  bei ZF-Patienten keine theoretischen Maximalwerte erreicht, das kardiale System also nicht leistungsbegrenzend wirkt. Die  $HF_{max}$  ist deshalb zur Beurteilung einer Ausbelastung bei ZF-Patienten nur bedingt geeignet. Sie kann jedoch herangezogen werden, um eigene Werte mit denen in Studien, die auch für sich beanspruchen maximal getestet zu haben, zu vergleichen. Die gefundenen Werte der  $HF_{max}$  liefern somit ebenfalls einen Hinweis darauf, dass in Studien von Gulmans, Marcotte und Nikolaizik eine annähernd vergleichbare und in den Gruber-Studien keine vollständige Ausbelastung stattgefunden hat.

Abbruchwerte der Atmungsgrößen und Anstrengungsgrößen: Nach Böning und Hütler (1999) reguliert der gesunde Respirationstrakt die Steigerung des AMV eher durch die Zunahme des AZV als durch eine Zunahme der AF. Bei Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen ist diese Regulation nicht möglich, sie versuchen das erforderliche AMV durch eine Steigerung der AF zu erzielen (Wasserman 1996).

Die  $AF_{max}$  der Gesamtstichprobe lag in unserer Studie im Mittel bei  $53,4 \pm 10,9$ /min und damit über der Grenzfrequenz Gesunder, die mit ca. 45/min angegeben wird (Wasserman 1996). Gesunde Erwachsene können bei extremen Belastungen  $AF_{max} > 50$ /min erreichen (in Neumann und Schüler 1994). Die gemessenen  $AF_{max}$ -Werte unserer Studie geben damit einen weiteren Anhaltspunkt für die „Güte“ der Ausbelastung. Die  $AF_{max}$  in der Gruber-Studie von 1997 war mit  $37 \pm 10$ /min wesentlich niedriger, was gegen eine Ausbelastung spricht oder andere krankheitsbedingte Ursachen haben muss. In den anderen Vergleichsstudien wurden keine Werte der  $AF_{max}$  gefunden.

An ZF Erkrankte benötigen größere Atemvolumina auf allen Belastungsstufen als gesunde Vergleichspersonen (Cerny et al. 1982). Die erhöhte Ventilation während Belastungen ist der Versuch, die für eine Belastung benötigte alveoläre Ventilation trotz vergrößertem Totraumvolumen zu erhalten. ZF-Patienten sind jedoch in der Lage, ihre Atemgrenzwerte vollständig zu mobilisieren bzw. sogar zu überschreiten (Boas 1997, Godfrey und Mearns 1971, McKone et al. 1999, Freeman et al. 1993). Als Größe zur Beurteilung der Ausbelastung bei ZF-Patienten eignet sich der Quotient oder die sogenannte Anstrengungsgröße  $AMV_{max}/MVV$  (Freeman et al. 1993, Marcotte et al. 1986, McLoughlin et al. 1997, McKone et al. 1999). Dieser lag im gesamten Patientenkollektiv durchschnittlich bei  $1,04 \pm 0,18$  oder  $104 \pm 18\%$ , was ein Überschreiten der ventilatorischen Leistungsgrenze bedeutet. Gesunde Vergleichspersonen benötigen lediglich etwa 70% des MVV bei maximaler Belastung (Boas 1997, Freeman et al. 1993). Es bleibt also eine Reserve. Dies ist unter anderem der Grund für die Argumentation, dass bei Gesunden die Lunge nicht leistungslimitierend wirkt. Die Möglichkeit des Überschreitens des theoretischen Atemgrenzwertes bei ZF-Patienten wird in den Studien von Godfrey und Mearns (1971) bestätigt, zum selben Ergebnis kamen McKone et al. (1999) sowie Freeman et al. (1993). In seiner Studie schreibt Letztgenannter, dass „ZF-Patienten ihren MVV erreichen oder sogar überschreiten, bevor die HF ihre Grenze erreicht; weitere ventilatorische Reserven sind jedoch nicht vorhanden“. Der Grund für den Belastungsabbruch müsste somit im überwiegenden Teil der Fälle eine Folge der eingeschränkten respiratorischen Kapazität sein, was in unserer Studie bestätigt

wird: In 14 Fällen wurde als Abbruchgrund Atemnot alleine, in 44 Fällen Atemnot in Kombination mit muskulärer Erschöpfung angegeben.

Zum Vergleich zeigen die Freeman- und Marcotte-Studie für den Quotienten  $AMV_{max}/MVV$  Werte von  $0,96\pm 0,29$  bzw.  $0,93\pm 0,19$ , welche gegenüber Gesunden ebenfalls erhöht sind. Die Quotienten sind zwar niedriger als in unserer Studie, die um etwa 12% höheren Erwartungswerte der FEV1, gleichbedeutend mit einem „gesünderen“ Patientenkollektiv, lassen aber auch eine geringere pulmonale Beanspruchung bei Belastungsabbruch erwarten und sprechen nicht gegen eine Ausbelastung. In weiteren Studien von Friedrichs et al. (1992) und McKone et al. (1999) fanden sich ebenfalls erhöhte  $AMV_{max}/MVV$ -Quotienten ( $0,83\pm 0,34,3$  und  $0,98\pm 0,27$ ), bei Erwartungswerten der FEV1 von  $75\pm 24\%$  und  $56\pm 4,7\%$ . In der Studie von McLoughlin et al. (1997) lag der  $AMV_{max}/MVV$ -Quotient mit  $63,5\pm 15,3$  jedoch unterhalb, die Erwartungswerte der FEV1 mit  $80,4\pm 15,6\%$  hingegen im Normalbereich Gesunder.

Als Maß für die Ausschöpfung der respiratorischen Kapazität wurden in unserer Studie zusätzlich die Quotienten  $AZV_{max}/FVK$  und  $AZV_{max}/FEV1$  bestimmt. Im Mittel lag der Quotient  $AZV_{max}/FVK$  der Gesamtstichprobe bei  $0,54\pm 0,12$  oder  $54\pm 12\%$  und damit im Normalbereich (50-60%) gesunder Vergleichspersonen (in Neumann und Schüler 1994). Anhand der breiten Spanne von 36–93% wird jedoch ersichtlich, dass der Normalbereich zum Teil deutlich überschritten wurde. Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass aufgrund der chronischen Obstruktion der ZF-Patienten die FEV1 gegenüber der FVK die bessere Messgröße darstellt, um die schnell mobilisierbare maximale Atemtiefe zu charakterisieren. Allerdings gibt es in der gefundenen Literatur keine Vergleichswerte. Der Quotient  $AZV_{max}/FEV1$  betrug in unserer Studie im Durchschnitt  $0,80\pm 0,18$  oder  $80\pm 18\%$ . Unter der Annahme, dass die FEV1 bei lungengesunden Menschen etwa 85% der FVK beträgt, errechnet sich über den Normalbereich von  $AZV_{max}/FVK$  für den Quotienten  $AZV_{max}/FEV1$  ein Erwartungsbereich von etwa 60–70%. Das Überschreiten dieses Bereiches ist ein weiterer Anhaltspunkt für die übermäßige pulmonale Beanspruchung bei ZF-Patienten.

Abbruchwerte der BGA: Die Werte der BGA bei Belastungsabbruch lagen wesentlich über ( $p\text{CO}_{2\text{max}}$   $47,3\pm 9,8\text{mmHg}$ ), bzw. unter ( $p\text{O}_{2\text{max}}$   $63,1\pm 14,2\text{mmHg}$ ,  $\text{SO}_{2\text{max}}$   $84,5\pm 9,6\%$ ) den Referenzwerten Gesunder (in Löllgen 2000), lediglich der  $\text{pH}_{\text{max}}$  ( $7,262\pm 0,058$ ) und die  $\text{BA}_{\text{max}}$  ( $-6,2\pm 4,1\text{mmol/l}$ ) zeigten mit Gesunden vergleichbare Werte. Vergleichbare Abbruchwerte ( $\text{SO}_{2\text{max}}$   $87,6\pm 5,3\%$ ,  $p\text{O}_{2\text{max}}$   $60,5\pm 8,6\text{mmHg}$ ) zu unserer Studie fanden sich bei Nikolaizik et al. (1998). In den Studien von Freeman et al. (1993) und Gulmans et al. (1999) war die  $\text{SO}_{2\text{max}}$  bei Belastungsabbruch durchschnittlich deutlich höher ( $90,1\pm 5,3\%$ ,  $92\pm 5\%$ ) und entsprach den Abbruchwerten gesunder Vergleichspersonen; der Erwartungswert der FEV1 lag in diesen Studien allerdings 11–12% über denen in unserer Studie. Werte der BGA fanden sich in der Gruber-Studie (1997) nicht, obwohl sie als Abbruchkriterien definiert wurden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass unter diesen Abbruchbedingungen (Abfall der  $\text{SO}_{2\text{max}}$  um 15% bzw. absolut unter 78%, Anstieg des  $p\text{CO}_{2\text{max}}$  auf 55mmHg) bei 22 Patienten unseres Kollektivs ein frühzeitigerer Abbruch stattgefunden hätte.

#### Vergleich zwischen den Geschlechtern:

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen für die männlichen Patienten signifikant höhere Werte der absoluten und relativen  $P_{\text{max}}$  sowie der relativen  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , der prozentuale Unterschied beträgt dabei etwa 15–30%. Diese Unterschiede sind auch bei Gesunden zu finden (in Löllgen 2000), wobei bei Extremsportlern noch größere prozentuale Unterschiede auftreten können (in Hollmann und Hettinger 2000).

Diese Ergebnisse stehen ebenfalls im Einklang mit den Studien von Orenstein et al. (1991) und Stanghelle et al. (1988). Erstgenannter fand bei weiblichen ZF-Patienten signifikant niedrigere Werte für die  $P_{\text{max}}$  sowie die absolute und relative  $\text{VO}_{2\text{max}}$ . Ursächlich hierfür seien, neben biologisch bedingten Unterschieden, die Folgen des unterschiedlichen Aktivitätsniveaus. Stanghelle et al. (1988) zeigten, dass männliche ZF-Patienten doppelt so häufig sportlich aktiv waren wie weibliche ZF-Patienten. Eine Sportanamnese wurde in unserer Studie nicht erhoben, was eine Analyse in diese Richtung nicht erlaubt. In den anderen oben aufgeführten Studien

werden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erwähnt. Hinsichtlich der Arbeitsweise der Atmung zeigten sich bei den männlichen Patienten höhere Werte für das absolute und relative  $AZV_{max}$ , in der Gruber-Studie (1997) wird dies bestätigt. Eine Erklärung könnte in der größeren FVK der männlichen Patienten liegen. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede der Abbruchwerte der  $HF_{max}$ , der übrigen Atemgrößen sowie den Werten der BGA waren entsprechend den Ergebnissen bei gesunden Vergleichspersonen nicht nachzuweisen (in Löllgen 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser an ZF erkranktes Patientenkollektiv im Durchschnitt eine im Vergleich zu Gesunden um etwa 20-25% reduzierte relative  $P_{max}$  und eine um etwa 20% reduzierte relative  $VO_{2max}$  aufweist. Die verminderte Leistungsfähigkeit wird in zahlreichen ZF-Studien bestätigt (Cropp et al. 1982, Marcotte et al. 1986, Friedrichs et al. 1992, Freeman et al. 1993, Cabrera et al. 1993, Boas et al. 1996, Boas 1997, Shah et al. 1997 und 1998). Im Hinblick auf die hohe Korrelation zwischen Leistungsfähigkeit und dem Erwartungswert der FEV1 und im Vergleich mit anderen ZF-Studien können die erreichten Werte in unseren Belastungstests als Ausbelastungswerte angesehen werden. Zur Beurteilung einer Ausbelastung bei ZF-Patienten eignen sich die Abbruchwerte ( $P_{max}$ ,  $VO_{2max}$ ,  $HF_{max}$ ,  $BGA_{max}$ ) nicht, jedoch lässt sich anhand der gefundenen Zusammenhänge abschätzen, ob in Studien, die maximale Werte für sich beanspruchen, eine Ausbelastung stattgefunden hat und damit eine direkte Vergleichbarkeit möglich ist. Als sinnvolle Größen zur Beurteilung einer Ausbelastung und gleichbedeutend als Ausdruck der Beanspruchung oder Erschöpfung der respiratorischen Kapazität eignen sich demgegenüber die Quotienten oder sogenannten Anstrengungsgrößen  $AZV_{max}/FEV1$  und  $AMV_{max}/MVV$ , die im Vergleich mit Gesunden wesentlich erhöht sind. Somit müssen die Vergleichsstudien, z. B. die Gruber-Studie (1997) und die McLoughlin-Studie (1997) hinsichtlich ihrer Maximalwerte äußerst kritisch betrachtet werden, da anhand obiger Kriterien keine wirkliche Ausbelastung stattgefunden hat. Dies hat vor allem für die im folgenden Kapitel untersuchten Laktatwerte bei Belastung große Bedeutung, da die Abbruchwerte nicht als Maximalwerte angesehen werden dürfen.

### 5.3 Laktat

In diesem Kapitel werden die Laktatmessungen der vorliegenden Studie anderen ZF-bzw. COPD-Studien, in denen ebenfalls Laktat bestimmt wurde (entsprechend Kapitel 5.2) gegenübergestellt, mögliche Einflussfaktoren auf das Ruhe- bzw. Abbruchlaktat aufgezeigt und diskutiert sowie nach eventuellen Unterschieden des Laktatverhaltens von ZF-Patienten gegenüber Gesunden gesucht.

#### 5.3.1 Laktat<sub>Ruhe</sub>

Laktat ist nicht nur das Endprodukt der Glykolyse, sondern steht gleichzeitig anderen Stoffwechselfvorgängen als Kohlenhydrat-Metabolit zur Verfügung. Die Laktatkonzentration im Blut hängt dabei vom Ausmaß der Produktion im anaerob arbeitenden Muskel und von der Eliminationsrate ab (Weicker 1994). Zu erwähnen ist, dass die energieliefernden Prozesse (anaerob und aerob) parallel bzw. zeitgleich ablaufen und sich nur in ihrem jeweiligen prozentualen Anteil unterscheiden. Das heißt, dass auch unter Ruhebedingungen ein, zwar nur sehr geringer Anteil an anaerob-laktazider Energiebereitstellung stattfindet, es sind aber Laktatwerte im Blut messbar. Unter Ruhebedingungen stehen Laktat und Pyruvat als Endprodukte der Glykolyse in einem metabolischen Gleichgewicht, der Quotient Laktat/Pyruvat beträgt normalerweise 10:1 (in Neumann und Schüler 1994).

In der vorliegenden Studie lag das gemessene Laktat<sub>Ruhe</sub> der Gesamtstichprobe im Mittel bei  $0,83 \pm 0,30 \text{ mmol/l}$ . Hinsichtlich der Referenzwerte Gesunder findet man unterschiedliche Angaben: Nach Thomas (1998) liegt dieser bei Gesunden  $< 1,8 \text{ mmol/l}$ , nach Greiling und Gressner (1989) zwischen 1,0 und  $1,78 \text{ mmol/l}$ , jeweils aus arterialisiertem Kapillarblut. Die Universitäten von Iowa (Department of Pathology) und San Francisco (Department of Laboratory Medicine) geben als Referenzwert (2002) für das Laktat<sub>Ruhe</sub>, ebenfalls aus arterialisiertem Vollblut,  $0,5\text{--}2,0 \text{ mmol/l}$  an. Zwischen Kindern und Erwachsenen wird dabei in keiner der Angaben unterschieden. Daraus wird ersichtlich, dass die obere Grenze des



Normalbereichs relativ einheitlich, die untere Grenze jedoch recht unterschiedlich angegeben wird. Eine Ursache liegt möglicherweise in der unteren Nachweisbarkeitsgrenze des  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ , diese wurde aber in keiner der gefundenen Quellen näher beschrieben.

Das  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$  unserer Gesamtstichprobe liegt je nach verwendeter Referenzwertangabe meist **im** unteren Normalbereich Gesunder oder geringfügig **niedriger**. Die  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte der jeweiligen Altersgruppen und eingeteilt nach dem Schweregrad der Lungenfunktion verhalten sich entsprechend.

Vergleichbare ZF- bzw. COPD-Studien zeigten ähnliche, im Normalbereich liegende ( $0,75 \pm 0,43 \text{ mmol/l}$  bei Gruber 1997;  $0,90 \pm 0,40 \text{ mmol/l}$  bei Maltais et al. 1996), aber auch höhere, ebenfalls im Normalbereich liegende  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte ( $1,63 \pm 0,47 \text{ mmol/l}$  bei Gruber et al. 1999,  $1,20 \pm 0,30 \text{ mmol/l}$  bei McLoughlin et al. 1997 und  $1,27 \pm 0,42 \text{ mmol/l}$  bei Nikolaizik et al. 1998). In der ZF-Studie von Gulmans et al. (1999) waren keine  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte angegeben.

Wir wollten zunächst herausfinden, ob charakteristische Ausgangsgrößen der Anthropometrie, der BGA, der Lungenfunktionsprüfung und der spiroergometrischen Funktionsgrößen einen Einfluss auf das  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$  beim Krankheitsbild der ZF mit dem pathognomischen Korrelat einer chronisch respiratorischen Insuffizienz und einem herabgesetzten Ernährungszustand haben.

Die Ergebnisse der Einzelkorrelationen zeigten jedoch weder für die anthropometrischen Daten, noch für die Werte der BGA und der Lungenfunktionsuntersuchung einen signifikanten Zusammenhang. Demgegenüber wiesen in den Einzelanalysen die  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$ , das  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$ , die  $\text{VO}_{2\text{Ruhe}}$  und der  $\text{RQ}_{\text{Ruhe}}$  einen positiven Einfluss auf das  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$  auf, wobei jedoch die Stärke des Zusammenhangs bei allen Messgrößen gering war ( $r < 0,5$ ).

Mit Einschluss aller Ausgangsgrößen lassen sich in der multiplen Regressionsanalyse durch Kenntnis des absoluten  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$ , der  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$ , des

Erwartungswertes der FVK, des  $RQ_{\text{Ruhe}}$  sowie des Alters und der Körpergröße immerhin 38,5% des  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$  erklären; mit Ausnahme der Körpergröße haben alle Größen einen positiven Einfluss. Es konnte jedoch kein herausragender Einfluss einer einzelnen Größe gefunden werden; die einzelnen Erklärungsanteile lagen zwischen 14% (absolutes  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$ ) und etwa 4% ( $RQ$ , Alter, Körpergröße). Allerdings sei erwähnt, dass Teilkorrelationen  $<4\%$  als physiologisch unwesentlich gelten. Das KG und/oder der BMI als Maß des Ernährungszustandes bzw. der Muskelmasse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ .

Eine mögliche Erklärung, warum die Laktatbildung in Ruhe durch die  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$  und das absolute  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$  beeinflusst wird, liefert möglicherweise die Wirkungsweise des autonomen Nervensystems, das unter anderem die hormonelle Regulation koordiniert: Das parasympathische System (Vagussystem) dominiert dabei in Ruhe und in der Erholungsphase, das sympathische System bei körperlicher Belastung. Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin dienen als Haupttransmitter und weisen eine enge Beziehung mit dem Laktatspiegel auf (Weltman 1995). Schon geringe körperliche Belastungen oder emotionale Anspannungen, messbar durch z. B. durch die  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$  und das  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$ , aktivieren das sympathische Nervensystem und führen über die Katecholaminausschüttung zu einem Laktatanstieg. Bei ZF-Patienten besteht schon in Ruhe ein erhöhter  $\text{O}_2$ -Bedarf für die Atemmuskulatur. Die Folge ist eine bereits erhöhte  $\text{HF}_{\text{Ruhe}}$  und erhöhtes  $\text{AMV}_{\text{Ruhe}}$  (Leupold 1988), die auch bei unseren ZF-Patienten bestanden (Tabelle 4-3). Dieses Phänomen wird bei ZF-Patienten als Ausdruck eines „Hypermetabolismus“ gesehen, der die aktuelle Stoffwechselsituation, vielleicht auch den Infektionsstatus widerspiegelt.

Dieser „Hypermetabolismus“ lässt geringfügig höhere  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte erwarten und legt aufgrund der knapp unterhalb oder im unteren Referenzbereich Gesunder liegenden  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte die Vermutung nahe, dass die eigentlichen  $\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$ -Werte niedriger als bei Gesunden sind, aber als Gesamtergebnis praktisch mit Lungengesunden vergleichbare Laktatwerte resultieren. Allerdings gilt dies nicht, solange der „Hypermetabolismus“ überwiegend aerob und wenig intensiv stattfindet, da die Laktat-Leistungskurve zunächst länger „flach“ verläuft (Abbildung 3-1).

Im Vergleich mit unserer Studie liegt das absolute  $AMV_{Ruhe}$  sowohl in der Gruber-Studie (1999) als auch in der Nikolaizik-Studie (1998) höher; die Werte der  $HF_{Ruhe}$  sind in etwa vergleichbar. Da diese beiden Größen einen positiven Einfluss auf das  $Laktat_{Ruhe}$  haben, könnte Erstgenannte einen Teil der höheren  $Laktat_{Ruhe}$ -Werte in diesen Studien erklären. Der höhere Erwartungswert der FEV1 sowohl in der Gruber- als auch in der Nikolaizik-Studie trägt als positive Einflussgröße möglicherweise ebenfalls zu höheren  $Laktat_{Ruhe}$ -Werten bei.

#### Unterschiede zwischen den Geschlechtern:

In unserer Studie zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der  $Laktat_{Ruhe}$ -Werte, was auch in den Einzelkorrelationen und der multiplen linearen Regressionsanalyse bestätigt wurde. In den gefundenen Referenzwerten wurden ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben. Im Gegensatz dazu fand Gruber (1997) signifikant höhere  $Laktat_{Ruhe}$ -Werte bei den weiblichen ZF-Patienten, eine Erklärung dafür wurde jedoch nicht gefunden.

#### Unterschiede zwischen den Altersgruppen:

Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte eine, wenn auch geringe positive Teilkorrelation des Faktors Alter (4%) bezüglich des  $Laktats_{Ruhe}$ . Einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen fanden wir jedoch nicht, obwohl der Mittelwert des  $Laktats_{Ruhe}$  bei den Kindern am niedrigsten war. Allerdings ist ein Vorteil der multiplen Regressionsanalyse im Gegensatz zur „Mittelwertanalyse zwischen Gruppen“, dass eventuelle Zusammenhänge quasi „kontinuierlich“ untersucht werden können. Möglicherweise wäre der schwach positive Zusammenhang des Faktors Alter bei einer größeren Homogenität der Fallzahlen in den Altersgruppen statistisch signifikant geworden. Zum Vergleich sei noch erwähnt, dass sich in der Gruber-Studie (1997) ebenfalls keine signifikante Altersabhängigkeit des  $Laktats_{Ruhe}$  zeigte.

### Unterschiede nach dem Schweregrad der Lungenfunktion:

Das Laktat<sub>Ruhe</sub> wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, eingeteilt nach dem Schweregrad der Lungenfunktion auf, obwohl die multiple lineare Regressionsanalyse eine geringe Teilkorrelation des Erwartungswertes der FVK bzw. FEV1 (5-6%) bezüglich des Laktats<sub>Ruhe</sub> ergab. Ursächlich könnten auch hier die unterschiedlichen Fallzahlen der jeweiligen Patientengruppen sein bzw. wäre der schwache Zusammenhang durch eine größere Homogenität der Fallzahlen statistisch signifikant geworden. In den anderen erwähnten Studien wurden keine geschlechtsspezifischen, altersbedingten oder krankheitsbedingten Unterschiede erwähnt.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Laktat<sub>Ruhe</sub>-Werte von ZF-Patienten liegen je nach verwendeter Referenzwertangabe knapp **unterhalb** oder **im** unteren Referenzbereich Gesunder. Es ließen sich Einflussfaktoren auf das Laktat<sub>Ruhe</sub> finden: Die beiden Wichtigsten sind das absolute AMV<sub>Ruhe</sub> und die HF<sub>Ruhe</sub> (8–14%). Kein signifikanter Einfluss konnte bei den Einzelkorrelationen für die Werte der Anthropometrie, der BGA und der Lungenfunktionsprüfung gefunden werden, in der multiplen Regressionsanalyse zeigten jedoch in etwa vergleichbar die Erwartungswerte der FVK bzw. FEV1 (5–6%), das Alter, die Körpergröße und der RQ<sub>Ruhe</sub> eine geringe Teilkorrelation (je etwa 4%).

### 5.3.2 Laktat<sub>max</sub>

Zu Beginn dieses Kapitels soll anhand einiger theoretischer Überlegungen aufgezeigt werden, welche krankheitsspezifischen Mechanismen beim Krankheitsbild der ZF bezüglich der Laktatbildung während einer Belastung eine Rolle spielen könnten:

- Im Vordergrund dieser progredienten Erkrankung steht in den allermeisten Fällen eine chronische respiratorische Partialinsuffizienz. Demnach erwartet man unter Belastung eine zunehmende O<sub>2</sub>-Mangelsituation, die einen verstärkt anaeroben Stoffwechsel bedingt und konsekutiv zu einer gesteigerten Laktatbildung führt.
- Die Diffusionsstörung an der Lunge bewirkt unter Belastung eine Zunahme des physiologischen Totraumvolumens. Die dadurch herabgesetzte CO<sub>2</sub>-Exkretion führt zu einer respiratorischen Azidose und zu einer verstärkten Inanspruchnahme des Puffersystems und lässt folglich einen Einfluss auf den transzellulären Laktattransport vermuten.
- Da die anaerobe Energiebereitstellung bei an ZF Erkrankten jedoch insgesamt vermindert ist, könnte daraus auch eine reduzierte Laktatproduktion resultieren. Zum einen durch die Resorptionsstörung und Maldigestion bedingten schlechten Ernährungszustand der ZF-Patienten, im Sinne einer verminderten Substratverfügbarkeit. Zum anderen durch die verringerte körperliche Aktivität erniedrigte Muskelmasse, ebenfalls im Sinne einer verminderten Substratverfügbarkeit.
- Das pathognomische Korrelat der Erkrankung ist ein gestörter Transport durch die Zellwand aller sekretproduzierenden Zellen. Vorausgesetzt diese Diffusionsstörung betrifft auch die Muskelzellen, könnte der Laktattransport vom Muskel in den Extrazellulärraum behindert sein, wodurch ebenfalls niedrigere Laktatwerte im Blut gemessen werden würden.
- Darüber hinaus gibt es Erkenntnisse, dass der Muskel bzw. der Muskelmetabolismus selbst in die Krankheit miteingebunden ist. Die unterschiedlichen Muskelfaserstrukturanteile mit verminderter enzymatischer

Aktivität bzw. erniedrigter oxidativer Kapazität lassen wiederum einen verstärkten Laktatanstieg vermuten.

Die Pathomechanismen des Krankheitsbildes der ZF wirken demnach bezüglich der Laktatbildung zum Teil konträr und könnten dazu führen, dass sich die Effekte gegenseitig aufheben. Es muss deshalb untersucht werden, ob diese Faktoren überhaupt einen krankheitsspezifischen Zusammenhang aufweisen und in welcher Art sie dabei die Laktatbildung beeinflussen; zusätzlich muss der chronisch progrediente Verlauf der Erkrankung bedacht werden.

Gesunde Erwachsene erreichen bei maximaler Belastung Laktatkonzentrationen von 8–12mmol/l (Jones und Doust 2001); die Laktat<sub>max</sub>-Werte von Kindern und Jugendlichen liegen im unteren Referenzbereich Erwachsener (Simon et al. 1981). Die Autoren der Laktat<sub>Ruhe</sub>-Werte machten keine Angaben zu Laktat<sub>max</sub>-Werten. Der Mittelwert des Laktat<sub>max</sub> unserer Studie lag in der Gesamtstichprobe bei 7,39±2,24mmol/l und lag folglich knapp **unterhalb** des Referenzbereiches Gesunder, ebenso die Mittelwerte der Erwachsenen (7,31±2,24mmol/l), der Jugendlichen (7,73±2,50mmol/l), der Kinder (7,28±2,10 mmol/l) und der schwer betroffenen Patienten (6,54±1,92mmol/l). Die Mittelwerte der leicht- und mittelmäßig betroffenen Patienten hingegen lagen **im** unteren Referenzbereich Gesunder (8,63±2,58mmol/l bzw. 8,09±2,02mmol/l).

Vergleichbare Werte für das Laktat<sub>max</sub> fanden sich lediglich in der ZF-Studie von Gulmans et al. (1999): 7,60±2,9mmol/l. Wesentlich niedrigere Laktat<sub>max</sub>-Werte zeigten demgegenüber die ZF-Studien von Nikolaizik et al. (1998): 4,95±1,19mmol/l, Gruber (1997): 4,54±1,53mmol/l, Gruber et al. (1999): 4,68±0,43mmol/l, McLoughlin et al. (1997): 5,40±1,60mmol/l und die COPD-Studie von Maltais et al. (1996): 4,6±1,6mmol/l. Dabei muss die „Güte“ der Ausbelastung der Studien mit den niedrigen Laktat<sub>max</sub>-Werten unbedingt berücksichtigt werden.

Nach den Ergebnissen der Einzelkorrelationen zeigten erwartungsgemäß praktisch alle Abbruchwerte der kardiorespiratorischen Funktionsgrößen und der BGA signifikante positive bzw. negative Zusammenhänge mit dem Laktat<sub>max</sub> (Kapitel 4.4.2). So waren eine hohe absolute und relative P<sub>max</sub> ( $r=0,581$ ,  $p<0,001$  bzw.  $r=0,545$ ,  $p<0,001$ ) ebenso wie die absolute und relative VO<sub>2max</sub> ( $r=0,564$ ,  $p<0,001$  bzw.  $r=0,436$ ,  $p<0,001$ ) mit hohen Laktatwerten verknüpft. Dabei spricht Letzteres zwar zunächst gegen ein O<sub>2</sub>-Mangel bedingtes Phänomen des Laktats<sub>max</sub>, jedoch zeigten hohe Laktatwerte auch einen (wenn auch weniger starken) negativen Zusammenhang mit den pO<sub>2max</sub>-Werten (cave: **niedrigste** Werte,  $r= -0,324$ ,  $p=0,004$ ). Zudem war ein signifikant positiver Zusammenhang zur SO<sub>2Ruhe</sub> ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ) und zum pO<sub>2Ruhe</sub> ( $r=0,423$ ,  $p<0,001$ ) zu finden.

Sowohl die Absolut- und Erwartungswerte der FVK ( $r=0,549$ ,  $p<0,001$  bzw.  $r=0,468$ ,  $p<0,001$ ), der FEV1 ( $r=0,573$ ,  $p<0,001$  bzw.  $r=0,418$ ,  $p<0,001$ ) und der MEF50 ( $r=0,471$ ,  $p<0,001$  bzw.  $r=0,370$ ,  $p=0,001$ ), als auch in geringerem Maße der BMI ( $r=0,289$ ,  $p=0,008$ ) und das KG ( $r=0,226$ ,  $p=0,016$ ) zeigten eine positive Korrelation zum Laktat<sub>max</sub>. Somit wurden zwei krankheitsspezifische Einflussfaktoren gefunden: Der Zustand der Lungenfunktion, gemessen an den Erwartungswerten der Lungenfunktionsprüfung und der Ernährungszustand (und damit indirekt die Muskelmasse), ausgedrückt durch den BMI; letzterer ist auch bei Gesunden zu finden.

Dies wird in der multiplen linearen Regressionsanalyse bestätigt: Die wichtigsten positiven Einflussfaktoren stellen nach dieser Analyse die Absolutwerte der FVK und der FEV1 mit jeweils etwa 30% dar (Modell 1 und 2). In einem weiteren Modell werden durch Kenntnis des Erwartungswertes der FEV1 und des KG bzw. des BMI ebenfalls bis 30% des Laktats<sub>max</sub> erklärt; beide Größen beeinflussen das Laktat<sub>max</sub> ebenfalls positiv (Modell 3). Es sei darauf hingewiesen, dass die Abbruchwerte von der Analyse ausgeschlossen wurden, da sie sich zum einen selbst erklären und zum anderen für die praktische Anwendung im Hinblick auf eine mögliche Trainingssteuerung eine untergeordnete Rolle spielen.

Bemerkenswert ist, dass der bei Gesunden bekannte Einflussfaktor Alter nicht mit in die Regressionsanalyse aufgenommen wurde. Eine Erklärung könnte im progredienten Charakter der Erkrankung liegen. Die bei Erwachsenen höher vermuteten Laktat<sub>max</sub>-Werte könnten durch die mit dem Alter fortschreitende Lungenfunktionsbeeinträchtigung quasi kompensiert werden.

Im Gegensatz zum Laktat<sub>Ruhe</sub> zeigten die HF<sub>Ruhe</sub>, die VO<sub>2Ruhe</sub>, das absolute AMV<sub>Ruhe</sub> und der RQ<sub>Ruhe</sub> keinen signifikanten Zusammenhang zum Laktat<sub>max</sub>.

Mit Hilfe der Geradengleichungen wurden für die Vergleichsstudien, je nach vorhandenen Daten, mit Modell 1 und/oder Modell 3 (Kapitel 4.4.2.1) das theoretisch erwartete Laktat<sub>max</sub> berechnet. Die Erwartungswerte waren dabei durchgehend um 4-6mmol/l höher, als die tatsächlich gemessenen (8,45mmol/l nach Modell 1 bei Gruber (1997), 10,70mmol/l nach Modell 1 bzw. 9,80mmol/l nach Modell 3 bei Gruber et al. (1999), 8,81mmol/l nach Modell 3 bei Maltais et al. (1996), 10,24mmol/l nach Modell 3 bei McLoughlin et al. (1997), 8,96mmol/l nach Modell 2 bei Nikolaizik et al. (1998)), mit Ausnahme der Studie von Gulmans et al. (1999): 7,67mmol/l nach Modell 3, die annähernd eine Übereinstimmung mit dem berechnetem Laktatwert zeigte. Zu beachten ist hierbei, dass durch die Geradengleichungen lediglich gut 30% des Laktats<sub>max</sub> erklärt werden können. Die niedrigeren Werte des Laktats<sub>max</sub> sind jedoch nicht durch die Krankheitsschwere der Probanden zu erklären, sondern eher durch einen frühzeitigeren Belastungsabbruch bedingt (Kapitel 5.2.2) und dürften eigentlich nicht als Laktatwerte bei Ausbelastung bezeichnet werden.

Cabrera et al. (1993) fanden, dass der Schweregrad des Krankheitsprozesses bei ZF-Patienten negativ mit der anaeroben Kapazität korreliert. ZF-Patienten mit schweren Lungenfunktionsstörungen wiesen niedrigere Werte für die P<sub>max</sub> als solche mit einer leicht gestörten oder normalen Lungenfunktion auf. Denselben Zusammenhang fand er bei ZF-Patienten bezogen auf den Ernährungszustand. Als mögliche Erklärungen werden krankheitsbedingte Einflüsse auf die metabolischen und strukturellen Eigenschaften des Skelettmuskels genannt.



Marcotte et al. (1986) zeigten einen Einfluss der Lungenfunktion und des Ernährungszustandes auf die Ausdauerleistungsfähigkeit bei ZF-Patienten. Begründet wird dies zum einen mit einer sich entwickelnden Ermüdung der überbeanspruchten respiratorischen Muskeln, gemessen am Quotienten  $AZV_{\max}/MVV$  ( $0,93 \pm 0,19$ ). Zum anderen führe die Mangelernährung zunächst zu einem Verlust von Körperfett und im Weiteren zu einem Verlust von fettfreier Körpermasse, was wiederum einen ungünstigen Einfluss auf metabolische und strukturelle Eigenschaften der Muskeln ausübt. Die dadurch verbundene Rückbildung der respiratorischen und Beinmuskulatur beeinträchtigt die Ausdauerleistungsfähigkeit.

Die Arbeitsgruppe von Shah et al. (1998) fand bei ZF-Patienten eine Korrelation zwischen der fettfreien Körpermasse (*lean body mass*, LBM) bzw. dem Armmuskelumfang (*arm muscle area*, AMA) und der anaeroben Kapazität, gemessen während eines stufenförmigen Belastungstests mit bis zu 130% der  $VO_{2\max}$ , jedoch keinen (negativen) Zusammenhang zwischen der anaeroben Kapazität und der Lungenfunktion. Daraus folgerten sie, dass der Ernährungszustand die anaerobe Kapazität bei ZF-Patienten mehr beeinflusst als die Lungenfunktion. Zum einen habe die Mangelernährung einen Verlust von Muskelmasse und zum anderen einen veränderten Muskelmetabolismus zur Folge. So könnten die niedrigeren Laktat<sub>max</sub>-Werte bei ZF-Patienten als Zeichen einer eingeschränkten anaeroben Energiebereitstellung interpretiert werden.

Dies wird in der ZF-Studie von Boas et al. (1996) bestätigt: Er fand bei männlichen Patienten signifikante Korrelationen sowohl zwischen der mittleren als auch maximalen Leistungsfähigkeit und dem BMI, der LBM und dem AMA. Boas et al. (1996) folgerten entsprechend der Arbeitsgruppe von Shah et al. (1998), dass ZF-Patienten mit einem höheren BMI eine höhere maximale und mittlere Leistungsfähigkeit aufweisen und der Ernährungszustand die anaerobe Leistungsfähigkeit mehr limitiert als die Lungenfunktion. Auch seine Arbeitsgruppe fand keinen (negativen) Zusammenhang der anaeroben Leistungsfähigkeit und der Lungenfunktion.

Die Ergebnisse dieser Studien liefern eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu Gesunden gemessenen niedrigeren Laktat<sub>max</sub>-Werte: Der Einfluss der eingeschränkten anaeroben Kapazität, der niedrigere Laktatwerte zur Folge hat, könnte den Einfluss der ebenfalls eingeschränkten (aeroben) respiratorischen Kapazität, der im Gegensatz dazu eine gesteigerte Laktatbildung bedingt, überwiegen bzw. aufheben und im Gesamtergebnis zu niedrigeren Laktat<sub>max</sub>-Werten führen.

Im Gegensatz zu den Studien von Shah et al. (1998) und Boas et al. (1996) stehen die Ergebnisse unserer Regressionsanalyse, in der die Erwartungswerte der Lungenfunktionsprüfung den wichtigsten Einflussfaktor auf das Laktat<sub>max</sub> darstellten. Allerdings findet man vor allem in der Boas-Studie weitaus höhere Erwartungswerte der FEV1 (90,2±24,2% bei Boas et al. 1996, 62,0± 21% bei Shah et al. 1998).

Eine weitere Ursache für niedrigere Laktat<sub>max</sub>-Werte bei ZF-Patienten könnte in einer Diffusionsstörung von Laktat zwischen dem intra- und extrazellulären Raum, entsprechend dem krankheitsspezifisch gestörten Mineraltransport durch die Zellwand in allen sekretproduzierenden Zellen liegen, falls dieser auch die Muskelzellen betrifft. Durch die Anhäufung von Laktatanionen bzw. Protonen in der Zelle käme es zu einer schnelleren Ansäuerung und im Folgenden zu einem frühzeitigen Belastungsabbruch. Dies würde bedeuten, dass intramuskulär ähnlich hohe Laktatkonzentrationen wie bei Gesunden erreicht werden, im Blut aber niedrigere Laktatwerte gemessen würden. Entsprechende Daten wurden zu dieser Theorie aber nicht gefunden.

Hinzu kommt, dass ZF-Patienten krankheitsbedingt weniger CO<sub>2</sub> abatmen können und damit eine geringere Möglichkeit haben, die durch die Laktatbildung entstandene Ansäuerung zu puffern. Der verminderte intra- und extrazelluläre Protonengradient hemmt den Transport von Protonen aus der Zelle. Dies führt durch das saure Zellmilieu und der damit verbundenden Hypoxie zur Blockierung der Stoffwechselforgänge und letztlich ebenfalls zum Belastungsabbruch. Der Zell-pH wäre also saurer als erwartet, gleichzeitig werden im Blut wiederum niedrigere

Laktatwerte gemessen. Um diese Theorie näher zu untersuchen, müssten den ZF-Patienten während der Belastungsuntersuchungen Muskelbiopsien entnommen oder Verfahren wie die Magnetspektroskopie angewendet werden.

Unterschiedlich wird ein veränderter Muskelmetabolismus bei ZF-Patienten diskutiert (de Meer et al. 1995 und 1999, Elkin et al. 2000, Moser et al. 2000). In unseren Belastungstests wurde die Muskelfaserstruktur der ZF-Patienten jedoch nicht untersucht, dafür müssten ebenfalls Muskelbiopsien entnommen werden.

Elkin et al. (2000) fanden bei erwachsenen ZF-Patienten eine reduzierte Muskelkraft und Muskelmasse. Weiterhin fanden sie eine Korrelation zwischen der reduzierten Beinmuskelmasse und der Dichte der Knochenminerale (*bone mineral density*, BMD). Die geringere BMD bei ZF-Patienten war körpergrößenbezogen jedoch nicht mehr nachzuweisen. Daraus schlossen sie, dass ZF-Patienten aufgrund der geringeren Muskelmasse schwächer als Gesunde sind, jedoch keine herabgesetzte oder veränderte Muskelqualität aufweisen.

Moser et al. (2000) fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der eingeschränkten Leistungsfähigkeit und der verminderten Muskelmasse bei ZF-Patienten. Diese Arbeitsgruppe sieht die Ursache der eingeschränkten Leistungsfähigkeit in einem veränderten  $O_2$ - bzw. ATP-Metabolismus der ZF-Patienten begründet.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen de Meer et al. (1995 und 1999), die aufgrund einer herabgesetzten mitochondrialen oxidativen ATP-Synthese ebenfalls eine verringerte oxidative Ausdauerleistungsfähigkeit des Skelettmuskels bei ZF-Patienten fanden. Als primäre Ursache vermuten sie dabei den Defekt im CFTR-Gen. Die herabgesetzte ATP-Synthese könnte aber auch eine mögliche Folge von sekundär pathophysiologischen Veränderungen (Ernährungszustand, Bewegungsmangel) sein.

Engelen et al. (2000) wiesen nach, dass COPD-Patienten weniger Typ I-Fasern und damit eine verringerte oxidative Kapazität haben. Gleichzeitig fanden sie einen Zusammenhang zwischen Laktat und Muskelglutamat, wobei die Laktatbildung dieser Patientengruppe mit einer durch körperliche Inaktivität verursachten Reduktion von Muskelglutamat begründet wurde. Studien über Zusammenhänge zwischen Laktat und Muskelglutamat bei ZF-Patienten ließen sich nicht finden.

Schließlich muss noch erwähnt werden, dass auch die unterschiedliche Belastungsform und methodische Faktoren einen Einfluss auf die gemessenen Laktatwerte ausüben (Kapitel 2.2).

Sowohl in unserer, als auch in den Vergleichsstudien wurde die Belastungsuntersuchung auf einem Fahrradergometer durchgeführt. Unser Test wurde mit einer Belastung von 0,3W/kg KG begonnen und jeweils nach 2 Minuten um denselben Faktor gesteigert. Demgegenüber betrug die Anfangsbelastung in der Gruber-Studie (1997) 0,5W/kg KG und wurde jeweils nach 3 Minuten um diesen Faktor gesteigert. In der Gruber-Studie (1999), der Gulmans-, Marcotte- und Nikolaizik-Studie wiederum wurde eine minütliche Belastungssteigerung zwischen 10 und 20W gewählt, wobei bei letzterer die Patienten zuvor eine 3 bis 4-minütige Aufwärmperiode (männliche Patienten mit 50W und weibliche Patienten mit 30W) durchführten. In der McLoughlin-Studie wiederum wurde 2-minütlich um 10 bis 20W gesteigert.

Nach Weltman et al. (1992) erfolgen je nach Stufenhöhe zu Beginn, Stufendauer- und steigerung unterschiedliche Laktatreaktionen im Blut. Der Einfluss der unterschiedlichen Testprotokolle in unseren Vergleichsstudien erklärt jedoch sicher nur einen geringen Teil der unterschiedlichen Laktat<sub>max</sub>-Werte.

Des Weiteren müssen methodische Einflussfaktoren bei der Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut berücksichtigt werden, wobei vor allem der Unterschied aus der Messung zwischen Vollblut und Plasma beachtet werden muss (Foxdal et al. 1990, Hildebrand et al. 2000). Nach Böning (2001) beträgt die aus Vollblut

gemessene Laktatkonzentration nur 60-70% der in abzentrifugiertem Plasma gemessenen.

In unserer Studie erfolgte die Messung aus dem arterialisierten Vollblut des Ohrläppchens, die Laktatbestimmung in den beiden Gruber-Studien, der McLoughlin- und der Nikolaizik-Studie erfolgte nach demselben Messprinzip. Demgegenüber wurde in der Gulmans- und der Maltais-Studie die Laktatkonzentration, nach Zentrifugation des arterialisierten Kapillarblutes, aus dem Plasma bestimmt, woraus höhere Werte resultieren. In der Nikolaizik- und der Gulmans-Studie erfolgte die Blutentnahme aus dem Mittelfinger, die Abnahmeorte in den anderen Studien wurden nicht beschrieben. Die beiden Abnahmeorte (Ohr, Finger) dürfen jedoch als vergleichbar angesehen werden (Czwikla 1994). Auf einen Vergleich hinsichtlich der Unpräzision der Laktatanalysatoren wurde verzichtet. Zum einen fanden sich diesbezüglich in den Vergleichsstudien nur sehr spärliche Angaben, zum anderen dürfte der Einfluss der Unpräzision der Geräte als äußerst gering angesehen werden.

#### Unterschiede zwischen den Geschlechtern:

In unserer Studie zeigten sich entsprechend gesunden Vergleichspersonen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede des Laktat<sub>max</sub>, was durch das Ergebnis der multiplen Analyse bestätigt wird. Im Gegensatz dazu fand Gruber (1997) bei den weiblichen ZF-Patienten zu allen Messzeitpunkten höhere Laktat<sub>max</sub>-Werte. Dies begründet er mit dem aufgrund des inaktiveren Lebensstiles schlechteren Trainingszustand der weiblichen ZF-Patienten.

#### Unterschiede zwischen den Altersgruppen:

Es ist bekannt, dass die Laktatbildung bei Gesunden unter Belastung eine Altersabhängigkeit aufweist. Nach Simon et al. (1981) liegen die Laktat<sub>max</sub>-Werte von Kindern bei etwa 8,6mmol/l, von Jugendlichen bei etwa 9,0mmol/l und von

Erwachsenen bei etwa 10,9mmol/l. Dies wird mit einer verringerten Aktivität der glykolytischen Enzyme, im Besonderen der Phosphofruktokinase im Kindes- und Jugendalter erklärt. Eine Altersabhängigkeit wird auch in der Gruber-Studie (1997) aufgezeigt. Zusammenhänge in der Regressionsanalyse oder signifikante Unterschiede innerhalb der Altersgruppen fanden sich in unserer Studie überraschenderweise nicht. Die Lungenfunktion beim Krankheitsbild der ZF nimmt aufgrund des fortschreitenden Verlaufs der Erkrankung mit zunehmendem Alter ab. So könnten die vermuteten höheren Laktat<sub>max</sub>-Werte der erwachsenen Patienten durch den zunehmend schlechteren Zustand der Lungenfunktion quasi aufgehoben werden, entsprechend dem Zusammenhang zwischen Erwartungswert der FEV1 und dem Laktat<sub>max</sub>.

#### Unterschiede nach dem Schweregrad der Lungenfunktion:

Die Laktat<sub>max</sub>-Werte der ZF-Patienten mit einer leicht und mittelmäßig eingeschränkten Lungenfunktion waren signifikant höher als bei den ZF-Patienten mit einer schwer eingeschränkten Lungenfunktion, was in der multiplen Regressionsanalyse bestätigt wurde. In den Vergleichsstudien werden keine geschlechtsspezifischen, altersabhängigen oder krankheitsbedingten Unterschiede erwähnt, wobei gerade letztere beim Krankheitsbild der ZF im Hinblick auf ein mögliches Trainingsprogramm oder eine Trainingssteuerung mittels Laktatschwellen wichtig sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Laktat<sub>max</sub>-Werte der Gesamtstichprobe ( $7,39 \pm 2,24$ mmol/l) liegen knapp **unterhalb** des Referenzbereichs Gesunder, die der leicht und mittelmäßig ( $8,63 \pm 2,58$ mmol/l und  $8,09 \pm 2,02$ mmol/l) betroffenen ZF-Patienten **im** unteren Referenzbereiches Gesunder. In der Regressionsanalyse wurden krankheitsspezifische Einflussfaktoren auf das Laktat<sub>max</sub> bei ZF-Patienten gefunden: Den größten Einfluss weisen dabei die Absolut- und Erwartungswerte der Lungenfunktionsprüfung, insbesondere der FEV1 (als Ausdruck des Schweregrades der Lungenfunktionsstörung), und das KG bzw. der BMI (als

Ausdruck des Ernährungszustandes bzw. indirekt der Muskelmasse) auf. Das  $\text{Laktat}_{\text{max}}$  war auch in Einzelanalysen deutlich abhängig von den Werten der Lungenfunktionsprüfung sowie den Abbruchwerten der Atmungsgrößen und der BGA. Auch waren eine hohe Leistungsfähigkeit (gemessen an der absoluten und relativen  $P_{\text{max}}$  und  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) mit hohen Laktatwerten korreliert. Als Ursachen für die im Vergleich zu Gesunden niedrigeren  $\text{Laktat}_{\text{max}}$ -Werte wurden die verminderte anaerobe Kapazität, der schlechte Ernährungszustand und die verringerte Muskelmasse im Sinne einer reduzierten Substratverfügbarkeit, Veränderungen im Muskelmetabolismus und möglicherweise Diffusionsstörungen an der Zellmembran von ZF-Patienten diskutiert.

## **5.4 2-, 3-, und 4mmol-Schwellenwerte**

In diesem abschließenden Kapitel erfolgt zunächst eine kurze Zusammenfassung der an den Schwellen bestimmten Messgrößen hinsichtlich der Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen und im Vergleich zu den Abbruchwerten. Dabei werden zum einen die Absolut- bzw. Relativwerte an den jeweiligen Schwellen und zum anderen die prozentuale Inanspruchnahme dieser Werte vom Maximalwert betrachtet (Kapitel 5.4.1).

Zum Schluss wird anhand dieser Ergebnisse und aus trainingsmethodischer Sicht diskutiert, ob eine Trainingssteuerung bei ZF-Patienten mittels der Absolut- und Relativwerte sowie der Intensitäten an den Schwellen möglich bzw. sinnvoll ist und im Weiteren welche Konsequenzen sich hieraus ergeben. Dies wird auch unter dem Aspekt betrachtet, dass ein Ausdauertraining ohne vorangegangenen spiroergometrischen Belastungstest durchgeführt werden soll, also keine Maximalwerte bekannt sind (Kapitel 5.4.2).

### **5.4.1 Diskussion der Schwellenwerte**

Die erhobenen Messgrößen an den Schwellen (absolute P, relative  $\text{VO}_2$ , AZV und AMV) zeigten Abhängigkeiten von Geschlecht, Alter und Lungenfunktion. Diese ließen sich zu 50-85% durch die Ausgangsgrößen erklären (Kapitel 4.5.4).

Die signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede an den drei Schwellen entsprechen denen bei Belastungsabbruch, sind in erster Linie biologisch begründet oder werden mit einem unterschiedlichen Aktivitätsniveau erklärt.

Innerhalb der Altersgruppen fanden sich an den Schwellen signifikante Unterschiede bezüglich der HF, der relativen  $\text{VO}_2$ , der AF und des AZV. Diese Unterschiede sind auch bei Gesunden zu finden und haben vorwiegend biologische Ursachen (z. B. Böning und Hütler 1999).



Dieselben signifikanten Unterschiede fanden sich auch zwischen den Patientengruppen eingeteilt nach dem Schweregrad der Lungenfunktionsstörung. Darüber hinaus zeigten sich zwischen dieser Patientengruppe noch signifikante Unterschiede der absoluten P, die auch bei körpergewichtsbezogener Testung bestehen. Diese Ergebnisse wurden durch die multiple Varianzanalyse bestätigt und entsprechen dem Charakter der Erkrankung. Auf den starken Zusammenhang der (muskulären) Ausdauerleistungsfähigkeit und der Lungenfunktion, gemessen am Erwartungswert der FEV<sub>1</sub>, wurde bereits in Kapitel 5.2.2 eingegangen. Dieser wird in etlichen anderen ZF–bzw. COPD-Studien bestätigt (Cerny et al. 1982, Marcotte et al. 1986, Casaburi et al. 1991, Orenstein et al. 1991, Cabrera et al. 1993, Freeman et al. 1993, Boas et al. 1996, Gruber et al. 1997, Oelberg et al. 1998, Shah et al. 1998).

Die prozentuale körperliche Inanspruchnahme an den drei Schwellen war abhängig von der Lungenfunktion und praktisch unabhängig von Alter und Geschlecht, jedoch lag die Erklärungsgüte nur zwischen 15 und 50%. Mit Ausnahme der P an der 2mmol–Schwelle wiesen die Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (FEV<sub>1</sub><40%) an allen drei Schwellen die jeweils höchste prozentuale Inanspruchnahme auf. An der 2mmol–Schwelle benötigte diese Patientengruppe im Durchschnitt bereits  $92,1 \pm 11,3\%$  ihres AZV<sub>max</sub>, an der 4mmol–Schwelle überschritt sie rechnerisch mit durchschnittlich  $100,1 \pm 6,7\%$  sogar ihren Maximalwert! Diese hohe Ausnutzung entspricht den im Krankheitsverlauf immer niedrigeren Werten der FEV<sub>1</sub>. Schon hier ist ersichtlich, wie wichtig eine Unterteilung der ZF-Patienten bezüglich ihrer pulmonalen Situation im Hinblick auf eine mögliche Trainingssteuerung mittels Intensitätsvorgaben ist. Signifikante Unterschiede der prozentualen Inanspruchnahme waren auch nur zwischen den Patientengruppen, eingeteilt nach der Krankheitsschwere, zu finden, was die Bedeutung des Zustandes der Lungenfunktionsstörung ebenfalls unterstreicht.

Bei der prozentualen Beanspruchung der übrigen gemessenen Größen waren bis zur 4mmol–Schwelle bei der Gesamtstichprobe und sogar bei den schwer Betroffenen noch Reserven vorhanden (etwa 7-20%).

Erstaunlich ist vor allem die subjektive Einschätzung der Belastungsschwere anhand der Borg-Skala hinsichtlich des AZV. Trotz des hohen Anteiles oder sogar maximaler Ausnutzung des AZV waren bei der subjektiven Einschätzung noch Reserven vorhanden (17–25% an der 4mmol–Schwelle).

Vergleichsstudien, in denen ebenfalls 2-, 3- und 4mmol–Schwellenwerte bzw. die prozentuale Inanspruchnahme dieser Größen bestimmt wurden, fanden sich nicht. Die in der Gruber Studie (1997) an der 3mmol–Schwelle bestimmten Leistungsgrößen dienten in erster Linie der Verlaufsbeobachtung (Trainingsbeginn, -ende) der verschiedenen Trainingsprogramme, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Es lassen sich bezüglich Geschlecht, Alter und Schweregrad der Erkrankung an allen drei Schwellen signifikante Unterschiede der gemessenen Leistungsgrößen finden. Diese entsprechen weitgehend den Unterschieden bei Belastungsabbruch. Anhand der prozentualen Inanspruchnahme am jeweiligen Maximalwert wird noch einmal bestätigt, dass die respiratorische Kapazität, im Besonderen das AZV, den limitierenden Faktor für eine Belastung bei ZF-Patienten darstellt.

#### **5.4.2 Bedeutung der prozentualen Inanspruchnahme für die Trainingssteuerung**

Zum besseren Verständnis sollen zunächst ein paar Grundlagen der Trainingslehre dargestellt werden. Die „Kunst des Trainierens“ besteht, sowohl im Leistungssport als auch in der Sporttherapie darin, das Training und die Trainingsreize entsprechend der Ausgangslage des Trainierenden so zu gestalten, dass diese entsprechend verarbeitet werden können, einen Trainingsreiz bedeuten und gleichzeitig nicht zu einer Überforderung führen (Neumann und Gohlitz 1996). Für die Gestaltung des Trainingsprogramms spielt also die Belastungsintensität die entscheidende Rolle. Da die Blutlaktatkonzentration ab einem bestimmten Intensitätsbereich mit der Intensität ansteigt, stellt diese Größe ein Instrument zur Trainingssteuerung dar. Dies umso mehr, da dieser Anstieg erst ab einer Intensität

beginnt, die als trainingsrelevant gilt. Der größtmögliche Effekt auf das kardiopulmonale System soll durch Training im aerob-anaeroben Übergangsbereich, erfahrungsgemäß also im 2–4mmol-Bereich stattfinden (Londeree 1997, Weltman et al. 1990 und 1992). Nach Empfehlungen des American College of Sports Medicine (1990) entspricht der optimale Trainingsbereich bei gesunden Untrainierten 60-90% der  $HF_{max}$  und 50-85% der relativen  $VO_{2max}$ . Eston und Williams (2001) empfehlen mindestens 70% der  $HF_{max}$  um einen Trainingseffekt zu erzielen.

Nach der Metaanalyse von Londeree et al. (1997) existiert dabei ein signifikanter Unterschied zwischen Trainierten und Untrainierten. Ausdauertraining bei Untrainierten verbessert die Leistungsgrößen der Laktatschwelle signifikant, während Trainierte weniger, nicht signifikante Veränderungen zeigen. Diese benötigen eine höhere Trainingsintensität, um einen Effekt auf die Schwellen zu erzielen. In seiner Analyse hat er verschiedene Laktatschwelendefinitionen aufgenommen und keine absoluten Zahlen genannt. Die Hauptveränderungen erfolgen dabei in den ersten 8–12 Wochen.

Nach Weltman et al. (1992) muss in den ersten 4 Monaten ein Training an oder über der Laktatschwelle (hier definiert als erster Laktatanstieg von mindestens 0,2mmol/l) durchgeführt werden, um einen Erfolg, gemessen an der  $VO_{2max}$ , zu erreichen. Für weitere Verbesserungen muss ein Teil des Trainings oberhalb dieser Schwelle, gemessen an fixen Blutlaktatkonzentrationen (2,0, 2,5 und 4mmol/l) erfolgen. Das bedeutet, dass die Laktatschwelle auch eine untere Grenze für erfolgreiches Training widerspiegeln und damit wichtig für therapeutischen Sport sein kann.

Bislang wird die Trainingssteuerung bei ZF-Patienten trotz der unterschiedlich eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit wie bei gesunden Untrainierten durchgeführt, nämlich mit 60-90% der  $HF_{max}$  und/oder 50-85% der relativen  $VO_{2max}$  (Canny und Levison 1987, Stanghelle 1988, Jankowski 1989, Orenstein und Nixon 1989, Freeman et al. 1993, Boas 1997, Gulmans et al. 1999, Hütler 2000).

In der Gruber-Studie (1997) wird die fixe Schwelle bei 3mmol als ein bedingt geeignetes Verfahren zur Festlegung der Belastungsintensität und Kontrolle der Trainingseffekte angesehen, da viele seiner Patienten diese Schwelle gar nicht erreichten und sie in vielen Fällen eine Überschätzung der Leistungsfähigkeit darstellte. In der nachfolgenden Studie von 1999 wird die VAS als ein geeignetes, objektives und nichtinvasives Verfahren zur Trainingssteuerung bei ZF-Patienten beschrieben, da es gut mit der Blutlaktatschwelle korreliert; allerdings war die Probandenzahl ( $n=7$ ) sehr klein und das Patientenkollektiv bestand überwiegend aus leicht betroffenen Patienten ( $FEV_1 71,4\pm 21,9\%$ ).

Gulmans et al. (1999) empfehlen für ein Ausdauertraining bei ZF-Patienten zwischen 140 und 160/min der  $HF_{max}$  bzw. 70% der  $P_{max}$ . Nach Empfehlungen von Boas (1997) und Hütler (2000) sollte ein kardiopulmonales Training bei etwa 70-85% bzw. 75–85% der  $HF_{max}$  durchgeführt werden. Freeman et al. (1993) empfehlen mit etwa 80% der  $VO_{2max}$  zu trainieren.

Diese bisher veröffentlichten Trainingsempfehlungen liegen demnach alle im Bereich der empfohlenen Trainingsintensitäten gesunder Untrainierter. Studien bzw. Daten im Hinblick auf die Gültigkeit dieser Empfehlungen und der zu erwartenden Trainingseffekte liegen bislang nicht vor.

Mit Blick auf die Schwellenwerte liegen die prozentualen Intensitäten der gesamten Stichprobe an der 2- und 3mmol-Schwelle sowohl der HF ( $78,2\pm 6,9\%$  bzw.  $86,0\pm 6,2\%$ ) als auch der relativen  $VO_2$  ( $63,1\pm 12,3\%$  bzw.  $76,0\pm 12,6\%$ ) im mittleren bis unteren Drittel der empfohlenen Trainingsintensitäten für gesunde Untrainierte bzw. der von Freeman et al. (1993), Boas (1997) und Hütler (2000). Auch die verschiedenen Gruppen, eingeteilt nach Alter und Schweregrad der Lungenfunktionsstörung, liegen innerhalb dieses Bereiches. Erst ab der 4mmol-Schwelle werden die empfohlenen Intensitäten der Gesamtstichprobe sowohl für die HF ( $91,6\pm 5,7\%$ ), als auch für die  $VO_2$  ( $85,3\pm 12,6\%$ ) überschritten.

Betrachtet man nun die Atmungsgrößen und hier insbesondere das AZV an der 2mmol-Schwelle, liegt der Mittelwert der gesamten Stichprobe zwar erst bei  $87,0 \pm 12,0\%$ , die Spanne reicht jedoch von 60,3-117,4%, was ein zum Teil deutliches Überschreiten des  $AZV_{\max}$  bedeutet. An der 3mmol-Schwelle erreichen die Erwachsenen und die schwer betroffenen Patienten im Mittel bereits  $96,3 \pm 10,5\%$  bzw.  $98,2 \pm 8,8\%$  ihres  $AZV_{\max}$ . Obwohl ZF-Patienten in der Lage sind, ihren Atemgrenzwert zu überschreiten, muss dies bei einer möglichen Trainingssteuerung mittels Laktatschwellen unbedingt berücksichtigt werden, um eine pulmonale Überbeanspruchung dieser Patientengruppen zu vermeiden. So erscheint eine Trainingssteuerung z. B. an der fixen 3mmol-Schwelle nicht sinnvoll, da sie die schwer betroffenen, aber auch die Erwachsenen ZF-Patienten überfordern würde.

Nach den Empfehlungen von Boas (1997), Freeman et al. (1993) und Hütler (2000) mit 70 bzw. 75–85% der  $HF_{\max}$  bzw. 80% der  $VO_{2\max}$  zu trainieren, erscheint hingegen sinnvoll, da sie bei allen Patientengruppen ziemlich genau dem Bereich zwischen 2- und 3mmol/l entsprechen. Allerdings muss nach diesen Empfehlungen auch eine mögliche Überforderung der Erwachsenen und schwer betroffenen ZF-Patienten berücksichtigt werden bzw. sollte eine vorherige Einteilung der Patientengruppen erfolgen.

Die Trainingssteuerung nach den Empfehlungen von Gulmans et al. (1999) mit 70% der  $P_{\max}$  zu trainieren, erscheint ebenfalls möglich, da dieser Wert sowohl von der Gesamtstichprobe als auch nach Einteilung der verschiedenen Patientengruppen erst ab der 4mmol-Schwelle überschritten wird. Die  $P_{\max}$  kann jedoch nur exakt bei fahrradergometrischen Belastungen gemessen werden.

Die Trainingssteuerung ausschließlich im HF-Bereich zwischen 140 und 160/min ebenfalls nach Gulmans et al. (1999) durchzuführen, erscheint dagegen nicht sinnvoll. So wird dieser Wert von den Jugendlichen und den leicht betroffenen Patienten an der 3mmol-Schwelle bereits überschritten, gleichzeitig ist fraglich, ob der untere HF-Bereich bei allen ZF-Patienten als Trainingsreiz ausreicht. Die Angabe eines HF-Bereiches als Pauschalempfehlung ist demnach nicht geeignet.

Wenn eine Trainingssteuerung anhand von HF-Werten durchgeführt werden soll, müsste zuvor ein Belastungstest durchgeführt und dann über die erhaltenen Werte der individuelle HF-Bereich (z. B. HF-Regeln) herausgearbeitet werden. Daraufhin kann eine Empfehlung ausgesprochen werden, die dann auf Praktikabilität überprüft werden muss.

In der Praxis werden bei ZF-Patienten vor einem Trainingsprogramm oftmals keine Maximaltests durchgeführt, da diese als zu gefährlich oder zu aufwendig angesehen werden. Hierbei stellt sich nun die Frage, ob ein ZF-Trainingskonzept an den Schwellen ohne vorangegangenen Maximaltest, also ohne Kenntnis erreichter Maximalwerte, durchgeführt werden kann. Nach den Ergebnissen unserer Regressionsanalyse können die Absolutwerte an den Schwellen durch Kenntnis einiger Vorbelastungsgrößen, anthropometrischer Daten und der Werte der Lungenfunktionsprüfung immerhin zwischen 50 und 85% erklärt werden. Beachtet man die gefundenen Zusammenhänge, könnte man tatsächlich versuchen ein Training durch Berechnung mit den zugehörigen Geradengleichungen (Kapitel 9.3.3), beispielsweise des absoluten HF-Bereichs an der 2- und 3mmol-Schwelle, zu steuern. Ob sich dies in der Praxis bewährt, müsste in weiteren Studien überprüft werden.

Interessant ist zum Schluss ein Blick auf die bestimmten Borg-Werte. Eston und Williams (2001) zeigten eine hohe Korrelation ( $r=0,85$ ) zwischen den Borg-Werten und der  $VO_2$ , der HF und anderen kardiorespiratorischen Funktionsgrößen. Folglich könnten auch die Borg-Werte in die Trainingssteuerung miteinbezogen werden. Allerdings wird anhand der breiten Spanne der Gesamtstichprobe bereits an der 2mmol-Schwelle (6,0-17,7) ersichtlich, dass die subjektive Einschätzung sehr stark variiert und insbesondere hinsichtlich der Inanspruchnahme des AZV eine starke Diskrepanz zwischen objektivem Befund und subjektivem Empfinden besteht. Gibt ein ZF-Patient während eines Trainings seine subjektive Belastung mit einem relativ hohen Borg-Wert an, könnte trotzdem ein niedriger Laktatwert (auch  $<2\text{mmol/l}$ ) gemessen werden. So stellt sich die Frage, ob er dennoch effektiv trainiert, da er mit seinem Laktatwert möglicherweise unterhalb der erforderlichen

Schwelle liegt. Als alleiniges Steuerungsmittel erscheinen die Borg–Werte demnach unzureichend, können jedoch ein unterstützendes Kriterium für die Wertigkeit der Trainingsintensität darstellen. Zudem erfolgte die Einschätzung während einer stufenförmigen Belastung. Diese Art der Belastung ist in einem Trainingsprogramm jedoch nicht immer umsetzbar bzw. praktikabel.

Zwei Studien untersuchten, ob auch bei ZF-Patienten ein regelmäßig durchgeführtes Ausdauertraining zu einem geringeren Laktatanstieg auf den jeweiligen Belastungsstufen führt, einhergehend mit einer Rechtsverschiebung der Laktat–Leistungskurve. Jedoch kamen dabei sowohl Rieckert et al. (1987) als auch Gruber (1997) zu keinem einheitlichen Ergebnis. In den beiden Studien wurden nach einem 4 bis 6-wöchigen Training sowohl geringere als auch stärkere Laktatanstiege bzw. Links– und Rechtsverschiebungen nachgewiesen. Casaburi et al. (1991) konnten bei COPD–Patienten nach einem 8-wöchigen Training einen signifikant geringeren Laktatanstieg bzw. eine Rechtsverschiebung der Laktat–Leistungskurven nachweisen. Das Langzeitverhalten der Laktat–Leistungskurve und damit möglicherweise auch der veränderten Maximalwerte bzw. Intensitäten nach einem Ausdauertraining bei ZF–Patienten sollte unter Miteinbeziehung der in der vorliegenden Studie gefundenen Einflussfaktoren in weiteren Studien geprüft werden. Da die Hauptveränderungen für Trainingsanfänger in den ersten 4 Monaten erfolgen (Londeree et al. 1997), sollte zusätzlich geprüft werden, inwiefern dies auch bei ZF–Patienten gilt.

Abschließend lässt sich sagen: Eine Trainingssteuerung an den Schwellen mittels Intensitätsangaben scheint bei regelmäßiger Durchführung von ergometrischen Maximaltests und vorheriger Einteilung der Patientengruppen sinnvoll. Auch eine Trainingssteuerung lediglich mittels Absolutangaben an den Schwellen scheint möglich, da durch Kenntnis einiger Vorbelastungsgrößen, anthropometrischer Daten und den Werten der Lungenfunktionsprüfung ein hoher Prozentsatz erklärt werden kann. Schwerbetroffene und erwachsene ZF-Patienten sollten ein Ausdauertraining an der 2mmol-Schwelle durchführen. Sowohl die empfohlenen Intensitäten Gesunder (60-90% der  $HF_{max}$ , 50-85% der  $VO_{2max}$ ), als

auch die bisher für ZF-Patienten empfohlenen Intensitäten (70/75-85% der  $HF_{max}$ , 80% der  $VO_{2max}$ ) werden dabei erreicht. Für die übrigen Patientengruppen gilt der Bereich 2–3mmol/l, auch dabei werden die empfohlenen Reizintensitäten erreicht. Von Pauschalempfehlungen, die für alle ZF-Patienten gelten, sollte demnach abgesehen werden. Die Gültigkeit dieser Empfehlungen und das Langzeitverhalten eines Ausdauertrainings mittels Intensitäten oder Absolutwerten an den Schwellen sollte in weiteren Studien überprüft werden.