

## 1 Einleitung

*Das Kind stirbt bald wieder,  
dessen Stirne beim Küssen salzig schmeckt.*

In dieser alten deutschen Volksweisheit zitiert nach Ceder (1983), werden zwei Hauptmerkmale der Erbkrankheit Zystische Fibrose (ZF) genannt: Die gestörte Salzausscheidung und vor allem die früher schlechte Prognose der Erkrankten. Sowohl Behandlung als auch Prognose von an ZF Erkrankten haben sich jedoch in den letzten Jahrzehnten dramatisch verbessert. Während man vor etwa 20 Jahren noch der Auffassung war, dass Sport für diese Patienten eher gesundheitsschädlich sei, sind sportliche Aktivitäten heute ein essentieller Baustein im Behandlungskonzept der ZF. Obwohl in früheren Arbeiten die Bedeutung des „Medikaments Sport“ und dessen therapeutischen Nutzen deutlich wurde, gibt es bislang wenig konkrete Empfehlungen für die Durchführung und Steuerung von Trainingsprogrammen für diese Patienten.

Eine Möglichkeit zur Durchführung von effizientem Ausdauertraining bei Gesunden stellt die Trainingssteuerung mittels Laktatschwellen nach vorangegangener Laktat–Leistungsdiagnostik dar.

Ausgangspunkt dieser Arbeit war deshalb zunächst die Frage, ob neben den bekannten Einflussfaktoren auf die Blutlaktatkonzentration bei Gesunden während eines spiroergometrischen Maximaltests auf dem Fahrradergometer mögliche weitere krankheitsspezifische Einflussfaktoren bzw. Zusammenhänge bei Patienten mit ZF gefunden werden können.

Hinsichtlich der gemessenen Blutlaktatwerte bei maximaler Belastung zeigten sich in vorangegangenen ZF-Studien große Unterschiede. Diese Unterschiede sollen im Vergleich mit anderen ZF-Studien, in denen ebenfalls spiroergometrische

Maximaltests durchgeführt wurden, untersucht und anhand bestimmter Ausbelastungskriterien die „Güte“ der Ausbelastung kritisch beurteilt werden.

Im Weiteren soll der Bereich der 2-, 3- und 4mmol-Schwellen, also der aerob-anaerobe Übergangsbereich Gesunder genauer betrachtet werden. Anhand erhobener kardiorespiratorischer Funktionsgrößen und deren prozentualer Inanspruchnahme in diesem Bereich soll die Bedeutung und Konsequenz für eine mögliche Trainingssteuerung bei ZF-Patienten aufgezeigt werden.

### **1.1 Krankheitsbild, Therapie und Prognose der Zystischen Fibrose (ZF)**

Die ZF, auch Mukoviszidose genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Sie wurde erstmals 1936 von Fanconi, Uehlinger und Knauer (Fanconi et al. 1936) beschrieben und ist die häufigste tödlich verlaufende Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (Tümmler 1999); in Mitteleuropa wird mit einem Erkrankungsfall auf 1500–2500 Neugeborene gerechnet (von der Hardt 1991).

Der genetische Defekt konnte dem langen Arm des Chromosoms 7 zugeordnet werden. 1989 gelang es, den Genlokus präzise zu bestimmen und die entsprechende DNA-Sequenz des kranken Gens zu analysieren (von der Hardt 1991). Das Genprodukt kodiert ein membranständiges Protein (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), welches identisch mit dem bei ZF-Patienten blockierten transmembranalen Chloridkanal ist (Tümmler 1999). Innerhalb des ZF-Gens waren 1997 weltweit über 700 verschiedene Mutationsorte identifiziert, 70–80% aller Patienten sind jedoch von der sogenannten Delta-F508-Mutation im Exon 10 betroffen (Tümmler 1999).

Im Vordergrund der Erkrankung steht eine generalisierte Funktionsstörung der exokrinen Drüsen vorwiegend in den Lungen, im Pankreas, im Intestinum und in den ableitenden Gallenwegen. Sie geht mit der Bildung eines zähviskösen Sekrets einher und führt zu einer Verstopfung der betroffenen Drüsenausführungsgänge. Als

früheste Manifestation der Erkrankung kann wegen der bereits intrauterin bestehenden Störungen postnatal ein Mekoniumileus entstehen (Jankowski 1989, Steinkamp 1999). Als Folge der Sekretion von hyperviskösem Pankreassekret kommt es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer mechanischen Verstopfung der Pankreasausführungsgänge und zum Untergang der exokrinen Drüsenzellen. Dies führt zu zystischer Degeneration des exokrinen Pankreasgewebes und fibröser Umwandlung des gesamten Organs. Wegen mangelnder Sekretion von Pankreasenzymen kommt es zu Maldigestion von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten sowie lipotroper Vitamine, so dass die meisten Kinder an einer Gedeihstörung mit zu geringem Körpergewicht und verzögerter Entwicklung leiden (Jankowski 1989, von der Hardt 1991, Steinkamp 1999, Tümmler 1999).

Typisch ist eine schon im Säuglingsalter beginnende und klinisch noch unauffällige Obstruktion der kleinen Atemwege. Später fallen die Kinder wegen anfänglich trockenen, später produktiven Hustenanfällen auf. Charakteristisch ist der erhöhte Atemwegswiderstand mit erniedrigter Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und verringerten maximalen Flusswerten während forcierter Expiration. Die forcierte Vitalkapazität (FVK) ist anfangs völlig normal und wird erst bei Fortschreiten der Lungendestruktion als Zeichen der Restriktion kleiner. Es kommt zur Ausbildung von Bronchiektasien, immer mehr Teile der Lunge fibrosieren und konfluieren, ein Emphysem entsteht. Mit weiterer Verschlechterung der Lungenfunktion entwickelt sich eine zunehmende, zunächst nur partielle, im späteren Verlauf globale Lungeninsuffizienz. Folge ist eine pulmonale Hypertension mit Ausbildung eines cor pulmonale, welches final in ein Rechtsherzversagen münden kann (Tümmler 1999). Dieser Prozess ist maßgeblich von der Häufigkeit und Schwere pulmonaler Infekte bestimmt. Wegen schlechter Therapierbarkeit gefürchtet und prognostisch ungünstig ist der Befall mit Pseudomonaden, methicillinresistenten Staphylokokken und Burkholderia cepacia (Leupold 1988, Jankowski 1989, von der Hardt 1991, Steinkamp 1999). Für den überwiegenden Teil der Patienten mit ZF wird die Prognose durch die pulmonale Erkrankung bestimmt (Boas 1997, Steinkamp 1999). Die Lungentransplantation stellt im Endstadium oft die letzte Alternative für ein mittelfristiges Überleben dar.

Die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit ZF variiert sehr stark. Während Patienten mit normalem bis leicht entwickeltem Krankheitsbild an Marathonläufen teilgenommen haben, gibt es Patienten im fortgeschrittenem Krankheitsstadium, die nahezu bettlägrig sind, auf zusätzliche Sauerstoff (O<sub>2</sub>)-Gaben angewiesen sind und damit praktisch keine Belastungsreserven mehr aufweisen (Stanghelle 1988, Wunderlich und Leupold 1989). Der zunehmende Verlust an körperlicher Belastungstoleranz hängt in erster Linie mit dem Ausmaß der Lungenveränderungen und dem Ernährungszustand zusammen (Wunderlich und Leupold 1989).

Die ZF ist trotz der hoffnungsvollen Entwicklung der Gentherapie derzeit nicht kausal heilbar. Somit richten sich die therapeutischen Bemühungen präventiv und/oder symptomatisch gegen eine Erkrankungsprogression, besonders das pulmonale und intestinale System betreffend (Jankowski 1989, Leupold 1988, von der Hardt 1991, Götz und Steinkamp 1999, Tümmler 1999). Das therapeutische Gesamtkonzept ist komplex und sollte von hierauf spezialisierten Zentren kontrolliert und koordiniert werden. Regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen und die Anwendung standardisierter Therapieempfehlungen sind wesentliche Elemente des Gesamtkonzeptes (Steinkamp 1999). Die Therapieempfehlungen umfassen im Wesentlichen die Säulen (Leupold 1988, Jankowski 1989, Macfarlane et al. 1990, Kusenbach et al. 1993, Boas 1997, Götz und Steinkamp 1999, Tümmler 1999):

1. Medikamentöse Therapie
2. Physiotherapie
3. Enzymsubstitution
4. Hochkalorische Ernährung.

Das therapeutische Gesamtkonzept dürfte für die kontinuierlich ansteigende Lebenserwartung wesentlich mitverantwortlich sein (Stanghelle et al. 1988 und 1992, Nixon et al. 1992 und 2001, Boas 1997, McLoughlin et al. 1997, Tümmler 1999,

Selvadurai et al. 2002). Die mittlere Überlebenszeit betrug 1996 etwa 30 Jahre (Steinkamp 1999, Tümmeler 1999).

## 1.2 Sport in der Therapie

Die Überlegung, Sport in das therapeutische Gesamtkonzept zur Behandlung der ZF miteinzubeziehen, ist noch nicht sonderlich alt, erste Ansätze stammen aus den frühen achtziger Jahren. Die Grundlage für eine Einbeziehung von regelmäßiger körperlicher Aktivität in das therapeutische Gesamtkonzept beruht auf Studien, die positive Effekte auf

1. Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems (Orenstein et al. 1981, Cerny et al. 1984, Stanghelle et al. 1988, Jankowski 1989, de Jong et al. 1994, Boas 1997, Gruber 1997, Gulmans et al. 1999, Götz und Steinkamp 1999, Selvadurai et al. 2002)
2. Atemmuskulatur- bzw. ökonomie (Cerny et al. 1984, Boas 1997, Gruber 1997)
3. Lungenfunktion (Rieckert et al. 1987, Jankowski 1989, Eichinger und Zimmermann 1991, Götz und Steinkamp 1999, Selvadurai et al. 2002) bzw. FEV1 (Rieckert et al. 1987, Stanghelle et al. 1988 und 1992, Boas 1997, Selvadurai et al. 2002)
4. Schleimab hustung und Bronchialreinigung (Baldwin et al. 1984, Boas 1997, Nikolaizik et al. 1998)
5. Gewicht (Strauss et al. 1987, Boas 1997, Gruber et al. 1997, Selvadurai et al. 2002)
6. Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden (Stanghelle et al. 1988 und 1992, Eichinger und Zimmermann 1991, Boas 1997, Moorcroft et al. 1998, Tümmeler 1999, Selvadurai et al. 2002)

nachweisen konnten.

In einigen Studien wird bei regelmäßigem Sporttreiben sogar eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes und damit der Gesamtprognose vermutet (Stanghelle et al. 1988 und 1992, Nixon et al. 1992 und 2001, Boas 1997, McLoughlin et al. 1997, Selvadurai et al. 2002). In anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine hohe Leistungsfähigkeit mit einer guten Prognose und damit einer höheren Überlebenschance verbunden ist (Nixon et al. 1992, Moorcroft et al. 1997).

Die prinzipielle Erkenntnis des Nutzens von Sport wird damit nicht mehr bestritten, diskutiert wird jedoch noch über Art und Umfang der jeweiligen Anwendungen (Canny und Levison 1987, Stanghelle 1988, Jankowski 1989, Orenstein und Nixon 1989, Freeman et al. 1993, Boas 1997, Gulmans et al. 1999, Hütler 2000). Empfohlen wird im Wesentlichen ein Training zur Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Dies wird in der Regel durch ein geeignetes aerobes Ausdauertraining erreicht (Orenstein et al. 1981, Boas 1997, Gruber et al. 1997, Moorcroft et al. 1997, Selvadurai et al. 2002). Wie bei Gesunden werden vor allem die Herzfrequenz (HF) und die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) genutzt. Die Trainingsempfehlungen (Canny und Levison 1987, Rieckert et al. 1987, Stanghelle 1988, Jankowski 1989, Orenstein und Nixon 1989, Freeman et al. 1993, Boas 1997, Gruber 1997, Gruber et al. 1999, Gulmans et al. 1999, Hütler 2000, Selvadurai et al. 2002) schwanken teilweise erheblich (50–85% der  $HF_{max}$ , bzw. 50–80% der  $VO_{2max}$ ) und basieren weitgehend auf den empfohlenen Trainingsintensitäten für gesunde Untrainierte (American College of Sports Medicine, ACSM 1998). Über die Gültigkeit und das Langzeitverhalten der Trainingsempfehlungen für Patienten mit ZF existieren allerdings bislang nur wenig konkrete Daten (Stanghelle 1988, Boas 1997, Gulmans et al. 1999, Selvadurai et al. 2002).

Zur Trainingssteuerung im Ausdauerbereich Gesunder werden alternativ sogenannte Laktatschwellen verwendet. Mit der Laktatbestimmung wird der Anteil des anaeroben Stoffwechsels bei einer Beanspruchung erfasst, da Laktat das Endprodukt des glykolytischen Stoffwechsels ist (in Neumann und Schüler 1994, in

Hollmann und Hettinger 2000). Aus der während einer Belastung ansteigenden Laktatkonzentration kann eine sogenannte Laktat–Leistungskurve errechnet und daraus können die Laktatschwellen bestimmt werden (in Neumann und Schüler 1994, in Hollmann und Hettinger 2000). Diese stellen damit eine wichtige Alternative in der Entwicklung bzw. Empfehlung von effizientem Ausdauertraining dar (Weltman et al. 1990).

Erstmalig untersuchte Gruber (1997), ob eine Trainingssteuerung an der fixen 3mmol-Laktatschwelle bei Patienten mit ZF möglich ist. Das überraschende Ergebnis war, dass viele seiner ZF-Patienten diesen Schwellenwert gar nicht erreichten. Ursachen sind möglicherweise krankheitsspezifische Unterschiede der Laktatbildung bei Patienten mit ZF.

Die hier vorgestellte Arbeit soll helfen, einen Einblick in das Laktatverhalten bei Patienten mit ZF sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung zu geben.