

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer**

**Wirkungsgrad der Muskulatur bei Mukoviszidose  
unter aerober Belastung**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Thomas Christian Karl Schenk**

**aus Eibelstadt**

**Würzburg, April 2010**

**Referent: Professor Dr. med. Helge Hebestreit**

**Korreferent: Privatdozent Dr. med. Christian Wunder**

**Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2010**

**Der Promovend ist Arzt**

**Für Silke, meine Frau,**

**die mich mit bewundernswerter Geduld**

**stets unterstützt und mir auch mit drei Kindern**

**noch den Rücken frei hält.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>	
1.1	Mukoviszidose – derzeitiger Kenntnisstand.....	1	
1.2	Körperliche Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose.....	3	
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>5</b>	
2.1	Teilnehmer.....	5	
2.1.1	Patienten mit Mukoviszidose .....	5	
2.1.2	Gesunde Probanden der Vergleichsgruppe.....	6	
2.2	Versuchsablauf.....	6	
2.3	Untersuchungsequipment und Prozeduren.....	8	
2.3.1	Bodyplethysmographie, EKG, Pulsoxymetrie.....	8	
2.3.2	Zweistufiger Submaximaltest .....	8	
2.3.3	Stufentest nach Godfrey .....	12	
2.4	Datenreduktion und Datenanalyse.....	13	
2.4.1.1	Aufbereitung der Rohdaten .....	13	
2.4.1.2	Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle .....	14	
2.4.1.3	Analyse auf Stoffwechselplateaus im Submaximaltest .....	15	
2.4.1.4	Überprüfung der Belastungsintensität im Submaximaltest .....	17	
2.4.1.5	Erstellung der Datenbank.....	18	
2.4.2	Auswertung .....	18	
2.4.2.1	Vom Grad der Belastung relativ zur maximalen Leistungsfähigkeit .....	abhängige Parameter .....	19
2.4.2.2	Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter.....	20	
2.4.2.3	Wirkungsgrade ( $\eta$ ) .....	21	
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>	
3.1	Patienten- und Probandenkollektiv.....	24	

<b>3.2</b>	<b>Belastungsintensitäten im Submaximaltest .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse aus dem Submaximaltest .....</b>	<b>27</b>
3.3.1	Vom Grad der Anstrengung abhängige Parameter .....	27
3.3.1.1	Belastungsstufe eins .....	27
3.3.1.2	Belastungsstufe zwei und Veränderungen im Verlauf .....	28
3.3.2	Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter .....	30
3.3.3	Der reine Wirkungsgrad ( $\eta_{\text{rein}}$ ) .....	31
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>Basiswerte und Belastungsintensitäten .....</b>	<b>32</b>
4.1.1	Basiswerte .....	32
4.1.2	Belastungsintensitäten .....	33
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse aus dem Submaximaltest .....</b>	<b>34</b>
4.2.1	Vom Grad der Anstrengung abhängige Parameter .....	34
4.2.2	Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter .....	36
4.2.3	Wirkungsgrad .....	37
<b>4.3</b>	<b>Hinweise für muskuläre Besonderheiten bei Mukoviszidose .....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i> .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>43</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Mukoviszidose – derzeitiger Kenntnisstand

Mukoviszidose (auch Cystische Fibrose, CF) ist die häufigste frühletale Erberkrankung der weißen Bevölkerung. Sie ist charakterisiert durch eine Fehlfunktion von Ionenkanälen des sekretorischen Epithels der exkretorischen Drüsen im menschlichen Körper. Ausgangspunkt sind Baufehler in einem für die Chloridpermeabilität der Zellwand verantwortlichen Protein durch Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gen), von denen bislang über 1500 in sechs verschiedenen Klassen beschrieben sind.

Die in Mittel- und Nordeuropa mit 70-75% häufigste Mutation ist das Fehlen der Codierung für Phenylalanin an Position 508 ( $\Delta F508$ ) [1]. Die Wahrscheinlichkeit für Erkrankung folgt den mendelschen Vererbungsregeln für autosomal-rezessive Erbgänge. Klinisch manifest wird die Krankheit nur bei Homozygotie, Überträger sind merkmalsfrei. Die Homozygotie-Frequenz in Deutschland beträgt 1:2000-1:2500, was auf eine Gen-trägerfrequenz von ca. 1:20 bis 1:30 schließen lässt. Seltener tritt die Krankheit im afrikanischen und vor allem asiatischen Raum auf.

Durch die Chlorid-Permeabilitätsstörung mit konsekutiver Störung auch anderer Transportvorgänge „dicken“ die Sekrete ein und verlegen die Ausführungsgänge exokriner Drüsen, was die klinischen Symptome erklärt.

Es werden drei Kategorien der Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp unterschieden [1]:

### A Obligate Assoziationen

- a. Erhöhte Elektrolytkonzentrationen im Schweiß
- b. Infertilität fast aller männlichen CF-Patienten

### B Konkordante Assoziationen

Insuffizienz des exokrinen Pankreas bei Vorliegen von Mutationen der Klassen I, II, III oder VI auf beiden Chromosomen

## C Variable Assoziationen

(bei identischem Genotyp unterschiedlich stark ausgeprägt)

- a. Pulmonaler Befall
- b. Befall der Leber, Gallenwege und des Magen-Darm-Traktes
- c. Malnutrition
- d. Diabetes mellitus

Erstmalig auffällig werden viele betroffene Kinder erst, wenn Gedeihstörungen festgestellt werden. Nur ca. 15% der Fälle werden schon im Neugeborenenalter durch Mekoniumileus diagnostiziert. Manche Patienten fallen auch primär durch die Lungenkrankung oder eine Infertilität auf. Die weitere Abklärung führt dann über einen Schweißtest und ggf. Genanalysen zur endgültigen Diagnose.

Mit der Analyse des immunreaktiven Trypsins aus einem getrockneten Blutropfen ohne oder mit anschließender genetischer Untersuchung auf die häufigsten Mutationen besteht die Möglichkeit eines neonatalen Screenings auf Mukoviszidose [2]. Etabliert ist diese Untersuchung im generellen Neugeborenencreening in Deutschland bislang jedoch nicht, obwohl in den letzten Jahren verschiedene Studien eine bessere Prognose für frühdiagnostizierte Patienten belegten, wie Rosenfeld in einer Übersichtsarbeit zeigte [3]. Auch mit dem Thema befasste Gesellschaften wie die Mukoviszidose e.V. sprechen sich für eine standardisierte Früherkennung aus. Eine große Mehrheit der von Al-Jader et al. [4] befragten Eltern erkrankter Kinder sprach sich positiv zu einem möglichen CF-Screening aus. Dem steht eine noch immer ablehnende Haltung der Kostenträger gegenüber, da eine kausale Therapie für die Krankheit bislang nicht gefunden werden konnte.

Ziel der heute üblichen Therapieansätze ist immer, die Funktionsstörungen und fortschreitende Zerstörung der Organe, die die Erbkrankheit verursacht, möglichst lange hinauszuzögern und den Patienten ein weitgehend normales Leben im natürlichen sozialen Umfeld zu ermöglichen. Trotzdem müssen Mukoviszidosepatienten im Alltag viele krankheitsbedingte Einschränkungen hinnehmen.

## 1.2 Körperliche Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose

Patienten mit Mukoviszidose haben gegenüber Gesunden in aller Regel eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit. Dies betrifft nicht nur die Ausdauerleistung, sondern auch die muskuläre Leistung bei Sprintbelastungen und sogar die koordinativen Fähigkeiten. Hebestreit et al. [5] konnten außerdem eine verlangsamte Stoffwechsellanpassung der Mukoviszidosepatienten bei Leistungsänderungen zeigen. Marcotte et al. [6] identifizierten vor allem eine eingeschränkte Lungenfunktion, ggf. mit Hypoxämie in Ruhe oder bei Belastung, sowie den Ernährungsstatus als limitierende Faktoren für die Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose. Als weiterer wichtiger Faktor wurde von Hebestreit et al. die körperliche Aktivität der Patienten erkannt [7]. Orenstein et al. [8], Moorcroft et al. [9] und Hebestreit et al. [10] belegten die Hypothese, dass sich die körperliche Fitness bei Mukoviszidose durch regelmäßiges Bewegungs- oder Ausdauertraining erhalten oder sogar verbessern lässt.

Einige Studien gaben Hinweise, dass Veränderungen in der CF-Muskulatur selbst bestehen könnten, die für die reduzierte Leistungsfähigkeit der Patienten mit verantwortlich wären (Moser et al. [11], de Meer et al. [12], Selvadurai et al. [13]).

Im Mausmuskel konnten Fiedler et al. [14] den CFTR-Kanal bereits 1992 nachweisen, Divangahi et al. [15] zeigten erst 2009, dass auch beim Menschen der CFTR-Kanal im Muskel exprimiert wird und bei Mukoviszidose fehlt. Auch zeigten sie einen veränderten Calciumstoffwechsel in Muskelzellen im CF-Mausmodell. Für den Menschen stehen diese Untersuchungen bislang noch aus.

Besonders wichtig für die Lebensqualität eines Betroffenen ist die Fähigkeit, alltägliche Belastungen problemlos meistern zu können. Für die dafür in aller Regel erforderlichen moderaten Belastungen spielt neben der maximalen Leistungsfähigkeit auch die ökonomische Durchführung von Bewegungen eine wichtige Rolle, die bei einer postulierten Störung im aeroben Stoffwechsel der Muskelzellen bei Mukoviszidose (Selvadurai et al. [13]) beeinträchtigt sein könnte.

Um die energetische Effizienz einer motorischen Aufgabe beurteilen zu können, bedient sich die Leistungsphysiologie der Bestimmung des mechanischen Wirkungsgrades für

äußerliche Arbeit. Dabei wird der Bruttowirkungsgrad aus dem gesamten Energieumsatz zum Zeitpunkt der Leistung und der verrichteten Arbeit berechnet. Für den Nettowirkungsgrad geht der aktuelle Ruheumsatz vor Beginn der Arbeit mit in die Berechnung ein, er muss daher vorher bestimmt und vom Gesamtumsatz abgezogen werden. Da die Bestimmung des Ruheumsatzes logistisch schwierig und zeitaufwändig ist, behilft man sich mit dem so genannten „Reinen Wirkungsgrad“ (engl. „Delta-Efficiency“, DE). Dabei wird über einen zweistufigen Leistungstest eine definierte Belastungsänderung herbeigeführt, auf die dann die gemessene Erhöhung des Energieumsatzes bezogen werden kann [16].

Der mechanische Wirkungsgrad der Muskulatur wird üblicherweise bei einfachen Bewegungen wie z.B. dem Fahrradfahren gemessen. Dabei dürfen die Belastungen nicht über der sogenannten anaeroben Schwelle liegen, weil es sonst kein Steady-State der chemischen Energiebereitstellung gibt. Rowland et. al [16] fanden bei Gesunden eine Abhängigkeit des Nettowirkungsgrades vom Belastungsniveau, letzteres quantifiziert anhand der Sauerstoffaufnahme in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V} O_2$ ). Dabei existiert ein Plateau, also eine „effizienteste Belastung“ ab 40%  $\dot{V} O_{2 \max}$  für erwachsene Männer und 60%  $\dot{V} O_{2 \max}$  für Jungen [17].

Zum mechanischen Wirkungsgrad der Muskulatur bei Mukoviszidose gibt es bisher kaum Untersuchungen. Grunow et al. [18] gaben nach einer Studie an, der Energieaufwand für mechanische Arbeit sei bei CF nur durch den höheren Anteil des Ruheumsatzes aufgrund pulmonaler Mechanismen, Malnutrition, Transportstörungen auf zellulärer Ebene und chronischer Inflammation [19] erhöht, die Energiekosten der Arbeit an sich seien normal. Richards et al. hingegen fanden zumindest beim Gehen einen erhöhten Nettonergieverbrauch [19].

Das Ziel dieser Arbeit war, den mechanischen Wirkungsgrad der Muskulatur bei Mukoviszidose im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen. Wir bedienten uns dazu eines zweistufigen Leistungstests und legten ein Hauptaugenmerk auf ausreichend lange Stufenverweilzeiten, um nach objektiven Kriterien Steady-States des Stoffwechsels garantieren zu können.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Die vorliegende Arbeit ist ein Teilprojekt innerhalb der Studie MUKOTRAIN, die als randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie unter Beteiligung der Universitäten Würzburg, Frankfurt am Main und Hannover angelegt war. Untersucht wurden dabei mehrere Teilaspekte an einer großen Patientengruppe, die im Verlauf in eine Trainings- und Kontrollgruppe randomisiert wurden. Hierdurch erklärt sich die im Folgenden beschriebene Überzahl der CF-Patienten gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe.

Alle infrage kommenden Patienten der genannten Mukoviszidoseambulanzen und gesunde Kontrollprobanden wurden über das Studienvorhaben informiert, Interessenten wurden genauestens über Ziel und Anforderungen der Studie unterrichtet und das schriftliche Einverständnis der Teilnehmer oder Erziehungsberechtigten wurde eingeholt. Die Ethik-Kommissionen der beteiligten Einrichtungen hatten keine Einwände gegen die Untersuchung.

### **2.1 Teilnehmer**

Um aussagekräftige statistische Vergleiche zwischen den Mukoviszidosepatienten und gesunden Probanden ziehen zu können, müssen die beiden Gruppen zahlenmäßig ausreichen groß sein und hinsichtlich der Testpersonen eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen. Wie bereits erwähnt, war die Patientengruppe größer als für die vorliegende Arbeit statistisch notwendig gewählt worden, da im Rahmen der Gesamtstudie eine Randomisierung in zwei Gruppen erfolgen sollte.

#### **2.1.1 Patienten mit Mukoviszidose**

Als Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie wurde neben der sicher diagnostizierten Erkrankung an Mukoviszidose ein Mindestalter von zwölf Jahren angesetzt, da ab diesem Alter ausreichende geistige Reife angenommen werden kann, um den Sinn der Studie und die Notwendigkeit gewissenhafter Mitarbeit verstehen zu können [20].

Weitere Voraussetzung war eine ausreichende Lungenfunktion, gemessen in der Forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Kapazität (FEV<sub>1</sub>). Hier wurde ein Wert von mindestens 35 % des Vorhersagewertes nach Sherrill [21] gefordert, da unterhalb dieser Grenze die Wahrscheinlichkeit für ein gesundheitsbedingt vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie als sehr hoch eingeschätzt wurde [20].

Weiterhin ausgeschlossen wurden ferner Patienten mit echokardiographisch bestätigter Rechtsherzbelastung, Sauerstoffsättigungsabfall unter 80% bei Belastung, bekannten Emphysem-Bullae, Ösophagusvarizen oder zusätzlichen chronischen Erkrankungen [20]. 38 Patienten im Alter zwischen 12 und 40 Jahren wurden in die Studie Mukotrain aufgenommen.

### **2.1.2 Gesunde Probanden der Vergleichsgruppe**

Die gesunden Probanden wurden sämtlich aus dem Großraum Würzburg rekrutiert. Vorgabe war, die Vergleichsgruppe in Bezug auf Alters- und Geschlechterzusammensetzung entsprechend des Patientenkollektivs auszuwählen. Leistungssportler wurden nicht bei der Auswahl berücksichtigt. Auch durften keine leistungseinschränkenden chronischen Erkrankungen vorliegen. Insgesamt nahmen 5 weibliche und 10 männliche gesunde Probanden an der Studie teil.

## **2.2 Versuchsablauf**

Die Mukoviszidosepatienten und Gesunden wurden den verschiedenen Untersuchungen in immer derselben Reihenfolge unterzogen. Untersuchungsleiter waren stets dieselben Ärzte und Mitarbeiter, um subjektive Störfaktoren wie unterschiedliche Erklärungen der Aufgaben oder abweichende Motivationshilfen während der Tests möglichst gering zu halten. Festgelegt waren nicht nur die Abfolge der Untersuchungen und Leistungstests, sondern auch die Pausen zwischen den Untersuchungsteilen. Alle Untersuchungen eines Probanden wurden jeweils an einem Untersuchungstag durchgeführt.

Um vergleichbare Daten aller Teilnehmer zu erhalten, war es zwingend erforderlich, immer die gleiche Teststation zu verwenden, angefangen beim Fahrradergometer bis hin

zum Atemgasanalyzesystem. Da nicht in allen drei Zentren (Würzburg, Frankfurt und Hannover) identisches Untersuchungsequipment zur Untersuchung der Mukoviszidosepatienten zur Verfügung stand, transportierten wir das Würzburger Ergospirometriezubehör in die anderen Zentren zu abgesprochenen Untersuchungsterminen. So konnten die Fahrtwege für die Patienten aus Hannover und Frankfurt möglichst kurz gehalten werden.

Nach Aufklärung, Unterschreiben der Einverständniserklärung, Erfassen der Anamnese, körperlicher Untersuchung und Messen der anthropometrischen Parameter Länge, Gewicht und Hautfaltendicke wurde eine Lungenfunktionsanalyse vorgenommen. Dabei wurden vor allem die forcierte Vitalkapazität (FVC) und expiratorische Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) gemessen und auf Ausschlusskriterien überprüft. Außerdem wurde ein EKG unter Ruhebedingungen aufgezeichnet und auf PQ-Irregularitäten, QT-Veränderungen sowie Rechtsherzbelastungszeichen kontrolliert. Auffällige Befunde hierbei hätten eine sofortige Echokardiographie nach sich gezogen, die gegebenenfalls zum Abbruch der Untersuchung und zum Ausschluss aus der Auswertung geführt hätte, was jedoch in keinem Fall notwendig wurde.

Insgesamt wurden anschließend drei Belastungsuntersuchungen auf dem Fahrradergometer durchgeführt, zunächst ein zweistufiger Submaximaltest, nach wenigstens 20 min Ruhe ein 30-sekündiger Wingate-Test und nach mindestens 30 Minuten weiterer Ruhephase ein Stufentest nach Godfrey zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme sowie der ventilatorischen anaeroben Schwelle.

Zum Einsatz kam immer dasselbe durch ein Bremsseil mechanisch gebremste Ergometer (Modell 834E, Fa. Monark, Schweden). Bei einer Pedalumdrehungszahl von 50 pro Minute bestand eine minimale Belastung von 25 Watt. Belastungserhöhungen werden über Zusatzgewichte im Bremskorb erreicht, dabei entsprachen je 100 Gramm zusätzliches Bremsgewicht Belastungssteigerungen um 5 Watt, unabhängig von der Gesamtbelastung des Bremskorbes. Die Umdrehungszahl wurde elektronisch gemessen und digital in einem Display am „Lenker“ angezeigt. Abweichungen von der Soll-Drehzahl um mehr als zehn Prozent wurden durch Blinken der Anzeige optisch kenntlich gemacht.

## 2.3 Untersuchungsequipment und Prozeduren

### 2.3.1 Bodyplethysmographie, EKG, Pulsoxymetrie

Zur Lungenfunktionsanalyse wurden die in jedem Zentrum vorhandenen Bodyplethysmographen (Jaeger MasterScreen Body, Fa. Viasys Healthcare GmbH, Höchberg, Deutschland) eingesetzt. FVC und FEV<sub>1</sub> wurden dreimal gemessen, der jeweils beste Wert wurde als Ergebnis akzeptiert. Nach den Berechnungsformeln von Sherrill et al. [21] wurden die FEV<sub>1</sub> und die FVC in Prozent des Vorhersagewertes angegeben.

Die EKG-Registrierung erfolgte auf Papier mit einem 12-Kanal-EKG (Custo Card M, Fa. Custo Med, München, Deutschland) mit einer Geschwindigkeit von 50 Millimetern pro Sekunde.

Zur Ruhe- wie auch kontinuierlichen Pulsoxymetrie während der Leistungstests verwendeten wir ein Gerät mit Stirnsensor, der mittels eines Stirnbandes fixiert wurde (Pulsoxymeter NBP 290 mit Sensor NP10, Fa. Nelcor Puritan Bennet, Pleasanton, CA, USA). So konnten Bewegungsartefakte größtenteils vermieden werden. Die gemessenen Werte wurden vom Untersucher auf Plausibilität geprüft, indem die Qualität der registrierten Pulskurve und die Übereinstimmung der Herzfrequenz mit dem EKG kontrolliert wurden. Die Werte der Sauerstoffsättigung wurden im Protokoll am Ende jeder vollständigen Minute notiert.

### 2.3.2 Zweistufiger Submaximaltest

Der sogenannte „submaximale Leistungsbereich“ ist in der Sportmedizin sehr unscharf definiert als „unterhalb der maximalen Sauerstoffaufnahme“ [22]. Unsere Vorgabe war allerdings konkreter definiert worden: Wir wollten innerhalb der allgemeinen aeroben Dauerleistungsfähigkeit bleiben, um auf jeder Belastungsstufe zuverlässige Steady-States des Stoffwechsels und damit der Atemparameter erhalten zu können. Um dies zu gewährleisten, mussten die Belastungen außerdem ausreichend lange aufrecht erhalten werden.

Nach Aufnahme einer konstanten körperlichen Leistung im genannten Leistungsbereich passt sich der Stoffwechsel innerhalb einer gewissen Zeit an die veränderte Situation an

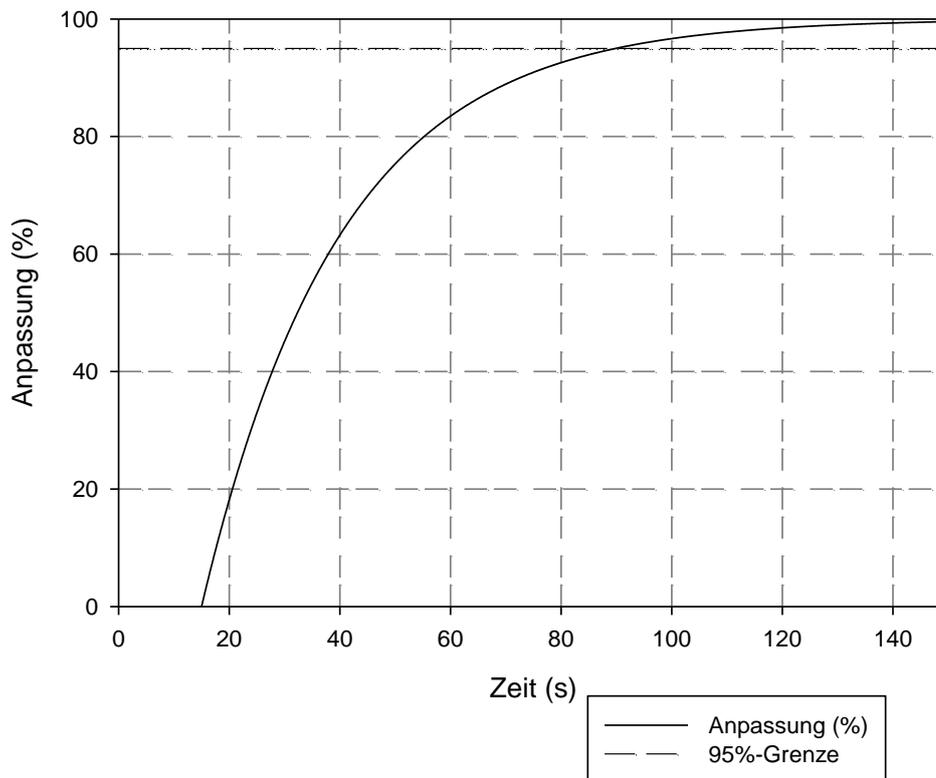
und erlangt ein Steady-State [23]. Diese Anpassung kann mit folgender Funktion mathematisch beschrieben werden:

$$y = 100 * \left( 1 - e^{-\frac{t - \text{Delay}}{\text{Tau}}} \right)$$

**Formel 1: Anpassung an ein Leistungsniveau im aeroben Leistungsbereich**

In Formel 1 findet sich einerseits eine Zeitkonstante Tau, die bei Gesunden meist zwischen 15 und 35 Sekunden liegt und nach einer Untersuchung von Hebestreit et al. [5] bei CF größer ist, andererseits ein Delay von zumeist 10-15 Sekunden, unabhängig vom CF-Status.

Abbildung 1 verdeutlicht grafisch mit der Darstellung der Funktion, dass frühestens nach 90 Sekunden zu 95 Prozent die endgültigen Werte der Anpassung an das neue Leistungsniveau erreicht sein können, bei CF aufgrund des höheren Tau eher später. Danach stellt sich das geforderte Plateau aller respiratorischen Parameter ein, das erst bei erneuter Änderung der Belastungsintensität wieder verlassen wird. Aufgrund dieser Überlegungen wurden die Stufenverweildauern im Submaximaltest auf je fünf Minuten festgesetzt.



**Abbildung 1: Stoffwechselanpassung im aeroben Leistungsbereich gemäß Formel 1**

In mehrstufigen Leistungstests können Veränderungen gemessener Parameter auf die zugrunde liegende Leistungserhöhung bezogen, und somit Störfaktoren wie unterschiedliche Ruheumsätze ausgeschaltet werden. In unserem zweistufigen Test wählten wir als niedrige Belastungsstufe pauschal 30 Watt, für die zweite Stufe wurde die Leistung an das Körpergewicht der Testperson adaptiert, nämlich 1,4 Watt pro Kilogramm Körpergewicht. Diese Belastungsintensität war in Vorversuchen als ausreichend verschieden zu Stufe eins und gleichwohl im aeroben Dauerleistungsbereich befunden worden.

Flow-Sensor und Gasanalysatoren wurden vor jedem Test geeicht. Zur Flow-Eichung wurden je drei Ein- und Ausatemstöße von genau drei Litern aus einer Eichpumpe appliziert, die Software berechnete aus den Messungen einen Kalibrationsfaktor für den verwendeten Flussensor. Die Gasanalysatoren für Sauerstoff und Kohlendioxid wurden über eine Zweipunktkalibration geeicht. Hierzu wurden dem System zwei unterschiedli-

che Gase definierter Zusammensetzung angeboten (raumluftähnliches Gemisch als Gas eins: 0% CO<sub>2</sub>, 21% O<sub>2</sub>; Gas zwei aus Druckflasche: 5% CO<sub>2</sub>, 12% O<sub>2</sub>) und die Messfühler manuell über Drehpotentiometer auf die tatsächlichen Konzentrationen eingestellt. Die Gaskalibration wurde anschließend durch eine automatische Kurzanalyse der Eichgase verifiziert.

Während des Tests wurden die Ventilation und der Gasaustausch bei jedem Atemzug gemessen. Für eine zuverlässige Messung musste dazu das gesamte Atemgas des Probanden sowohl in- als auch expiratorisch analysiert werden. Die Nase des Probanden wurde dabei mit einer Klammer verschlossen, so dass kein Leck entstand. Die Nasenklammer verblieb für weitere Tests beim Probanden, das Mundstück wurde nach jeder Messung ausgetauscht.

Es wurden einerseits die geatmeten Volumina registriert, andererseits die Gaszusammensetzungen analysiert, um aus den Differenzen der Konzentrationen am Mundstück Rückschluss auf die alveolaren Gaskonzentrationen ziehen zu können [24]. Das verwendete System (CPX/D, Fa. Medical Graphics, St. Paul, MN, USA) arbeitete mit einem dicht abschließenden Mundstück mit Speichelfalle, an das ein Flow-Sensor angeschlossen war. Gleichzeitig wurden im Nebenstromverfahren die Fraktionen von Sauerstoff und Kohlendioxid registriert. Hierzu wurde kontinuierlich eine geringe Menge Atemgas aus dem Mundstück abgesaugt und den Gasanalysatoren zugeführt. Aus den Messwerten errechnete die Software online alle gewünschten Atemzeitvolumina und -parameter und legte diese in 15-Sekunden-Mittelwerten zur späteren Auswertung in einer sequentiellen Datei nieder.

Weiterhin wurden kontinuierlich die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung überwacht und manuell aufgezeichnet. Arrhythmien oder Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung unter 90% hätten zu einem Testabbruch geführt.

Tabelle 1 fasst die Werte in jedem Datensatz zusammen:

Parameter	Beschreibung	Einheit/Format
Time	Zeit seit Beginn der Untersuchung	min:sec
RR	Atemfrequenz	1/min
Vt	Atemzugvolumen	ml
$\dot{V} O_2$	Sauerstoffaufnahme pro Minute	ml/min
$\dot{V} CO_2$	Kohlendioxidabgabe pro Minute	ml/min
pet CO <sub>2</sub>	endexpiratorischer Kohlendioxid- partialdruck	mmHg
pet O <sub>2</sub>	endexpiratorischer Sauerstoff- partialdruck	mmHg
RQ	Respiratorischer Quotient (VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> )	1/1
$\dot{V} E$	Atemminutenvolumen (RR*Vt)	l/min
$\dot{V} O_2/kg$ KG	Sauerstoffaufnahme pro Minute bezogen auf Körpergewicht	ml/kg/min

**Tabelle 1: Erfasste Parameter in den Untersuchungsdateien**

### 2.3.3 Stufentest nach Godfrey

Der Maximaltest nach dem Godfrey-Protokoll dient der Ermittlung der maximalen Leistungsfähigkeit und der damit verbundenen Maximalwerte der respiratorischen Parameter sowie der Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle. Dem Godfrey-Test liegt ein Stufenprotokoll zugrunde, ausgehend von einer Belastung mit 25 Watt wird nach einer Minute die Leistung bei allen Probanden mit einer Körperlänge über 150 cm um 15 Watt, danach jede weitere Minute um 20 Watt erhöht. Bei Probanden mit einer Körperlänge unter 150 cm erfolgt die erste Belastungssteigerung von 25 Watt um fünf Watt auf 30 Watt und anschließend jede Minute um 15 Watt. Die maximale mechanische Leistungsfähigkeit entspricht der letzten vollständig ausgefahrenen Leistungsstufe.

Bei Testende wurden die genaue Zeit sowie das Abbruchkriterium notiert, in allen Fällen muskuläre Erschöpfung. Während des Tests erfolgte ein kontinuierliches 12-Kanal-EKG-Monitoring, um belastungsinduzierte Arrhythmien oder akute Rechtsherzbelastungszeichen rechtzeitig erkennen zu können. Gleichzeitig wurde eine kontinuierliche Pulsoxymetrie durchgeführt und die Werte jede Minute in ein Protokoll eingetragen. Pathologische Überwachungswerte schon vor der Erschöpfung des Teilnehmers hätten zum sofortigen Testabbruch geführt, wurden aber in keinem Fall beobachtet.

Nach Testende sollten die Teilnehmer zur optimierten Beseitigung anaerober Stoffwechselprodukte und Prophylaxe hypotoner Kreislaufdysregulationen einige Minuten gegen einen geringen Widerstand weiter „fahren“.

Die Datenerfassung erfolgte mit dem selben System wie oben in Kapitel 2.3.2 beschrieben. Die Maxima der respiratorischen Parameter wurden jeweils als Mittelwert der beiden letzten Werte der finalen Leistungsstufe vom Untersucher bestimmt.

## 2.4 Datenreduktion und Datenanalyse

### 2.4.1.1 Aufbereitung der Rohdaten

Die während der Tests handschriftlich erfassten Daten wurden für die weitere Bearbeitung in eine Datenbank (Microsoft Office Excel® 2000) eingegeben und auf die Richtigkeit des Übertrages geprüft.

Die aufgezeichneten Dateien aus der Atemgasmessung wurden vor Beginn der eigentlichen Auswertung einer manuellen Analyse unterzogen. Diese zeigte, dass die verwendete Software die erfassten respiratorischen Parameter für jeden Leistungstest in eine separate sequentielle Textdatei ablegte, je 15-Sekunden-Mittelwerte in einer Zeile (Datensatz). In jedem Datensatz waren in definierter Reihenfolge die Parameter nacheinander aufgeführt, getrennt durch Leerzeichen. Außerdem fanden sich am Anfang der Datei und nach genau 40 Zeilen Statusinformationen bezüglich Untersuchungsdatum und -zeit, Name, Alter und Gewicht der Testperson sowie Reihenfolge der Parameter. Diese Informationen dienten als Grundlage für die im Folgenden beschriebenen Algorithmen zur EDV-gestützten Datenaufbereitung und -auswertung.

Alle zur Datenaufbreitung und –analyse verwendeten und im Folgenden dargestellten Algorithmen wurden vom Verfasser dieser Arbeit selbst konzipiert, in VBA (*Visual Basic for Applications*, Macro-Sprache von Microsoft Office®) implementiert und vor Verwendung durch unabhängige Tester auf korrekte Funktionsweise evaluiert.

Im ersten Schritt mussten die Textinhalte der sequentiellen Dateien aus der Atemgasanalyse in eine datenbankfähige Form gebracht werden. Hierzu öffnete der Algorithmus jede Datendatei, isolierte zeilenweise die Werte, konvertierte sie in Zahlen und übertrug schließlich die Zahlenwerte der Parameter in ein Excel-Arbeitsblatt mit dem Namen der Testdatei. Dabei wurden gleichzeitig die Statusinformationen herausgefilterte und eine Dateizuordnungstabelle angelegt, um anhand der Codenamen der Tabellenblätter die Daten den Teilnehmern wieder zuordnen zu können. Jede entstandene Rohdatentabelle beinhaltete zehn Spalten mit den in Tabelle 1 beschriebenen Parametern, in 40 Zeilen fortlaufend die 15-Sekunden-Mittelwerte der gesamten 10 Minuten des Submaximaltests.

#### **2.4.1.2 Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle**

Aus den Aufzeichnungen der Maximaltests wurde nach dem Verfahren von Hebestreit et al. [25] die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT) bestimmt, bei dem anhand der wie in Abbildung 2 gezeigten geplotteten Kurven für  $\dot{V} E/\dot{V} O_2$ ,  $\dot{V} E/\dot{V} CO_2$ ,  $\dot{V} CO_2$  und RER über  $\dot{V} O_2$  eine grafische Analyse durch mindestens zwei Untersucher stattfindet. Diese ermitteln unabhängig voneinander die VAT und nur bei einer Abweichung der Werte um weniger als zehn Prozent wird aus dem Mittel beider die endgültige VAT berechnet. Bei mehr als 10% Abweichung zwischen den Untersuchern versuchen diese, eine Schwelle im Konsens festzulegen. Gelingt dies nicht, wird die VAT als nicht bestimmbar beurteilt.

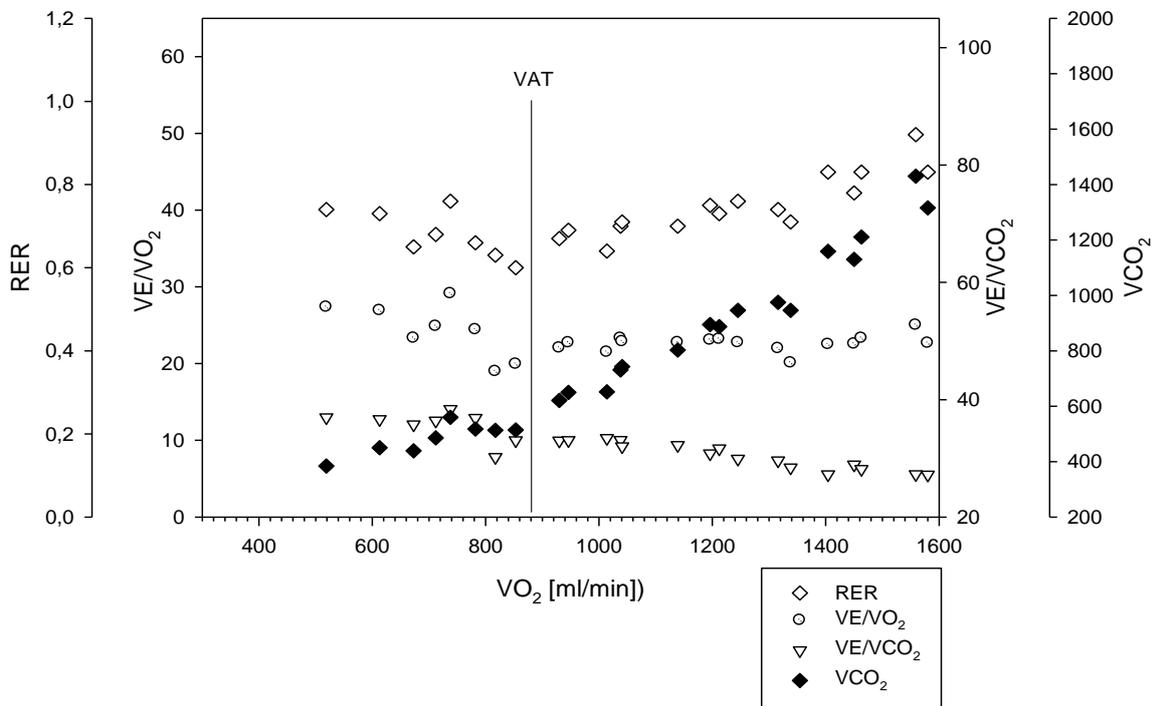


Abbildung 2: Beispielplot zur VAT-Bestimmung

### 2.4.1.3 Analyse auf Stoffwechselplateaus im Submaximaltest

Eine Veränderung der körperlichen Leistung bedingt eine Veränderung der Sauerstoffaufnahme, zumindest im aeroben Leistungsbereich. Wird die Belastung ausreichend lange aufrecht erhalten und bewegt sich die Sauerstoffaufnahme dabei unterhalb der VAT, so liegt die erbrachte Leistung im Bereich der aeroben Dauerleistungsfähigkeit [22] und die Sauerstoffaufnahme erreicht einen konstanten Wert, in der grafischen Darstellung also ein Plateau.

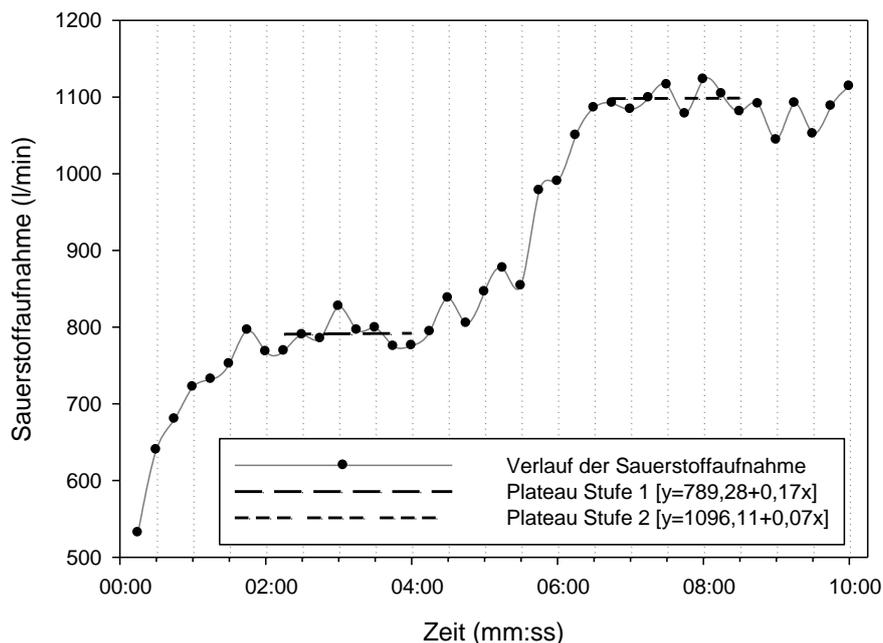
Dieses Kriterium wurde herangezogen, um zu überprüfen, ob die Belastungsintensität für alle Probanden im gewünschten Bereich lag. Mit anderen Worten: ein Plateau der Sauerstoffaufnahme, also ein sogenanntes Steady-State des Stoffwechsels, musste für jeden Submaximaltest in jeder der beiden Belastungsstufen gesucht werden. Dabei sollten, wie in Abbildung 1 weiter oben veranschaulicht, die ersten 90 Sekunden jeder Stufe unberücksichtigt bleiben. Der zuständige Auswertungsalgorithmus bearbeitete daher nur

die entsprechenden Zeilen der Rohdatentabellen (Zeilen 7 bis 20 für Stufe eins, Zeilen 27 bis 40 für Stufe zwei).

Ein Plateau muss nach objektiven Kriterien angenommen werden, wenn die Steigung einer Regressionsgerade durch die Messpunkte sich nicht signifikant von Null unterscheidet. Als weiteres Qualitätskriterium ist eine möglichst geringe Varianz der Werte anzusehen.

Als Leitparameter für die Plateausuche wurde die Sauerstoffaufnahme herangezogen. Für jedes noch mögliche Zweiminutenintervall innerhalb der jeweiligen Belastungsstufe wurde die Steigung einer Regressionsgeraden nach der *Methode der kleinsten Summe aller Abweichungsquadrate* [26] bestimmt und die Nullhypothese, die Steigung sei von Null nicht verschieden, mittels zweiseitigem t-Test auf Signifikanz überprüft. Ein weiterer Algorithmus berechnete hierzu aus jeweils 8 konsekutiven Werten die Steigung und Varianz einer Regressionsgeraden, den Mittelwert und die Wahrscheinlichkeit für Zutreffen der Nullhypothese. Außerdem stellte der Algorithmus die jeweils sieben möglichen Intervalle einer Stufe mit der zugehörigen Regressionsgerade in Diagrammen dar. Von allen Zweiminutenintervallen, deren Steigung von Null auf dem höchsten Signifikanzniveau nicht verschieden war, wurde jenes als Grundlage für das Plateau festgelegt, das gleichzeitig die geringste Varianz aufwies.

Anhand der Diagramme wurde jedes gefundene Plateau auf Plausibilität im Gesamtkurvenverlauf noch einmal überprüft und vom Auswerter bestätigt.



**Abbildung 3: Musterkurve der Sauerstoffaufnahme im Submaximaltest mit Plateaus**

#### 2.4.1.4 Überprüfung der Belastungsintensität im Submaximaltest

Die Sauerstoffaufnahme bei beiden Leistungsstufen des Submaximaltests wurde retrospektiv in Relation zur VAT des jeweiligen Probanden gesetzt. Zeigte diese Analyse, dass ein Teilnehmer nicht im aeroben Dauerleistungsbereich belastet worden war, führte dies zum Ausschluss aus der Auswertung, da somit kein adäquates Steady-State angenommen werden durfte.

Bei sechs Mukoviszidosepatienten lag die Sauerstoffaufnahmen in Stufe zwei über dem Wert ihrer VAT (siehe Tabelle 2). Bei allen sechs Patienten war auch die oben beschriebene Suche nach Plateaus negativ verlaufen, was als Qualitätsindikator für das Verfahren angesehen werden kann. Die betreffenden vier Mädchen und zwei Jungen wurden aus der Auswertung genommen.

Patient (Geschlecht)	VAT (ml O <sub>2</sub> /min)	$\dot{V} O_2$ in Stufe 2 (ml/min)
1 (m)	1322,5	1521,7
2 (w)	952,5	1165,6
3 (w)	1100,0	1185,7
4 (w)	1180,0	1200,1
5 (w)	1147,0	1241,6
6 (m)	1350,0	1738,8

**Tabelle 2: Ausgeschlossene Teilnehmer aufgrund zu hoher Belastung in Stufe zwei**

#### 2.4.1.5 Erstellung der Datenbank

Aus den so gefundenen Plateauintervallen wurden durch einen letzten VBA-Algorithmus für alle erfassten Parameter Mittelwerte gebildet und in eine Parametertabelle übertragen. In dieser Tabelle stand jede Zeile für eine der Testpersonen, gekennzeichnet durch das Code-Kürzel in Spalte eins. In den weiteren Spalten fanden sich die Steady-State-Werte der jeweils neun Parameter der beiden Leistungsstufen. In die Parametersammlung wurden außerdem alle manuell erfassten Daten sowie Ergebnisse aus dem Maximaltest und den Voruntersuchungen hinzugefügt. Diese Parameter-Tabelle konnte sehr einfach über Import-Funktionen in das Statistikprogramm *SPSS*® zur statistischen Auswertung und das Grafikprogramm *SigmaPlot*® zur Erzeugung der Diagramme importiert werden.

#### 2.4.2 Auswertung

Die Untersuchungen auf Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten der CF-Patienten und gesunden Probanden wurde mit Hilfe des Statistikprogramms *SPSS*® vollzogen.

Einige Parameter sind dabei nur vom Grad der Belastung relativ zur maximalen Leistungsfähigkeit der Testperson abhängig, sie müssen für jede Belastungsstufe getrennt

mit ihren absoluten Werten betrachtet werden. Andere hängen von Veränderungen im Leistungsniveau ab und sind daher auf die Leistungsdifferenz zu beziehen.

#### 2.4.2.1 Vom Grad der Belastung relativ zur maximalen Leistungsfähigkeit abhängige Parameter

Folgende in dieser Arbeit erfasste Parameter sind nur vom Grad der Anstrengung des Probanden abhängig:

- Sauerstoffsättigung  $SpO_2$
- Atemfrequenz  $AF$
- Respiratorischer Quotient  $RQ$
- Endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck  $p_{et}O_2$
- Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck  $p_{et}CO_2$

Einige berechnete Werte sind ebenfalls in diesen Kontext einzuordnen, da auch sie direkt von der erbrachten Leistung abhängen:

- Kalorisches Äquivalent ( $kal\ddot{A}q$ )

Es ist näherungsweise linear mit dem respiratorischen Quotienten verknüpft gemäß Formel 2 und dient hier als Zwischengröße bei der Berechnung des Energieumsatzes [27]:

$$kal\ddot{A}q = 5,14 * RQ + 16,0$$

Formel 2: Kalorisches Äquivalent [kJ/l O<sub>2</sub>]

- Energieumsatz ( $Q$ )

Er ergibt sich aus Multiplikation des kalorischen Äquivalents mit der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V} O_2$  [27]:

$$Q = \dot{V}_{O_2} * kal\ddot{A}q = \dot{V}_{O_2} * (5,14 * RQ + 16,0)$$

Formel 3: Energieumsatz [kJ/min]

- Atemäquivalent für Sauerstoff bzw. Kohlendioxid ( $\ddot{A}q_{O_2}$ ) bzw. ( $\ddot{A}q_{CO_2}$ )  
Auch spezifische Ventilation genannt, ergibt sich aus dem Quotienten des expiratorischen Atemminutenvolumens und der Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe [27]. Das Atemäquivalent für Sauerstoff zeigt die Effizienz der Atmung für die Sauerstoffaufnahme, das für Kohlendioxid tritt zur Regelung der Ventilation bei Belastung in den Vordergrund [33].

$$\ddot{A}q_{(C)O_2} = \frac{\dot{V}_E}{\dot{V}_{(C)O_2}}$$

**Formel 4: Atemäquivalent für O<sub>2</sub> bzw. CO<sub>2</sub> [ml/ml]**

#### 2.4.2.2 Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter

Parameter, die von der Veränderung einer Belastung abhängen, müssen zur Analyse auf die jeweilige Leistungsveränderung bezogen werden. Hierzu wurden die Quotienten aus den Differenzen der Parameter in beiden Leistungsstufen und den Differenzen der Leistungen gemäß Formel 5 gebildet:

$$\frac{\Delta P}{\Delta W} = \frac{P_{Stufe2} - P_{Stufe1}}{W_{Stufe2} - W_{Stufe1}}$$

(P: jeweiliger Parameter, W: Leistung)

**Formel 5: Bezug der Parameteränderung auf die Leistungssteigerung**

Auf diese Weise fanden in der vorliegenden Arbeit folgende Änderungen von Parametern Beachtung:

- Änderung der Sauerstoffaufnahme  $\Delta \dot{V}_{O_2}$
- Änderung der Kohlendioxidabgabe  $\Delta \dot{V}_{CO_2}$
- Änderung des Atemzugvolumens  $\Delta V_t$
- Änderung des Atemminutenvolumens  $\Delta \dot{V}_E$

### 2.4.2.3 Wirkungsgrade ( $\eta$ )

Die geleistete äußere Arbeit („work accomplished“,  $W$ ) steht physiologisch im Zusammenhang mit der aufgewendeten Energie („energy expended“,  $Q$ ), zwischen beiden besteht eine lineare Beziehung. Der Wirkungsgrad ist als Kehrwert des Steigungskoeffizienten zu verstehen, wie sich durch Umformung der Berechnungsformeln leicht zeigen lässt [22]:

$$Q = m * W \Leftrightarrow \frac{Q}{W} = m \Leftrightarrow \frac{W}{Q} = \frac{1}{m} = \eta$$

( $Q$ : Energieaufwand,  $W$ : verrichtete Arbeit,  $m$ : Steigungskoeffizient,  $\eta$ : Wirkungsgrad)

#### Formel 6: Zusammenhang Arbeit, Energie und Wirkungsgrad

Man unterscheidet dabei Brutto- und Nettowirkungsgrade sowie den Reinen Wirkungsgrad einer Tätigkeit:

#### 2.4.2.3.1 Bruttowirkungsgrad ( $\eta_{Brutto}$ )

Er setzt die äußere Leistung ( $W$ ) in Bezug zum gesamten Energieumsatz ( $Q$ ) [27]:

$$\eta_{Brutto} = \frac{W}{Q} * 100$$

#### Formel 7: Bruttowirkungsgrad [%]

#### 2.4.2.3.2 Nettowirkungsgrad ( $\eta_{Netto}$ )

Für den Nettowirkungsgrad ( $\eta_{Netto}$ ) muss der Ruheumsatz vom jeweiligen Leistungsumsatz abgezogen werden. Da in unserem Studiendesign der Ruheumsatz nicht gemessen wurde, bedienen wir uns zur Abschätzung der WHO-Vorhersageformeln, die nach einer Untersuchung von Finan et al. [28] für Gesunde valide Werte liefern:

$$Q_{Ruhe} = 22,5 * kgKG + 499$$

#### Formel 8: WHO-Vorhersageformel für Ruheumsatz (weiblich) [kcal/d]

$$Q_{Ruhe} = 22,7 * kgKG + 495$$

**Formel 9: WHO-Vorhersageformel für Ruheumsatz (männlich) [kcal/d]**

Nach Umrechnung des Ruheumsatzes in Kilojoule pro Minute und Subtraktion vom Energieumsatz bei Belastung kann der Nettowirkungsgrad für jede Stufe anhand Formel 10 berechnet werden:

$$\eta_{Netto} = \frac{W}{\Delta Q} * 100 = \frac{W_{Stufe}}{Q_{Stufe} - Q_{Ruhe}} * 100$$

**Formel 10: Nettowirkungsgrad im Submaximaltest [%]**

Für Mukoviszidosepatienten gibt es mehrere Untersuchungen, von denen die Mehrzahl erhöhte Werte für den Ruheumsatz fand. Es konnten Zusammenhänge mit der Lungenfunktion [29], dem Geschlecht [30], Gewicht und Alter [31] sowie dem Bestehen einer Pankreasinsuffizienz [32] gefunden werden. Allerdings kann aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse und Zusammenhänge keine valide Korrektur für die Vorhersage des Ruheumsatzes bei CF abgeleitet werden. Unsere Patienten passen außerdem durch die im Mittel eher gute Lungenfunktion und Anthropometrie nicht in die Schemata der genannten Studien, so dass auf die Berechnung eines „CF-bereinigten“ Nettowirkungsgrades mit Annahme eines erhöhten Ruheumsatzes verzichtet wurde.

#### 2.4.2.3.3 Der reine Wirkungsgrad im Submaximaltest ( $\eta_{rein}$ )

Der reine Wirkungsgrad für eine äußere Arbeit (im anglo-amerikanischen Sprachraum als „Delta-Efficiency“ bezeichnet) berechnet sich aus der zum Energieumsatz vor der Arbeit (so genannter Leerumsatz) zusätzlich aufgewendeten Energie und der dabei erbrachten Leistung.

Durch den Bezug auf einen Leerumsatz in einem zweistufigen Leistungstest können individuell unterschiedliche Grund- bzw. Ruheumsätze eliminiert werden, was zuverlässige Aussagen zur tatsächlichen Arbeitseffizienz der Probanden ermöglicht. Im Gegensatz zum oben angeführten Nettowirkungsgrad sind hier alle Werte tatsächlich gemessen und nicht über Vorhersageformeln abgeschätzt.

$$\eta_{rein} = \frac{\Delta W}{\Delta Q} * 100 = \frac{W_{Stufe2} - W_{Stufe1}}{Q_{Stufe2} - Q_{Stufe1}} * 100$$

**Formel 11: Reiner Wirkungsgrad im Submaximaltest [%]**

Als Leerumsatz konnte in unserem Design der Energieumsatz der niedrigen Leistungsstufe herangezogen werden, als Gesamtumsatz entsprechend der Wert aus der höheren Stufe [27]. Nachdem in beiden Stufen gesicherte Steady-States vorlagen, lag der zusätzlich aufgewendeten Energie zwingend die Leistungserhöhung zwischen den beiden Belastungsstufen zugrunde.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Tabelle 3 stellt die endgültige Gruppenzusammensetzung nach den Ausschlüssen dar, die Teilnehmerzahl blieb ausreichend groß für die angestrebten statistischen Untersuchungen.

	CF-Patienten	gesunde Probanden
<b>Anzahl</b>	25	15
<b>Geschlecht (m:w)</b>	14 : 11	10 : 5 <sup>ns</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	19,3 ± 6,6 [12,2-40,0]	21,2 ± 5,1 [14,7-29,5] <sup>ns</sup>
<b>Größe (m)</b>	1,65 ± 0,13 [1,39-1,90]	1,75 ± 0,10 [1,55-1,90]*
<b>Gewicht (kg)</b>	56,0 ± 14,7 [30,0-92,2]	70,1 ± 12,4 [50,0-93,0]**
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,2 ± 3,0 [14,7-25,5]	22,8 ± 3,5 [17,3-29,0]*

\* p<0,05    \*\* p<0,01

**Tabelle 3: Endgültige Gruppenzusammensetzung (MW ± Standardabw. [Range])**

Bei der Betrachtung von Körperlänge und -gewicht fielen die typischen Unterschiede zwischen Gesunden und Mukoviszidosepatienten auf: Die CF-Patienten der Studie waren im Durchschnitt zehn Zentimeter kleiner und gut 14 Kilogramm leichter als die gesunden Probanden (Tabelle 3).

Vor der Darstellung der Ergebnisse aus dem Submaximaltest erscheint ein Blick auf die Voruntersuchungen und Maximalwerte lohnenswert. Es fanden sich die in Tabelle 4 gezeigten signifikanten Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden:

	CF-Patienten	gesunde Probanden
SpO <sub>2</sub> in Ruhe (%)	98,3 ± 1,3 [95-100]	99,3 ± 0,9 [97-100]*
VAT (ml O <sub>2</sub> /min)	1581 ± 431 [940-2800]	1931 ± 404 [1312-2800]*
VO <sub>2 max</sub> (ml/min)	2242 ± 553 [1529-3346]	3017 ± 609 [2245-3983]***
FVC (l)	3,59 ± 0,87 [2,02-6,62]	5,08 ± 0,96 [3,16-6,65]**
FVC in Prozent des Vorhersagewertes (%)	87,6 ± 14,0 [61,8-110,1]	101,7 ± 13,8 [82,5-125,7]*
FEV <sub>1</sub> (l/s)	2,74 ± 0,63 [1,51-4,46]	4,32 ± 0,54 [3,12-5,07]**
FEV <sub>1</sub> in Prozent des Vorhersagewertes (%)	85,7 ± 19,0 [46,8-128,2]	103,3 ± 10,2 [85,5-120,6]**

<sup>ns</sup> nicht signifikant      \* p<0,05    \*\* p<0,01    \*\*\* p<0,001

**Tabelle 4: Aerobe Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion bei Patienten mit CF und gesunden Probanden**

Bezieht man allerdings die VAT oder maximale Sauerstoffaufnahme auf das Körpergewicht, so lassen sich keine Unterschiede zwischen Gesunden und Mukoviszidosepatienten mehr feststellen, wie Tabelle 5 zeigt:

	CF-Patienten	gesunde Probanden
VAT bezogen auf Gewicht (ml O <sub>2</sub> /kg/min)	28,8 ± 5,8 [20,8-43,8]	27,8 ± 5,2 [21,2-39,5] <sup>ns</sup>
VO <sub>2 max</sub> bezogen auf Gewicht (ml/kg/min)	41,0 ± 7,7 [27,4-55,0]	43,5 ± 7,6 [31,2-54,1] <sup>ns</sup>

**Tabelle 5: VAT und VO<sub>2 max</sub> bezogen auf Körpergewicht**

### 3.2 Belastungsintensitäten im Submaximaltest

Zur Überprüfung, ob beide Stufen des Submaximaltests wie vorgesehen im Bereich der aeroben Dauerleistungsfähigkeit angesiedelt waren, bedienen wir uns folgender berechneter Größen:

- Verhältnis der Sauerstoffaufnahme in der jeweiligen Belastungsstufe zur VAT
- Verhältnis der Sauerstoffaufnahme zur maximalen Sauerstoffaufnahme  $\dot{V} O_{2 \max}$
- Verhältnis der Leistung zur maximalen Leistung  $W_{\max}$

Anhand der Sauerstoffaufnahme ließ sich belegen, dass sowohl die Probanden als auch Patienten in beiden Leistungsstufen unterhalb ihrer VAT und unterhalb von 75 % ihrer maximal möglichen Sauerstoffaufnahme geblieben waren (Tabelle 6). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren im Hinblick auf  $\dot{V} O_2/VAT$  nicht signifikant. (Die Sauerstoffaufnahme lag bei den Patienten mit CF in beiden Belastungsstufen näher an der maximalen Sauerstoffaufnahme als bei den Gesunden, jedoch maximal bei 70%.)

Die Analyse der erbrachten Leistungen zeigte, dass die Belastung in Stufe 1 durchweg unterhalb von 30 % und in Stufe zwei unterhalb von 70 % der maximalen Leistung lag. In Stufe 1 erwiesen sich die Patienten als signifikant näher an ihren Maxima als die Gesunden, bewegten sich aber ebenfalls im Bereich der aeroben Dauerleistungsfähigkeit [22].

		CF-Patienten	gesunde Probanden
Stufe eins	$\dot{V} O_2 / VAT$	0,51 ± 0,09 [0,32-0,77]	0,47 ± 0,11 [0,29-0,71] <sup>ns</sup>
	$\dot{V} O_2 / \dot{V} O_{2 \max}$	0,36 ± 0,06 [0,25-0,48]	0,30 ± 0,08 [0,21-0,45]*
	$W / W_{\max}$	0,19 ± 0,05 [0,12-0,29]	0,13 ± 0,02 [0,09-0,19]**
Stufe zwei	$\dot{V} O_2 / VAT$	0,80 ± 0,11 [0,62-0,96]	0,78 ± 0,13 [0,58-0,99] <sup>ns</sup>
	$\dot{V} O_2 / \dot{V} O_{2 \max}$	0,56 ± 0,08 [0,42-0,70]	0,50 ± 0,07 [0,38-0,63]*
	$W / W_{\max}$	0,45 ± 0,09 [0,33-0,67]	0,41 ± 0,06 [0,30-0,53] <sup>ns</sup>

\* p<0,05

\*\* p<0,01

**Tabelle 6: Sauerstoffaufnahme und Leistung relativ zur VAT bzw. den Maximalwerten bei Patienten mit CF und Gesunden im Submaximaltest (MW ± Standardabw. [Range])**

### 3.3 Ergebnisse aus dem Submaximaltest

#### 3.3.1 Vom Grad der Anstrengung abhängige Parameter

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, sind einige der erfassten oder im Nachhinein berechneten Parameter nur vom Grad der Anstrengung, d.h. der Intensität relativ zur Maximalleistung des Probanden abhängig. Entsprechend werden sie, getrennt nach Leistungsstufen, mit ihren unveränderten Werten verglichen.

##### 3.3.1.1 Belastungsstufe eins

Parameter	Einheit	Signifikanz	CF-Patienten	gesunde Probanden
			MW ± St.Abw. [Range]	MW ± St.Abw. [Range]
Leistung	W	ns	30,0 ± 0,0 [30-30]	30,0 ± 0,0 [30-30]
HF	1/min	ns	108,6 ± 13,8 [84-140]	106,2 ± 15,2 [81-130]
SpO <sub>2</sub>	%	*	98,3 ± 1,7 [93-100]	99,3 ± 0,8 [98-100]
RQ	1/1	ns	0,88 ± 0,06 [0,71-1,01]	0,89 ± 0,08 [0,81-1,06]
AF	1/min	ns	23,2 ± 6,6 [10-38]	19,6 ± 4,5 [12-29]
V <sub>t</sub>	ml	ns	1027 ± 250 [924-1131]	1214 ± 238 [1028-1346]
petCO <sub>2</sub>	mmHg	**	40,6 ± 2,4 [37,1-45,1]	43,8 ± 3,5 [36,2-48,6]
petO <sub>2</sub>	mmHg	*	113,4 ± 5,5 [100,7-122,1]	108,6 ± 5,9 [98,7-123,0]
kalÄq	kJ/l	ns	20,5 ± 0,3 [19,7-21,2]	20,6 ± 0,4 [20,1-21,4]
Q <sub>Stufe 1</sub>	kJ/min	**	15,8 ± 1,7 [13,2-19,8]	17,9 ± 2,5 [15,2-23,5]
η <sub>Brutto</sub>	%	**	11,5 ± 1,23 [9,1-13,7]	10,2 ± 1,3 [7,6-11,9]
η <sub>Netto</sub> (WHO-Pred.)	%	ns	17,3 ± 2,6 [12,8-24,0]	15,8 ± 3,0 [9, 6-19,6]
AÄqO <sub>2</sub>	l/l O <sub>2</sub>	*	28,3 ± 3,7 [21,2-36,0]	25,4 ± 3,4 [20,3-35,4]
AÄqCO <sub>2</sub>	l/l CO <sub>2</sub>	**	32,3 ± 3,0 [25,7-37,9]	28,5 ± 2,2 [25,3-33,7]

<sup>ns</sup> nicht signifikant

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Tabelle 7: Zum Grad der Anstrengung proportionale Parameter in Stufe eins des Submaximaltests

Tabelle 7 zeigt alle betreffenden Parameter aus Stufe eins. Die Herzfrequenzen waren bei Patienten und Probanden beinahe identisch. Signifikante Unterschiede fanden sich in der Sauerstoffsättigung, wo die CF-Patienten um ein Prozent unter den Gesunden lagen. Auffällig verhielten sich die endexpiratorischen Partialdrücke an Sauerstoff und Kohlendioxid: Der Sauerstoffpartialdruck war bei den Patienten um fast fünf Millimeter Quecksilbersäule höher, der Kohlendioxidpartialdruck um gut drei niedriger.

Die Ökonomie der Atmung, ausgedrückt im Atemäquivalent, war bei CF-Patienten ebenfalls deutlich schlechter. Sie benötigten pro Liter Sauerstoffaufnahme etwa drei Liter Atemminutenvolumen mehr. Um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen, war ein um fast vier Liter höheres Atemminutenvolumen notwendig als bei Gesunden. Dabei unterschieden sich die Gruppen allerdings kaum in Atemfrequenz und respiratorischem Quotienten, und damit auch nicht im kalorischen Äquivalent.

Der Energieumsatz in dieser Belastungsstufe lag bei den Mukoviszidosepatienten um 2 kJ/min niedriger, der Bruttowirkungsgrad damit gut 1,3 % höher als bei den gesunden Probanden. Interessant ist die Betrachtung des anhand der Vorhersage für den Ruheenergieverbrauch berechneten Nettowirkungsgrades. Legt man die WHO-Formel für beide Gruppen zugrunde, so verschwindet der im Bruttowirkungsgrad beobachtete Unterschied.

### **3.3.1.2 Belastungsstufe zwei und Veränderungen im Verlauf**

Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass die gesunden Probanden in Belastungsstufe zwei im Mittel eine um etwa 20 Watt höhere Leistung aufgrund ihres höheren durchschnittlichen Körpergewichts zu absolvieren hatten. Wie in Kapitel 3.2 *Belastungsintensitäten im Submaximaltest* gezeigt, lagen Patienten und Probanden dabei im gleichen Anteilsbereich ihrer Maximalleistung.

Parameter	Einheit	Signifikanz	CF-Patienten		gesunde Probanden	
			MW	± St.Abw. [Range]	MW	± St.Abw. [Range]
Leistung	W	**	76,4	± 21,5 [40-130]	96,7	± 17,2 [70-130]
HF	1/min	ns	134,1	± 13,1 [111-166]	130,3	± 18,6 [107-166]
SpO <sub>2</sub>	%	ns	97,9	± 2,1 [92-100]	98,2	± 1,1 [95-100]
RQ	1/1	ns	0,97	± 0,06 [0,87-1,10]	0,95	± 0,06 [0,87-1,08]
AF	1/min	ns	26,2	± 6,1 [12-38]	23,2	± 4,1 [15-30]
V <sub>t</sub>	ml	ns	1425	± 413 [1254-1596]	1590	± 324 [1411-1770]
petCO <sub>2</sub>	mmHg	**	43,6	± 3,2 [38,1-50,7]	48,6	± 4,9 [42,2-61,3]
petO <sub>2</sub>	mmHg	**	113,3	± 5,5 [101,1-122,9]	105,2	± 6,6 [89,3-115,1]
kalÄq	kJ/l	ns	21,0	± 0,3 [20,5-21,7]	20,9	± 0,3 [20,5-21,6]
Q <sub>Stufe 2</sub>	kJ/min	*	26,2	± 5,8 [17,9-40,0]	30,7	± 3,8 [26,9-39,4]
η <sub>Brutto</sub>	%	*	17,4	± 1,9 [13,4-20,4]	18,8	± 1,8 [14,6-21,6]
η <sub>Netto</sub> (WHO-Pred.)	%	*	21,7	± 2,6 [16,6-26,6]	23,5	± 2,7 [17,5-27,9]
AÄqO <sub>2</sub>	l/l O <sub>2</sub>	**	28,2	± 3,5 [20,3-35,6]	24,1	± 2,8 [19,2-28,9]
AÄqCO <sub>2</sub>	l/l CO <sub>2</sub>	**	29,2	± 3,0 [23,3-37,2]	25,2	± 2,2 [20,4-27,9]

<sup>ns</sup> nicht signifikant      \* p<0,05      \*\* p<0,01

**Tabelle 8: Zur Anstrengung proportionale Parameter in Stufe zwei des Submaximaltests**

Wie in Stufe eins waren die Herzfrequenzen zwischen den Gruppen annähernd gleich. Auch die Sauerstoffsättigung zeigte sich nicht mehr signifikant unterschiedlich, da sie bei den Gesunden im Verhältnis stärker fiel. Bei den Patienten weitgehend unverändert, bei den Probanden um 3,4 mmHg reduziert, war der endexpiratorische Sauerstoffpartialdruck noch unterschiedlicher als in Stufe eins. Der Partialdruck für Kohlendioxid am Ende der Ausatmung stieg bei Gesunden mehr an als bei CF-Patienten, die Differenz erhöhte sich auf 5,0 mmHg.

Wenn auch nur sehr gering, konnten die Patienten doch ihre Atemökonomie verbessern, sie benötigten 0,1 l Atemminutenvolumen weniger pro Liter Sauerstoff als in Stufe eins. Die Differenz zu den Gesunden jedoch erhöhte sich auf 4 l/l O<sub>2</sub>, diese mussten 1,3 l

weniger atmen für einen Liter Sauerstoff. Ein ähnliches Bild zeigte sich für das Atemäquivalent für Kohlendioxid, die Mukoviszidosepatienten mussten ca. drei Liter weniger pro Liter CO<sub>2</sub> atmen als in Stufe eins, die Probanden 3,3 Liter.

Mit den Absolutwerten des Atemzugvolumens lagen die Mukoviszidosepatienten in beiden Stufen nicht signifikant unter den Gesunden.

Die Atemfrequenz stieg in beiden Gruppen ungefähr im gleichen Verhältnis an. Der respiratorische Quotient stieg bei den Patienten zwar etwas mehr, die Unterschiede bleiben jedoch nicht signifikant. Das kalorische Äquivalent war weitestgehend konstant.

Der Energieumsatz erhöhte sich in der CF-Gruppe um gut 10 kJ/min, bei den Gesunden dagegen um 12,8 kJ/min, was die Differenz der Mittelwerte zwar erhöhte, die Signifikanz war aber aufgrund größerer Varianzen vermindert.

War der Bruttowirkungsgrad in Stufe eins bei den Patienten signifikant größer, so konnten sich die gesunden Probanden in Stufe zwei deutlicher verbessern. Sie steigerten sich um 8,6 Prozent und lagen damit in Stufe zwei knapp 1,5 Prozent höher als die CF-Patienten ( $p < 0,05$ ).

Im nach WHO-Formel für den Ruheumsatz abgeschätzten Nettowirkungsgrad lagen die Gesunden signifikante 1,8% über den CF-Patienten.

### **3.3.2 Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter**

In diesem Abschnitt sollen diejenigen Parameter betrachtet werden, die nicht von der relativen Anstrengung des Probanden anhängig sind, sondern proportional zu Leistungsveränderungen betrachtet werden müssen, nämlich  $\Delta \dot{V}_{O_2}$ ,  $\Delta \dot{V}_{CO_2}$ ,  $\Delta V_t$  und  $\Delta \dot{V}_E$ . Hierfür dient immer die Differenz der Leistungen ( $\Delta W$ ) zwischen den Belastungsstufen als Bezugsgröße.

Bei der Sauerstoffaufnahme pro Watt Leistungszunahme fand sich auf Seiten der CF-Patienten ein höherer Wert als bei den Gesunden, und auch die Kohlendioxidabgabe lag bei den Patienten höher (Tabelle 9).

Ebenfalls signifikant unterschiedlich erwiesen sich die Veränderungen der geatmeten Luftvolumina: Das Atemzugvolumen steigerten die CF-Patienten pro Watt um 2,6 ml

mehr als die Probanden der Vergleichsgruppe, dabei veränderte sich auch das Atemminutenvolumen stärker als bei den Gesunden.

Parameter	Einheit	Signifikanz	CF-Patienten	Gesunde Probanden
			MW ± St.Abw. [Range]	MW ± St.Abw. [Range]
$\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$	ml/min/W	**	10,5 ± 1,5 [8,9-15,2]	8,8 ± 1,8 [5,1-11,4]
$\Delta \dot{V} CO_2 / \Delta W$	ml/min/W	**	11,8 ± 1,8 [8,3-15,0]	9,3 ± 1,7 [5,7-12,0]
$\Delta V_t / \Delta W$	ml/W	**	8,2 ± 2,6 [4,7-13,4]	5,6 ± 2,4 [1,7-9,7]
$\Delta \dot{V}_E / \Delta W$	l/min/W	**	0,30 ± 0,08 [0,16-0,51]	0,19 ± 0,05 [0,12-0,29]

\*\* p<0,01

**Tabelle 9: Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter**

### 3.3.3 Der reine Wirkungsgrad ( $\eta_{\text{rein}}$ )

Der reine Wirkungsgrad gibt an, wie effizient die spezielle Aufgabe „Fahren auf dem Fahrradergometer“ vom Organismus der Teilnehmer absolviert werden konnte und ist dabei unabhängig von individuell unterschiedlichen Ausgangsbedingungen.

Tabelle 10 zeigt, dass der reine Wirkungsgrad der Gesunden im Mittel 6,6 % und damit hochsignifikant besser war als bei den CF-Patienten.

Parameter	Einheit	Sig.	CF-Patienten	Gesunde Probanden
			MW ± St.Abw.	MW ± St.Abw.
$\eta_{\text{rein}}$	%	**	26,7 ± 3,3 [18,8-32,5]	33,3 ± 8,1 [24,6-54,5]

\*\* p<0,01

**Tabelle 10: Der reine Wirkungsgrad im Submaximaltest**

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Basiswerte und Belastungsintensitäten

#### 4.1.1 Basiswerte

Die Mukoviszidosepatienten wiesen die typischen Unterschiede zu Gesunden bezüglich Körperlänge und Gewicht auf, sie waren durchweg kleiner und leichter. Dies deckt sich mit fast allen in der Literatur verfügbaren Untersuchungen [1, 34].

Bei unseren Patienten war die Sauerstoffsättigung in Ruhe um ein Prozent niedriger als bei gesunden Probanden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der meisten anderen Studien, vereinzelt wurden auch gleiche Werte in Ruhe für CF-Patienten und Probanden gefunden. Dies kann am wahrscheinlichsten auf unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung zurückgeführt werden [35, 36].

Die ventilatorische anaerobe Schwelle präsentiert sich zunächst bei den Mukoviszidosepatienten wesentlich niedriger als bei den Gesunden, die kritische Schwelle, bei der auf anaeroben Energiegewinnung umgestellt wird, ist also schon bei niedrigerer Sauerstoffaufnahme erreicht. Um eine individuelle Aussage über die VAT zu erhalten, muss diese allerdings auf das Körpergewicht bezogen werden – da die CF-Patienten, wie oben schon gezeigt, durchweg leichter sind verschwinden die Unterschiede, für Patienten und Probanden gilt die gleiche Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht als anaerobe Schwelle.

Vergleichswerte für die VAT sind in der Literatur ebenfalls immer gewichtsbezogen zu finden, wie beispielsweise bei Shimana et al. [37], und entsprechen unseren Messungen.

Analog zur VAT präsentieren sich auch die Ergebnisse der maximalen Sauerstoffaufnahme: Bei Betrachtung der Absolutwerte konnten die CF-Patienten hochsignifikant weniger Sauerstoff bei maximaler Belastung aufnehmen. Bezogen auf ihr Gewicht sind die Unterschiede bis auf eine nichtsignifikante Tendenz verschwunden. Nixon et al. [38]

fanden in einer ähnlichen Untersuchung größere Unterschiede bei der gewichtsadaptierten maximalen Sauerstoffaufnahme. Allerdings lagen dabei die gesunden Kontrollen in einem Bereich wie bei uns die Mukoviszidosepatienten und die Patienten deutlich darunter.

Im Verlauf der Erkrankung treten bei allen Mukoviszidosepatienten auch pulmonale Veränderungen auf, die sich unter anderem in einem Abfall der FEV<sub>1</sub>, aber auch der FVC äußern [1]. Nixon et al. [38] untersuchten nur die FEV<sub>1</sub> bei ihren Mukoviszidosepatienten und fanden dabei Werte, die näher an denen unserer gesunden Vergleichsgruppe liegen, allerdings mit einer hohen Streuung behaftet – unsere CF-Patienten lagen deutlich darunter. Dies wäre mit dem im Mittel weitaus höheren Alter unserer Patienten und der damit möglicherweise weiter fortgeschrittenen Erkrankung der Lunge zu erklären.

Die forcierte Vitalkapazität in Prozent des Vorhersagewertes war im Mittel erwartungsgemäß bei den CF-Patienten signifikant niedriger als bei den Gesunden, obwohl einige Patienten durchaus bessere Werte vorzuweisen hatten als mache gesunde Probanden.

Die expiratorische Einsekundenkapazität in Prozent des Vorhersagewertes dient nicht nur bei CF als aussagekräftigster Parameter für die Lungenfunktion. Hier lagen die Patienten im Mittel hochsignifikant unter den Gesunden, wieder zeigten jedoch einige Patienten höhere Werte als mache gesunde Probanden. In andere Studien wurden vergleichbare Werte für die FEV<sub>1</sub> bei Mukoviszidosepatienten beschrieben [39, 40].

#### **4.1.2 Belastungsintensitäten**

Für unsere Untersuchung wollten wir im aeroben Dauerleistungsbereich belasten, um zuverlässige Steady-States zu ermöglichen. Der Frage, ob dies gelungen war, begegneten wir mit der Betrachtung der Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur jeweiligen VAT der Testpersonen. Wie in Kapitel 2.4.1.4 beschrieben, mussten sechs Patienten nach Analyse der Rohdaten aus der Studie ausgeschlossen werden, da offensichtlich die Belastung oberhalb ihrer VAT gelegen hatte und somit kein Plateau erreicht wurde.

Für die verbliebenen Teilnehmer fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden, Stufe eins lag bei etwa 50% der VAT, Stufe zwei im Mittel bei etwa 80%. In Stufe zwei wurde die VAT allerdings von einzelnen Teilnehmern beider Gruppen fast erreicht.

Ein ansatzweise ähnliches Vorgehen zur Bestätigung des Leistungsniveaus ist in der Literatur nur in einer sportphysiologischen Studie von McDaniel et al. [41] beschrieben worden: Dabei wurden 5-Minuten-Intervalle eingehalten um eine „slow-component“ der Stoffwechsellanpassung auszuschließen; es wurden dabei allerdings die jeweils letzten beiden Minuten als Steady-State angesehen, ohne mathematische Beweisführung für ein Plateau.

## 4.2 Ergebnisse aus dem Submaximaltest

### 4.2.1 Vom Grad der Anstrengung abhängige Parameter

Die Sauerstoffsättigung blieb sowohl bei Patienten als auch gesunden Probanden in Stufe eins unverändert zum Ruhe-Ausgangswert, war bei den Gesunden also etwas höher. In Belastungsstufe zwei zeigte sich die Sättigung bei den Gesunden etwas mehr reduziert als bei den Patienten, so dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr nachweisbar waren.

Ein signifikanter Abfall der Sauerstoffsättigung wäre eventuell bei intensiver körperlicher Belastung zu erwarten. So beschrieben McKone et al. [42] einen Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung um  $4 \pm 2,7\%$  bei einem Fahrradergometer-Maximaltest bei CF-Patienten.

Der respiratorische Quotient zeigte sich zwischen Gesunden und Patienten nicht signifikant unterschiedlich und stieg in Stufe zwei bei beiden Gruppen gleichermaßen an. Von Spicher et al. [43] wurde im Gegensatz hierzu ein bei CF durchweg erhöhter RQ beschrieben, der auf einen gegenüber Gesunden erhöhten Anteil der Kohlenhydratverbrennung hindeutet, wofür die Autoren mehrere Erklärungsmöglichkeiten liefern. Eventuell hatten unsere Patienten eine gute Fettresorption beziehungsweise einen ähnlichen Anteil resorbierter Fette und Kohlenhydrate aus der Nahrung wie unsere Gesunden.

Die endexpiratorischen Konzentrationen an Kohlendioxid und Sauerstoff waren in beiden Stufen hochsignifikant unterschiedlich zwischen den Mukoviszidosepatienten und gesunden Probanden. Die  $p_{\text{et}}\text{CO}_2$  war bei CF jeweils niedriger, sie erhöhte sich in Stufe zwei bei den Gesunden mehr als bei den Patienten.

Die  $p_{\text{et}}\text{O}_2$  war bei CF immer höher als bei den Gesunden und zeigte sich auch in Stufe zwei fast unverändert, wohingegen bei den Gesunden der Wert leicht gefallen war.

Die  $p_{\text{et}}\text{CO}_2$  und  $p_{\text{et}}\text{O}_2$  sind ein zuverlässiges Maß für die chemische Atmungssteuerung, sie ändern sich beim wachen Patienten auch nicht unter CPAP-Atmung bei sonst unveränderten Bedingungen, wie Banzett et al. zeigten [44].

Vergleichswerte bei Mukoviszidose waren in der Literatur nicht zu finden, jedoch beschrieben Thin et al. [45] eine erhöhte Totraumventilation bei CF während Belastung aufgrund ungünstigen Atemmusters mit erhöhter Frequenz und nicht im gleichen Maß wie bei Gesunden erhöhtem Atemzugvolumen. In unserer Untersuchung war das Atemminutenvolumen in beiden Gruppen beinahe gleich, wurde jedoch durch geringfügig aber nicht signifikant unterschiedliche Atemmuster erreicht: Bei CF war tendenziell die Atemfrequenz höher und das absolute Atemzugvolumen niedriger – bezogen auf das Körpergewicht war bei CF das Atemzugvolumen zwar höher als bei den Gesunden, jedoch vor dem Hintergrund des niedrigeren Gewichts der Patienten.

Das Totraumvolumen wurde in unserer Studie nicht bestimmt, über einen höheren Anteil der Totraumventilation am Atemminutenvolumen aufgrund des Atemmusters kann daher nur spekuliert werden, zumal die Mukoviszidosepatienten ihr Atemzugvolumen pro Watt Leistungszunahme mehr erhöht haben als die Gesunden, wie in Kapitel 4.2.2 noch diskutiert werden wird.

Das Atemäquivalent, auch spezifische Ventilation genannt, ist ein Parameter für die Ökonomie der Atmung [22]. Bei Ruheatmung entfällt ein gewisser Teil des Atemzugvolumens auf die Totraumventilation. Bei steigender Belastung und damit steigenden Sauerstoffverbrauch wird zunächst das Atemzugvolumen erhöht. Damit sinkt die Totraumventilation anfangs, die Atmungsökonomie verbessert sich bis zu einem Optimum.

Bei weiter steigender Belastung wird nun zunehmend die Atemfrequenz gesteigert, was die Ökonomie wieder abnehmen lässt. Außerdem erfolgt die Umstellung der Energiegewinnung in Richtung Kohlenhydratmetabolismus, wodurch die CO<sub>2</sub>-Produktion erhöht wird. Infolgedessen nimmt der Atemantrieb überproportional zum Sauerstoffverbrauch zu und das Atemäquivalent für Sauerstoff steigt. Verstärkt würde dieser Effekt bei überschreiten der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAT) durch die vermehrte Laktatproduktion, wenn durch Pufferungsvorgänge Bikarbonat als CO<sub>2</sub> ausgeschieden wird [33]. Letzteres spielt in unseren Tests aufgrund der definierten Leistungsbereiche jedoch keine Rolle.

Nur wenige andere Untersuchungen zu Mukoviszidose waren bisher auf Atemäquivalente fokussiert, in Bezug auf die Lungenfunktion ist CF aber mit anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) vergleichbar. Kusenbach et al. [46] fanden, dass bei manchen CF-Patienten nach Bronchodilatation mittels Salbutamol oder Theophyllin die Totraumventilation und damit das Atemäquivalent für Sauerstoff zunehmen. Palange et al. [47] zeigten bei COPD einen erhöhten Atmungsbedarf als Hauptgrund für Leistungseinschränkungen, das angegebene Atemäquivalent für Kohlendioxid bei deren Fahrradergometertest war mit dem unserer Patienten vergleichbar.

In unserem Test wiesen die Patienten gegenüber den gesunden Probanden signifikant höhere Atemäquivalente sowohl für Sauerstoff als auch Kohlendioxid auf. Dies lässt auf einen weniger effizienten pulmonalen Gasaustausch und damit erhöhte Atemarbeit schließen. Inwieweit sich dies auf die Energiebilanz auswirkt, kann mit unserem Design nicht weiter differenziert werden.

#### **4.2.2 Von der Veränderung der Leistung abhängige Parameter**

Hansen et al. [55] nutzten die Beziehung zwischen der Zunahme der Sauerstoffaufnahme und der Leistungserhöhung ( $\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$ ), um Sauerstoffverteilungsstörungen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu zeigen: Verminderte Zunahme der Sauerstoffaufnahme bei gleicher Leistungserhöhung deutet auf ein reduziertes Sauerstoffangebot an der Muskulatur hin, sie fanden daher bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen erniedrigte Werte

für  $\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$ . Moser et al. [11] fanden auch bei CF erniedrigte Werte für  $\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$ . Sie diskutierten ebenfalls eine mögliche Sauerstoffdistributionsstörung, jedoch auch muskuläre Anomalitäten. Hebestreit et al. [5] untersuchten die Anpassung der Sauerstoffaufnahme an CF-Patienten und gesunden Kontrollen, die im Steady-State gleiche  $\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$  aufwiesen.

Bei uns zeigt sich ein umgekehrtes Muster, unsere Mukoviszidosepatienten hatten im Vergleich die höheren – oder mit den genannten Studien verglichen ‚normalen‘ – Werte (siehe Tabelle 9), eine Sauerstoffverteilungsstörung lag also nicht vor. Unsere Ergebnisse lassen auf einen erhöhten Sauerstoffverbrauch für die Arbeit schließen, da die Kohlendioxidabgabe ( $\Delta \dot{V} CO_2 / \Delta W$ ) im gleichen Maß gegenüber den Gesunden erhöht ist. Poole et al. [56] zeigten durch vergleichende Messungen in Atemluft und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz in den Beinen, dass die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme bei Belastungssteigerung quasi vollständig auf den erhöhten Verbrauch in der arbeitenden Muskulatur zurückgeht.

Damit verbunden lässt sich eine höhere Steigerung des Atemminutenvolumens bei CF-Patienten mit zunehmender Belastung ( $\Delta \dot{V} E / \Delta W$ ) zeigen, die jedoch durch ein weitgehend physiologisches Atemmuster mit vorwiegender Erhöhung des Atemzugvolumens hervor ( $\Delta V_t / \Delta W$ ) erreicht wird.

### 4.2.3 Wirkungsgrad

Angaben zu Wirkungsgraden sind vor allem in sportphysiologischen Studien zu finden, dabei wird meist die Effektivität der Bewegung bei veränderten äußeren Umständen wie Drehzahl, Pedallänge und Belastung untersucht. Stets wird wie in unserem Ansatz auf eine Belastung unterhalb der anaeroben Schwelle geachtet.

Die angegebenen Bruttowirkungsgrade in den Belastungsstufen beinhalten jeweils den Ruheenergieumsatz und Arbeitszuschlag für die geleistete Aktivität des Radfahrens. Da der Anteil des Grundumsatzes bei steigender äußerer Arbeit kleiner wird, vergrößert sich in Stufe zwei der Bruttowirkungsgrad. Im Test ist bei Mukoviszidosepatienten allerdings ein deutlich geringerer Anstieg zu verzeichnen als bei den gesunden Proban-

den, was auf einen höheren Anteil des Grundumsatzes schließen lässt. Johnson et al. [48] fanden ebenfalls einen erhöhten Ruheumsatz bei CF und damit verbunden geringere zusätzliche Energiekosten täglicher Aktivitäten. Moudiou et al. [32] konnten eine Korrelation zwischen erhöhtem Ruheenergiebedarf und Schwere der Erkrankung bei Mukoviszidose belegen. Yasuda et al. [49] fanden im Bereich 70-85% der VAT bei Gesunden wie wir Bruttowirkungsgrade von 17-18%. Richards et al. [19] untersuchten zwar nicht explizit Wirkungsgrade, fanden jedoch bei CF erhöhte Ruhe- und Arbeitsenergieumsätze, was einem niedrigeren Wirkungsgrad bei Arbeit gleichkommt.

Um die Theorie des erhöhten Ruheumsatzes zu untermauern, wurde ein nach Vorhersageformeln der WHO geschätzter Ruheenergieumsatz vom gemessenen Gesamtumsatz abgezogen und auf diese Weise ein Nettowirkungsgrad bestimmt. In Stufe eins ist dieser zwischen CF-Patienten und gesunde Probanden nicht signifikant unterschiedlich, in Stufe zwei ist er bei den Gesunden signifikant höher.

Leistungsphysiologisch sehr aussagekräftig weil unabhängig vom Ruheumsatz ist der reine Wirkungsgrad für die jeweilige Aktivität. Als Leerumsatz kann dabei die geringe Belastungsstufe herangezogen werden, als Arbeitszuschlag die Veränderung in Stufe zwei [27].

Die reine Wirkungsgrad („delta efficiency“, DE) für Fahrradfahren wird in der Literatur je nach Untersuchungsprotokoll mit ca. 24-27% angegeben [50]. Rowland et al. [16] haben eine Übereinstimmung der reinen mechanischen Wirkungsgrade bei präpubertären und erwachsenen männlichen gesunden Probanden gefunden. Martin et al. [51] konnten diese Übereinstimmung für eine Trittfrequenz von 60/Minute bestätigen. Für eine erhöhte Trittfrequenz von 90/Minute jedoch zeigte sich bei Jugendlichen ein höherer reiner Wirkungsgrad, die Autoren vermuteten eine günstigere anthropometrische Charakteristik als Ursache. Weiterhin ist der reine Wirkungsgrad beim Radfahren abhängig von der Belastung, der Trittfrequenz und der Kurbellänge [41, 51-53].

In der Literatur sind nur wenige Vergleichswerte zu Wirkungsgraden bei Mukoviszidose zu finden. Unsere Patienten hatten aber im wesentlichen Werte wie in den genannten

Studien die Gesunden, unsere Vergleichsgruppe lag signifikant höher [41, 51-53]. Diese Ergebnisse decken sich daher nicht mit bisherigen Arbeiten. Als Erklärung für den höheren Wirkungsgrad können allenfalls die in unserem Design günstigen Belastungsstufen, Sitzposition und Pedalgeschwindigkeit angeführt werden [41, 54].

### 4.3 Hinweise für muskuläre Besonderheiten bei Mukoviszidose

Einige Studien haben bisher konkret nach der Ursache der verminderten Belastbarkeit bei Mukoviszidose gesucht, andere haben „nebenbefundlich“ Aussagen dazu getroffen. Dabei gab es verschiedenste Ansätze, sich der Frage nach einer eventuellen intrinsischen Störung der Muskulatur bei Mukoviszidose nähern.

Moser et al. [11] hatten eine verminderte Muskelmasse postuliert, fanden in ihrer Studie aber kaum Unterschiede zu Gesunden. Die Sauerstoffaufnahme bezogen auf die Leistung dagegen war bei CF reduziert, auch in Relation zu Muskelmasse oder Gewicht der Patienten. Als Grund für die reduzierte Leistungsfähigkeit wurde von den Autoren daher gefolgert, es müsse entweder eine gestörte Sauerstoffverteilung im Körper oder eine intrinsische Anomalität der Muskelfunktion selbst vorliegen.

De Meer et al. [12] zeigten in MRT-Messungen mit markiertem Phosphor eine verminderte oxydative Leistung bei CF und schlossen auf pathophysiologische Veränderungen der Skelettmuskulatur.

Kusenbach et al. [57] untersuchten den Effekt einer erhöhten Sauerstofffraktion in der Atemluft ( $F_{iO_2}$  21% vs. 40%). Dabei stieg die  $SpO_2$  an, nicht jedoch der respiratorische Quotient oder die Sauerstoffaufnahme pro Watt ( $\Delta \dot{V} O_2 / \Delta W$ ), weshalb auch hier eine muskuläre Stoffwechselstörung angenommen wurde.

Richards et al. [19] fanden neben einem erhöhten Ruheumsatz bei CF auch einen erhöhten Nettoenergieverbrauch für Aktivitäten im Vergleich zu Gesunden.

Selvadurai et al. [13] untersuchten Athletinnen mit CF und fanden eine verminderte anaerobe Leistungsfähigkeit, intracellulär wurden weniger saure Valenzen und ein niedrigeres Verhältnis von Phosphor zu Phosphokreatin nachgewiesen. Trotz guter Lungen-

funktion und gutem Ernährungsstatus haben Athletinnen mit CF Defizite in der Fitness und dem muskulären Stoffwechsel.

Grunow et al. [18] fanden ebenfalls den Ruheenergieverbrauch bei CF erhöht, die Energiekosten der Arbeit bei den untersuchten Mädchen waren aber normal. Der Energieverbrauch wurde nur absolut betrachtet, die Mukoviszidosepatientinnen verbrauchten dabei stets mehr Energie als die Gesunden – Patienten und Gesunde waren in dieser Studie allerdings gleich groß und gleich schwer, die FEV<sub>1</sub> bei CF im Mittel 89%. Es wurden keine Wirkungsgrade untersucht.

Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose nicht in erster Linie durch eine pulmonale Problematik zu erklären ist. Ob dagegen die Theorie der „muskulären Pathophysiologie“ zutrifft, kann mit der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. Hierzu sind weitergehende Untersuchungen an der Muskulatur von CF-Patienten notwendig, beispielsweise analog den von Divangahi et al. [15] an Mäusen mit CF durchgeführten.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit Mukoviszidose weisen regelhaft eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit auf. Die Gründe hierfür werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Neben den bekannten pulmonalen Einschränkungen gibt es auch Hinweise für muskuläre Besonderheiten. Bisher konnte gezeigt werden, dass der im gesunden menschlichen Muskel exprimierte CFTR-Kanal bei Mukoviszidose fehlt, der Nachweis daraus resultierender Stoffwechselanomalitäten steht jedoch aus.

Ein Ansatz, sich eventuellen muskulären Abnormitäten bei CF zu nähern, besteht im leistungsphysiologischen Vergleich mit der Muskulatur gesunder Probanden mit besonderem Augenmerk auf den mechanischen Wirkungsgrad.

Wir untersuchten hierfür 31 CF-Patienten und 15 gesunde Probanden, wobei sich die Kollektive nicht signifikant in ihrer Zusammensetzung unterschieden.

Wir führten mit allen Teilnehmern einen zweistufigen Submaximaltest auf dem Fahrradergometer durch, der es ermöglichte, Veränderungen gemessener Parameter auf die Leistungsänderung zu beziehen. Sechs CF-Patienten wurden aufgrund zu hoher Belastung und damit Nichterreichen eines Steady-States nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen.

Weiterhin unterzogen wir die Teilnehmer einem Stufen-Maximaltest nach dem Godfrey-Protokoll zur Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAT) und der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Für den Submaximaltest wurde dabei besonderes Augenmerk auf optimale Rahmenbedingungen gelegt, wie Belastung im aeroben Dauerleistungsbereich. Die Belastungsintensitäten lagen bei Patienten wie gesunden Probanden im gleichen Anteilsbereich der VAT bezogen auf das Körpergewicht.

Weiterhin sollten valide Stoffwechselplateaus auf den Belastungsstufen durch ausreichend lange Belastungszeiträume garantiert werden – neu dabei war eine Beweisführung der erreichten Steady-States. Eine wissenschaftliche Methode zur Ermittlung von Stoffwechselplateaus ist bisher im Zusammenhang mit Trainingsstudien nicht beschrieben worden. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren basiert auf dem

Nachweis von Regressionsgeraden mit vernachlässigbarer Steigung und geringer Varianz.

Erwartungsgemäß zeigten sich die Parameter der Lungenfunktion bei CF-Patienten niedriger als bei den gesunden Probanden. Die Atemäquivalente für Sauerstoff und Kohlendioxid waren bei den Patienten im Mittel höher, was für einen ineffizienteren pulmonalen Gasaustausch sprach.

Aufgrund des geringeren Anstieges des Bruttowirkungsgrades der CF-Patienten in Stufe zwei muss bei den Patienten ein erhöhter Ruheumsatz angenommen werden.

Der reine Wirkungsgrad für Fahrradfahren zeigte sich bei den CF-Patienten signifikant reduziert im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass nicht pulmonale Veränderungen alleine als Ursache für die reduzierte Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidose in Frage kommen. Ob tatsächlich eine muskuläre Pathophysiologie vorliegt, kann jedoch mit unseren Daten nicht weiter differenziert werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Dockter, G. and H.H. Lindemann, *Mukoviszidose*. Vol. 3. Auflage. 2000, Stuttgart, New York: Thieme.
2. Telleria Orriols, J.J., et al., [*Neonatal screening for cystic fibrosis*]. *An Esp Pediatr*, 2002. **57**(1): p. 60-5.
3. Rosenfeld, M., *Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies*. *J Pediatr*, 2005. **147**(3 Suppl): p. S11-4.
4. al-Jader, L.N., et al., *Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis*. *Clin Genet*, 1990. **38**(6): p. 460-5.
5. Hebestreit, H., et al., *Oxygen uptake kinetics are slowed in cystic fibrosis*. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. **37**(1): p. 10-7.
6. Marcotte, J.E., et al., *Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol*, 1986. **2**(5): p. 274-81.
7. Hebestreit, H., et al., *Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis*. *Eur Respir J*, 2006. **28**(4): p. 734-9.
8. Orenstein, D.M., et al., *Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. The effects of a three-month supervised running program*. *Chest*, 1981. **80**(4): p. 392-8.
9. Moorcroft, A.J., et al., *Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial*. *Thorax*, 2004. **59**(12): p. 1074-80.
10. Hebestreit, H., et al., *Long-term effects of a partially supervised conditioning program in cystic fibrosis*. *Eur Respir J*, 2009.
11. Moser, C., et al., *Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(5): p. 1823-7.
12. de Meer, K., et al., *Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis*. *Thorax*, 1995. **50**(9): p. 980-3.
13. Selvadurai, H.C., et al., *Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **168**(12): p. 1476-80.

14. Fiedler, M.A., Z.K. Nemezc, and G.E. Shull, *Cloning and sequence analysis of rat cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Am J Physiol, 1992. **262**(6 Pt 1): p. L779-84.
15. Divangahi, M., et al., *Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice*. PLoS Genet, 2009. **5**(7): p. e1000586.
16. Rowland, T.W., et al., *Mechanical efficiency during cycling in prepubertal and adult males*. Int J Sports Med, 1990. **11**(6): p. 452-5.
17. Hollmann, W. and H.K. Strüter, *Sportmedizin - Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin*. 2009(5. Auflage).
18. Grunow, J.E., et al., *Energy expenditure in cystic fibrosis during activities of daily living*. J Pediatr, 1993. **122**(2): p. 243-6.
19. Richards, M.L., P.S. Davies, and S.C. Bell, *Energy cost of physical activity in cystic fibrosis*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(8): p. 690-7.
20. Hebestreit, H., *Antrag auf Forschungsförderung (Sachbeihilfen) an die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V.* 2000.
21. Sherrill, D., C.J. Holberg, and M.D. Lebowitz, *Differential rates of lung growth as measured longitudinally by pulmonary function in children and adolescents*. Pediatr Pulmonol, 1990. **8**(3): p. 145-54.
22. Hollmann, W.H., Theodor, *Sportmedizin - Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin*. 2000(4. Auflage).
23. Hebestreit, H., et al., *Kinetics of oxygen uptake at the onset of exercise in boys and men*. J Appl Physiol, 1998. **85**(5): p. 1833-41.
24. Beaver, W.L., N. Lamarra, and K. Wasserman, *Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange*. J Appl Physiol, 1981. **51**(6): p. 1662-75.
25. Hebestreit, H., B. Staschen, and A. Hebestreit, *Ventilatory threshold: a useful method to determine aerobic fitness in children?* Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(11): p. 1964-9.
26. Auer, v., *Ökonometrie - Eine Einführung*. Vol. 2. Auflage. 2003, Berlin, Heidelberg: Springer.

27. Uni-Thübingen, *Lehrstuhl Physiologie: Versuch 8 - Energetik / Verdauung (8.1 Laktoseintoleranz / Spiroergometrie)*, in [http://www.physiologie-lehre.uni-tuebingen.de/pdf\\_dateien/8\\_energetik.pdf](http://www.physiologie-lehre.uni-tuebingen.de/pdf_dateien/8_energetik.pdf) vom 27.08.2006. 2006. p. 4-9.
28. Finan, K., D.E. Larson, and M.I. Goran, *Cross-validation of prediction equations for resting energy expenditure in young, healthy children*. J Am Diet Assoc, 1997. **97**(2): p. 140-5.
29. Fried, M.D., et al., *The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure*. J Pediatr, 1991. **119**(6): p. 913-6.
30. Vaisman, N., et al., *Energy expenditure of patients with cystic fibrosis*. J Pediatr, 1987. **111**(4): p. 496-500.
31. Shepherd, R.W., et al., *Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis*. Nutrition, 2001. **17**(1): p. 22-5.
32. Moudiou, T., et al., *Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity*. J Cyst Fibros, 2007. **6**(2): p. 131-6.
33. Haber, P., *Lungenfunktion und Spiroergometrie - Interpretation und Befunderstellung*. 2004, Wien, New York: Springer-Verlag.
34. Durie, P.R. and P.B. Pencharz, *Cystic fibrosis: nutrition*. Br Med Bull, 1992. **48**(4): p. 823-46.
35. Henke, K.G. and D.M. Orenstein, *Oxygen saturation during exercise in cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis, 1984. **129**(5): p. 708-11.
36. Lebecque, P., et al., *Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis*. Chest, 1987. **91**(5): p. 693-7.
37. Shimana, T., et al., *[Study on the limitation for detecting anaerobic threshold by respiratory frequency]*. Ann Physiol Anthropol, 1991. **10**(4): p. 237-42.
38. Nixon, P.A., D.M. Orenstein, and S.F. Kelsey, *Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis*. Med Sci Sports Exerc, 2001. **33**(1): p. 30-5.
39. Amin, N. and A.J. Dozor, *Effects of administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease on resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1994. **18**(3): p. 150-4.
40. MacAuley, D., et al., *Physical activity, physical fitness and respiratory function-exercise and respiratory function*. Ir J Med Sci, 1999. **168**(2): p. 119-23.

41. McDaniel, J., et al., *Determinants of metabolic cost during submaximal cycling*. J Appl Physiol, 2002. **93**(3): p. 823-8.
42. McKone, E.F., et al., *Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis*. Chest, 1999. **116**(2): p. 363-8.
43. Spicher, V., M. Roulet, and Y. Schutz, *Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis*. J Pediatr, 1991. **118**(6): p. 865-72.
44. Banzett, R., et al., *Effect of transrespiratory pressure on PETCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> and ventilatory reflexes in humans*. J Appl Physiol, 1981. **51**(3): p. 660-4.
45. Thin, A.G., et al., *Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis*. Respir Med, 2004. **98**(11): p. 1063-70.
46. Kusenbach, G., et al., *Increased physiological dead space during exercise after bronchodilation in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1993. **15**(5): p. 273-8.
47. Palange, P., et al., *Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD*. J Appl Physiol, 2000. **88**(5): p. 1715-20.
48. Johnson, M.R., T.W. Ferkol, and R.W. Shepherd, *Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2006. **5**(1): p. 53-8.
49. Yasuda, N., S.E. Gaskill, and B.C. Ruby, *No gender-specific differences in mechanical efficiency during arm or leg exercise relative to ventilatory threshold*. Scand J Med Sci Sports, 2008. **18**(2): p. 205-12.
50. Bijker, K.E., G. de Groot, and A.P. Hollander, *Differences in leg muscle activity during running and cycling in humans*. Eur J Appl Physiol, 2002. **87**(6): p. 556-61.
51. Martin, R., C. Hautier, and M. Bedu, *Effect of age and pedalling rate on cycling efficiency and internal power in humans*. Eur J Appl Physiol, 2002. **86**(3): p. 245-50.
52. Chavarren, J. and J.A. Calbet, *Cycling efficiency and pedalling frequency in road cyclists*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1999. **80**(6): p. 555-63.
53. Francescato, M.P., M. Girardis, and P.E. di Prampero, *Oxygen cost of internal work during cycling*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1995. **72**(1-2): p. 51-7.

54. Sidossis, L.S., J.F. Horowitz, and E.F. Coyle, *Load and velocity of contraction influence gross and delta mechanical efficiency*. Int J Sports Med, 1992. **13**(5): p. 407-11.
55. Hansen, J.E., et al., *Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders*. Am J Cardiol, 1987. **59**(6): p. 669-74.
56. Poole, D.C., et al., *Pulmonary and leg VO<sub>2</sub> during submaximal exercise: implications for muscular efficiency*. J Appl Physiol, 1992. **72**(2): p. 805-10.
57. Kusenbach, G., et al., *Effects of hyperoxia on oxygen uptake kinetics in cystic fibrosis patients as determined by pseudo-random binary sequence exercise*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1999. **79**(2): p. 192-6.

# Lebenslauf

Thomas Christian Karl Schenk

geboren am 28. September 1977 in Würzburg

verheiratet, drei Kinder

## Schulbildung

09/ 1984 – 07/ 1988	Grundschule Eibelstadt
09/ 1988 – 06/ 1997	Röntgen-Gymnasium Würzburg
02/ 1994 – 05/ 1994	Scotch College Melbourne, Australien (Schüleraustausch)

## Zivildienst

05/ 1997 – 06/ 1998	Bayerisches Rotes Kreuz, Kreisverband Würzburg, Rettungsdienst
---------------------	---

## Hochschulausbildung

05/ 1998 – 05/ 2004	Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg
02/ 2002 – 03/ 2002	St. Vincent's Hospital, Melbourne, Australien (Famulatur)
06/ 2004	Arbeitserlaubnis als Arzt im Praktikum

## Weiterbildung zum Facharzt

07/ 2004 – heute	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg
10/ 2004	Approbation als Arzt
03/2006 – heute	Mitglied der AG Anästhesie- und Notfallsimulator der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
12/ 2009	Facharztreihe (Prüfung steht noch bevor)

## Weitere Qualifikationen und Tätigkeiten

### Notarzdienst

01/ 2006	Erwerb des Fachkundenachweises Rettungsdienst
06/ 2006 – 10/ 2006	NAD am Standort Marktheidenfeld

10/ 2006 – heute	NAD am Standort Ochsenfurt
12/ 2006 – heute	Aushilfe bei unbesetzten Diensten an den Standorten Arnstein, Bad Königshofen, Hammelburg und Wiesentheid
02/ 2008	Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin durch Prüfung
11/ 2009 – heute	NAD am Standort Würzburg (Gruppe der Uniklinik-Ärzte)

### **Leitender Notarzt**

04/ 2008	Qualifikation zum Leitenden Notarzt
05/ 2009	Berufung zum Leitenden Notarzt für den Bereich Würzburg

### **Sanitätsbereitschaft Würzburg (Stadt) des BRK**

seit 07/ 1997	Rettungsdiensthelfer
seit 05/ 2000	Rettungsanwärter
seit 12/ 2002	Mitglied der 1. Schnelleinsatzgruppe Sanitätsdienst Würzburg-Stadt
seit 12/ 2003	Ausbildung und Einweisung auf den Rettungszug Würzburg (RTZ)

### **Wasserwacht Ortsgruppe Würzburg**

seit 06/ 1983	Mitglied der Wasserwacht-Jugend
seit 12/ 1994	Lehrberechtigung für Rettungsschwimmen und Herz-Lungen-Wiederbelebung
seit 05/ 1995	Mitglied der Schnelleinsatzgruppe Wasserrettung
seit 10/ 1995	Befähigungszeugnis Motorbootfahren
seit 07/ 1996	Qualifikation zum Wachleiter
seit 10/ 1997	Befähigungszeugnis Rettungstauchen
seit 10/ 2002	Lehrberechtigung für die Sanitäts- und Wasserretterausbildung inkl. BOS-Funk-Ausbildung
seit 11/ 2006	Qualifikation zum Einsatzleiter Wasserrettungsdienst

### **Wasserwacht Bayern**

11/ 2002 – 05/ 2007	Mitglied der AG San/Notfallmedizin bzw. Landeslehrgruppe Wasserretter
seit 03/ 2004	Luftretter in der hubschraubergestützten Wasserrettung der Wasserwacht Bayern
seit 12/ 2009	Landesarzt der Wasserwacht Bayern

## Sonstige Kenntnisse und Interessen

### **Fremdsprache**

Englisch in Wort und Schrift

Praktikumserfahrungen im englischsprachigen Ausland

### **EDV-Kenntnisse**

Sicherer Umgang mit PC-Systemen und Microsoft®Office

Gute Programmierkenntnisse in Visual Basic for Applications®

Grundkenntnisse der Netzwerktechnik

### **Hobbys**

Ausgleichssportarten wie Schwimmen, Mountainbiking,

Inlineskating, Klettern, Ski- und Snowboardfahren

Thomas Schenk

Eibelstadt, 06. April 2010