

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung I

(Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

**Fahrradergometrische Belastungsuntersuchung sowie
deren Auswirkung auf die Spirometrie bei Patienten in
der Mukoviszidose – Ambulanz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Cordula Trinkle, geb. 06.02.1978

aus
Göppingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stern

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

Für
Maximilian und Felix

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	6
1.1 Cystische Fibrose	6
1.2 Diagnostische Kriterien	7
1.3 Pathogenese	8
1.3.1 Genetische Grundlagen	8
1.3.2 Klinische Symptomatik	9
1.3.3 Lungenerkrankungen	12
1.4 Ergospirometrische Belastungsuntersuchung	13
1.5 Lungenfunktionsdiagnostik	16
1.5.1 Einsekundenkapazität (FEV1)	17
1.5.2 Forcierte Vitalkapazität (FVC)	17
1.5.3 Maximaler Expiratorischer Fluß (MEV)	18
1.6 Leistungsfähigkeit der Patienten mit Cystischer Fibrose	18
1.7 Behandlung der Cystischen Fibrose	20
1.8 Sport in der Behandlung der Cystischen Fibrose	23
1.9 Ziel dieser Arbeit	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Patienten	27
2.2 Untersuchungsablauf	28
2.3 Fragebogen	29
2.4 Belastungsuntersuchung	31
2.5 Lungenfunktionsuntersuchung	33
2.6 Statistik	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Ruhewerte	35
3.2 Fragebogen	35
3.2.1 Sport pro Woche	35
3.2.2 Schulsport	36

3.2.3 subjektive Abbruchkriterien	36
3.3 Ergometrie	39
3.4 Vitalwerte während der Untersuchung	41
3.5 Einsekundenkapazität FEV1	42
3.6 Forcierte Vitalkapazität FVC	53
3.7 Lungenfunktion: Pat. aufgeteilt in zwei Altersgruppen	54
3.8 Sauerstoffsättigung	56
4. Diskussion	60
4.1 Zielsetzung	60
4.2 Methodenkritik	60
4.2.1 Abbruchkriterien	60
4.2.2 Geräte	61
4.2.3 Studienaufbau	62
4.3 Ergebnisdiskussion	63
4.3.1 Ergometrie	63
4.3.2 Lungenfunktionsparameter	65
4.3.3 Sauerstoffsättigung	68
4.3.4 Fragebogen	70
4.4 Schlussfolgerung	71
5. Zusammenfassung	73
6. Literaturverzeichnis	76
7. Abkürzungen	90
8. Danksagung	91
9. Lebenslauf	92

1. Einleitung

1.1 Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (CF) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und stellt die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung (Kaukasier) mit frühletalem Ausgang dar. Die Inzidenz liegt bei durchschnittlich 1:3000 Neugeborenen und die Heterozygotenfrequenz liegt bei 1:30. Heterozygote Anlageträger sind phänotypisch gesund. Erstmals wurde die CF 1938 von Andersen als eigenständige Krankheit beschrieben. Sie ist in Deutschland auch unter der Bezeichnung Mukoviszidose bekannt (2).

1989 wurde das CF Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 identifiziert und somit der Grundstein für neue Diagnostik und mögliche Therapieansätze gelegt (62, 89, 90).

In der Bundesrepublik Deutschland werden zur Zeit ca. 6519 Kinder, Jugendliche und Erwachsenen mit CF im Rahmen der Qualitätssicherung Mukoviszidose erfasst und beobachtet. Die Qualitätssicherung Mukoviszidose ist ein gemeinsames Projekt des wissenschaftlichen Beirats „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ (M. Stern, B. Wiedermann) und des Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen (B. Sens, G. Dam et al.) mit dem Ziel der Erfassung des Gesundheitszustandes der CF Patienten in Deutschland, das 1995 den ersten Jahresbericht publizierte. Es beteiligen sich hieran 87 Mukoviszidose-Ambulanzen aus ganz Deutschland durch Einsendung standardisierter Fragebögen. Im Jahr 2004 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 107 Patienten neu diagnostiziert. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 3,5 Jahre. 65,4% hatten das erste Lebensjahr noch nicht erreicht (84) .

Der Median des Überlebens betrug im Jahr 2004 36,8 Jahre, das bedeutet, dass jeder zweite Patient die Chance hat 36,8 Jahre und älter zu werden. 1997 lag dieser noch bei 29,3 Jahren. Das mittlere Alter aller Patienten in Deutschland lag im Jahr 2004 bei 16,8 Jahren, im Jahr 1995 waren die Patienten durchschnittlich nur 13,8 Jahre alt. Dank der verbesserten

Therapiemöglichkeiten und der verbesserten Ernährungssituation steigt die Lebenserwartung für Patienten mit Mukoviszidose stetig an. Auch der Anteil der erwachsenen Patienten nimmt zu: 1995 waren es 31,7%, während 2004 schon 42,3% der registrierten Patienten über 18 Jahre alt waren. Die zehn ältesten Patienten sind zwischen 51 und 66 Jahre alt (44, 84).

1.2 Diagnostik

Die Diagnose wird meist im Säuglings- oder Kindesalter gestellt. Der Qualitätssicherung Mukoviszidose von 2004 zufolge betrug in Deutschland der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose bei 3,5 Jahren (kleinster Wert <0,1, größter Wert 48,0) (84).

Nach P. Davis gibt es für die Diagnose drei Kriterien, es müssen aber nicht alle 3 Kriterien auf einen Patienten zutreffen (37):

- 1.) Die passende Symptomatik, bestehend aus einer obstruktiven Lungenerkrankung und einer Pankreasinsuffizienz;
- 2.) nachgewiesene Mutationen des Cystischen Fibrose Gens;
- 3.) Nachweis eines defekten Chloridkanals durch einen pathologischen Schweißtest oder einer Biopsie der Rektumschleimhaut.

Durch die Funktionsstörung der Schweißdrüsen ist sowohl die Konzentration der Natrium-, als auch der Chloridionen im frisch produzierten Schweiß erhöht. Die Chloridkonzentration im Schweiß kann durch die Pilocarpin-Iontophorese gemessen werden, wobei eine Konzentration größer 60 mEq/l für die Diagnose CF bei Kindern beweisend ist (47). Der Test sollte vor endgültiger Diagnosestellung drei mal an verschiedenen Tagen durchgeführt werden. Pilocarpin ist eine chemische Substanz, die schon in sehr geringer Menge die Schweißdrüsen zu starker Schweißsekretion anregt. Der Test wird unter definierten Untersuchungsbedingungen durchgeführt.

Eine zweite, neuere Methode ist die Messung der Nasalpotentialdifferenz (NPD). Hier macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass ein bestimmter Bereich in der Nasenschleimhaut in seiner Durchlässigkeit für Chlorid-Ionen

dem Flimmerepithel der Atemwege außerordentlich ähnlich ist. Dieser Test kann herangezogen werden, um bei unklaren Schweißtest-Ergebnissen eine eindeutige Diagnose zu ermöglichen.

Durch eine DNA Analyse können direkt Mutationen im CF-Gen nachgewiesen werden. Da nicht alle Patienten die bekannten und häufigen Mutationen aufweisen, ist gelegentlich eine Gen-Sequenzierung erforderlich.

Zur Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz wird die Konzentration der Pankreaselastase im Stuhl bestimmt, sowie eine Stuhlfettanalyse über 24 Stunden durchgeführt.

Patienten mit milderer Krankheitsverläufen erreichen in einzelnen Fällen das Erwachsenenalter, ohne dass die Erkrankung diagnostiziert wurde. Daher sollte bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in den Atemwegen, chronischen Sinusitiden mit nasalen Polypen oder männlicher Infertilität das Vorliegen von CF ausgeschlossen werden.

1.3 Pathogenese

1.3.1 Genetik

Erst 1989 konnten amerikanische Forscher den für die Mukoviszidose verantwortlichen Gendefekt lokalisieren (89). Zugrunde liegen Punktmutationen auf dem langen Arm von Chromosom 7 (114). Daraus resultiert ein defektes oder inadäquat gesteuertes, zellmembranständiges Regulatorprotein, das cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) (89) genannt wird und einen Chlorid-Kanal darstellt (8). Dieser wird normalerweise durch Phosphorylierung der Proteinkinase A reguliert (111). Durch diesen Defekt wird ein Öffnen des Chloridkanals bei erhöhten cAMP-Konzentrationen in epithelialen Zellen gestört, wodurch weniger Chlorid in das Lumen der Atemwege abgegeben und vermehrt Natrium in die epithelialen Zellen aufgenommen wird. Hierdurch ist der Salzgehalt und damit der Wasseranteil im Sekret von exokrinen Drüsenzellen

erniedrigt. Ein pathologisch zäher Schleim wird sezerniert, der vor allem die Pankreasgänge und die Bronchiolen verstopft (85).

Der pathologische Schleim in den Atemwegen dient als Nährboden für Problemkeime, vor allem *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Der am meisten gefürchtete und mit rascher Verschlechterung der Lungenfunktion verbundene Keim ist *Burkholderia cepacia*, ein Verwandter der *Pseudomonas*-Gruppe.

Über 700 verschiedene Genmutationen sind derzeit beschrieben, davon kommt allein die Delta-F508 Mutation in 67% der erfassten CF Patienten in Deutschland vor (84, 90). Hier fehlt die Aminosäure Phenylalanin in Position 508 des Proteins. Dadurch wird ein räumlich inkomplett strukturiertes CFTR-Protein gebildet, das seine angestammte Lokalisation in der Zellmembran nicht erreicht.

1.3.2 Klinische Symptomatik

Die zystische Fibrose ist eine progrediente Erkrankung, deren klinischer Verlauf je nach zugrundeliegendem Gendefekt äußerst variabel ist. Manche Gendefekte führen zu vorwiegend „gastrointestinalen“ Verläufen mit relativer Schonung der Lungen. Lebensbegrenzend wirkt sich hingegen fast ausschließlich die Lungenbeteiligung aus.

Folgende Organ können betroffen sein:

Lunge

Siehe 1.3.3.

Pankreas

Zwischen dem Befall des Pankreas und dem Gendefekt besteht eine gewisse Korrelation, wobei fast alle Patienten mit homozygoter Delta-F508-Deletion eine Pankreasinsuffizienz entwickeln (15). Nach Borgo sind über 80% der CF Patienten nicht in der Lage, die für die Verdauung notwendigen

Pankreasenzyme zu sezernieren (15). Grund dafür ist das Fehlen des CFTR in den Ausführungsgängen des Pankreas. Das abnorm zähe und klebrige Sekret blockiert die Ausführungsgänge für Verdauungsenzyme in den Darm. Dadurch entsteht zunächst eine exokrine, später durch fibrotischen Umbau des Pankreas zum Teil auch eine endokrine Pankreasinsuffizienz. 79,8% der im Jahr 2004 in der BRD registrierten Patienten wiesen eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf.

Die verminderte Konzentration von Pankreasenzymen führt zu einer Störung der Digestion und es entwickelt sich ein Malassimilations-Syndrom mit Steatorrhoe. Gewichtsverlust, Gedeihstörungen, Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A,D,E,K) und voluminöse, fettige, übelriechende Stühle sind die Folge. Deshalb muss die Ernährung bei der Therapie, gegebenenfalls in der Substitution von Pankreasenzymen, immer berücksichtigt werden (86). Infolge des zystisch-fibrotischen Umbaus des Pankreas kommt es in ca. 10 % der erwachsenen Patienten zu einem Diabetes mellitus (39). Im Jahr 2004 hatten 12,5% der erfassten CF Patienten in der Bundesrepublik Deutschland einen Diabetes mellitus (84).

Gastrointestinaltrakt

Durch den genetischen Defekt ist der Magen-Darm-Trakt nicht immer in der Lage, ausreichende Mengen an Chlorid und Wasser zu sezernieren. Der zusätzlich erhöhte Gehalt an Albumin und Mukoprotein macht das Mekonium bei Neugeborenen besonders zäh. Dies führt zum Leitsymptom Mekoniumileus, den ca. 10% aller Neugeborene aufweisen. Die Entwicklung wird jedoch nicht ausschließlich von einer spezifischen CFTR Mutation prädisponiert, sondern hängt auch von anderen genetischen Faktoren ab (124).

Im späteren Leben kann es im Ileozökalbereich zu einer Stuhlimpaktion, dem DIOS (distal intestinal obstructive syndrome) kommen (104) Im Jahr 2004 litten 3,8% der in der BRD registrierten CF Patienten daran (84).

Leber

Dort liegt der CFTR vor allem in den Epithelien der Gallenwege. Durch den Mangel oder das Fehlen der Chloridkanäle kommt es zur Eindickung der Sekrete und deshalb zur Verlegung der Gallenwege (113). Daraus kann sich eine obstruktive biliäre Zirrhose mit Folgekomplikationen entwickeln. Im Jahr 2004 litten insgesamt 22,9 % aller CF Patienten an hepatobiliären Komplikationen.

Aufgrund des hohen Verlustes an Gallensäure mit dem Stuhl und der nachfolgender Produktion von lithogener Galle (106), ist das Risiko für Gallensteine zusätzlich erhöht.

Mögliche Manifestationen sind Hepatomegalie mit Fettleber, Mikrogallenblase, Cholezystolithiasis, periportale und biliäre Fibrose und Zirrhose mit portaler Hypertension.

Obere Luftwege

Infolge einer abnormen Sekretion des Nasennebenhöhlenepithels und vergrößerten Nasenpolypen können rezidivierende Sinusitiden auftreten (105).

Geschlechtsorgane

Bei Männern mit Cystischer Fibrose ist in der Regel Infertilität Folge der vorzeitigen Obliteration des Ductus deferens (110). Sie sind jedoch in der Lage funktionsfähige Spermien zu produzieren (99).

Bei Frauen mit CF ist der Wassergehalt im uterinen Schleim reduziert, was zusammen mit dem relativen Untergewicht zu einer Amenorrhoe führen kann (66). Trotzdem können sie eine Schwangerschaft austragen. Dies ist jedoch mit einem erhöhtem Risiko für Mutter und Kind verbunden (19).

Eine **Wachstumsretardierung** kann als Folge der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der chronischen Lungenerkrankung auftreten.

Im **Schweißdrüsengang** ist CFTR der einzige Ionenkanal, der Chloridionen aus dem primär gebildeten Schweißsekret reabsorbiert. Da dieser Kanal bei

Patienten mit Mukoviszidose nicht funktionsfähig ist, findet man bei ihnen eine fünffach erhöhte Chloridkonzentrationen im Schweiß, die fast der Plasmakonzentration entspricht (10, 35). Dies führt dazu, dass vor allem an CF erkrankte Kinder bei großer Hitze oder Fieber zur Dehydration neigen. Die erhöhte Chloridkonzentration wird in der Pilocarpinintophorese zu diagnostischen Zwecken verwendet (47).

1.3.3 Lungenerkrankung

Die Lungenerkrankung ist der lebensbegrenzende Faktor der Mukoviszidose und hat deshalb einen besonderen Stellenwert in der Therapie.

Im Gegensatz zur Pankreasinsuffizienz zeigt die Lungenerkrankung eine niedrigere Korrelation zum Auftreten des genetischen Defekts (16,113).

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Lunge noch normal und nicht pathologisch verändert. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind noch nicht eindeutig geklärt, nach P. Davis sind drei Faktoren entscheidend bei der Entstehung der Lungenerkrankung beteiligt (37):

Das veränderte Elektrolytmilieu, die gesteigerte Adhärenz des Lungenepithels für *Pseudomonas* spez. (123), sowie die Dysregulation in der Entzündungsreaktion (14).

Zusätzlich ist das Gleichgewicht zwischen Proteinasen (v.a. Elastasen) und Antiproteinase gestört, wodurch Schäden an den Lungenepithelien resultieren (40).

Der entstehende pathologisch zähe Schleim stellt einen idealen Nährboden für Problemkeime dar und macht die Lunge der Patienten besonders anfällig für eine Besiedelung durch *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Häufig können diese Bakterien dauerhaft nachgewiesen werden, was den Ausgangspunkt für chronische rezidivierende Infektionsexazerbationen bei Patienten mit Mukoviszidose darstellt. Nach Ausheilen der Infekte verbleibende Narben und die anhaltenden Inflammationen führen zu einem fibrotischen Umbau der Lunge. Die chronische

Lungenerkrankung hat schließlich eine respiratorische Insuffizienz und ein Rechtsherzversagen zur Folge.

Zusätzlich führt das zähe Sekret zur Obstruktion, Sekretstauung und Verstopfung der Bronchien. Es entstehen Atelektasen, in denen kein Gasaustausch mehr stattfinden kann. Die Obstruktion beeinträchtigt auch die Expiration, ein Teil der eingeatmeten Luft verbleibt in der Lunge und es kommt zur Lungenüberblähung. Die Elastizität des Lungengewebes nimmt ab, die Alveolen werden zerstört und die zur Verfügung stehende Gasaustauschfläche verkleinert sich (70).

Die Leitsymptome bei CF sind chronisch progredienter und produktiver Husten, verlängerte, rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, Gedeihstörungen sowie eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit.

Die mittlere Lebenserwartung für CF Patienten steigt stetig an. Noch vor 30 Jahren lag sie bei 10,6 Jahren, heute beträgt sie ca. 30 Jahre. Durch die ständig wiederkehrenden bakteriellen Infektionen und die daraus resultierende irreversible Zerstörung des Lungengewebes ist die Lebenserwartung jedoch immer noch relativ gering (70).

1.4 Ergospirometrische Belastungsuntersuchung

Die Ergospirometrie lässt sich definieren als nichtinvasiver Test der Leistungsfähigkeit unter Erfassung kardialer, zirkulatorischer und ventilatorischer Größen. Zudem wird die individuelle Reaktion auf definierte und reproduzierbare Belastungsanforderungen bewertet. Zusätzliches Ziel ist es, die Ursache für die Einschränkung der Leistungsfähigkeit zu beleuchten und den Effekt von therapeutischen Interventionen zu messen.

Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der Ergospirometrie ist sehr hoch und somit geeignet, den Schweregrad einer Einschränkung der

Belastungsfähigkeit festzustellen, den Effekt therapeutischer Interventionen zu erfassen und mögliche Ursachen einer Belastungseinschränkung einzugrenzen. Die Werte einer spiroergometrischen Untersuchung ermöglichen keine spezifische Zuordnung zu einem Krankheitsbild, sondern ergeben wichtige Anhaltspunkte für eine weitere Diagnostik und Therapie.

Bei der Anwendung im Leistungssport wird die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit und die anaerobe Schwelle eines Leistungssportlers objektiv gemessen. Die Belastungsuntersuchung dient zur Erstellung von Trainingsprogrammen und zur objektiven Beurteilung der Leistungsentwicklung (64).

Auch in der Kardiologie kommt die Ergospirometrie regelmäßig zum Einsatz:

Bei Transplantationspatienten zur Erfassung des Schweregrads ihrer Einschränkung, bei Patienten mit ungeklärter Belastungsatemnot und zur Einschätzung des Trainingseffektes bei therapeutischen Interventionen.

In der Pulmonologie wird die Ergospirometrie vor allem eingesetzt, um den Schweregrad der Einschränkung bei restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen und ihre verschiedenen Ursachen zu charakterisieren. Bei der Mukoviszidose mit pulmonaler Manifestation ist die Ergospirometrie eine geeignete Untersuchungsmethode, um die Patienten nach körperlicher Leistungsfähigkeit einzustufen und den therapeutischen Nutzen von Training, Medikamenten oder Sauerstoffzufuhr zu überprüfen. Anhand der ergospirometrischen Untersuchungen können differenzierte Aussagen über die Belastbarkeit der Patienten getroffen werden. Sie liegen im Gegensatz zum Gesunden häufig unter der maximal erreichbaren Leistungsfähigkeit (64, 80). Diese Methode wird auch dazu benutzt, um das Risiko vor einer Lungenresektion oder einer Lungentransplantation abzuschätzen.

Die Ergospirometrie muss in Verbindung mit der Pulsoximetrie durchgeführt werden. Die periphere Oxygenierung während der Belastung kann dadurch besser überwacht, und schwere Sauerstoffsättigungsabfälle können durch einen vorzeitigen Abbruch verhindert werden. Ein guter Nebeneffekt der Ergospirometrie ist auch, dass sie ängstlichen Patienten Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit gibt, und ehrgeizigen Patienten hilft, Überlastungen,

die häufig durch Sauerstoffsättigungsabfälle gekennzeichnet sind, zu vermeiden. Aus diesem Grund sollten Trainingsprogramme bei CF auch mit einer Sauerstoffmessung durchgeführt werden.

Meist werden spiroergometrische Belastungsuntersuchungen auf einem Fahrrad- oder Laufbandergometer durchgeführt. Traditionell wird als Belastungstest das Fahrradergometer benutzt. Der Fahrradergometer ist weitaus weniger anfällig für Bewegungsartefakte als das Laufband und bietet eine präzisere Leistungsquantifizierung, sofern während des gesamten Tests die Trittfrequenz konstant bleibt.

Die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit eines solchen Tests wurde zum Beispiel durch McKone et al. untersucht: Neun Teilnehmer absolvierten den Test drei Mal innerhalb von 28 Tagen. Nach ihren Ergebnissen waren Belastungstests mit dem Fahrradergometer reproduzierbarer und zuverlässiger als andere Versuchsanordnungen. Es konnte dabei kein signifikanter Lerneffekt nachgewiesen werden (76).

Für Belastungs-Untersuchungen mittels Fahrradergometer wurde von der WHO ein Schema vorgeschlagen, mit dem sich bei den meisten Patienten eine hinreichende Ausbelastung erzielen lässt: Dieses Schema sieht eine Leistungssteigerung um jeweils 25 Watt alle 2 Minuten vor, beginnend mit 25 Watt oder 50 Watt. Für sehr leistungsfähige Patienten hat sich das BAL-Schema (BAL: Bundesausschuss für Leistungssport) bewährt, das initial von 50 Watt, bei männlichen Sportlern von 100 Watt, ausgeht; die Leistung wird bei diesem Protokoll alle 3 Minuten um jeweils 50 Watt gesteigert (92).

Andere Studien untersuchten die Eignung eines Lauftests mittels Laufbandergometers. Ein Vorteil des Laufbandergometers ist die Beanspruchung einer größeren Muskelmasse, ein Nachteil ist jedoch die Schwierigkeit einer präzisen Leistungsquantifizierung.

Gulmans et al. untersuchten die Validität und die Zuverlässigkeit eines sechsminütigen Lauftestes (6MWT) bei Kindern mit CF: 23 Kinder absolvierten den Test zwei Mal innerhalb einer Woche. Dabei wurden keine signifikanten intraindividuellen Unterschiede gemessen. Weitere 15 Kinder absolvierten

sowohl einen Belastungstest mit dem Fahrradergometer als auch den sechsminütigen Laufstest. Die Tests korrelierten in allen Punkten (49).

Eine weitere Arbeit, die die Zuverlässigkeit eines Laufstests belegt, veröffentlichte Chetta et al. Sie unterzogen 15 Patienten mit CF zwischen 18 und 45 Jahren einem sechsminütigen Laufstest und verglichen die Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe gleichen Alters. Sie stellten keine signifikanten Unterschiede bei der Laufstrecke und der Herzfrequenz fest, die Sauerstoffsättigung war jedoch in der CF Gruppe signifikant niedriger. Der Test wurde auch hier als zuverlässig eingestuft und könnte unter anderem dazu verwendet werden um Patienten mit Sauerstoffsättigungsabfall und Dyspnoe unter alltäglicher Belastung zu identifizieren (25).

Auch Stern et al. benutzten die Laufbandergometrie zur Erfassung von Leistungsdaten und Sauerstoffsättigung bei körperlicher Belastung von CF Patienten und konnten einen zum Teil erheblichen Abfall der Sauerstoffsättigung feststellen (103).

Belastungs-Untersuchungen mittels Laufbandergometrie werden vor allem nach dem Bruce-Protokoll durchgeführt (24). Dieses Protokoll geht von einer Ruhe-Phase von 3 Minuten aus, an die sich eine Belastung in 8 Stufen (pro Stufe 3 Minuten) mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und Neigungswinkeln anschließt.

Aufgrund der Validität und Zuverlässigkeit sowohl das Ergometers als auch des Laufstests, können beide Verfahren zur Verlaufskontrolle CF erkrankter Patienten eingesetzt werden.

1.5 Die Lungenfunktionsdiagnostik

Die Mehrzahl der CF Patienten entwickelt eine obstruktive Lungenerkrankung. Zur Beurteilung der obstruktiven Lungenerkrankung, sind die anschließend aufgeführten Parameter entscheidend:

1.5.1 Forcierte Vitalkapazität FVC

Darunter versteht man das gesamte nach maximaler Inspiration in einem forcierten maximalen Expirationsmanöver entleerbare Volumen. Sie unterscheidet sich von der langsam ausgeführten Vitalkapazität (VC) durch den Einsatz eines höheren positiven transthorakalen Druckes und ist stets kleiner. Eine obstruktive Lungenerkrankung kann man durch eine Verringerung der FVC gegenüber der VC frühzeitig erkennen (88).

1.5.2 Einsekundenkapazität FEV1

Darunter versteht man das Luftvolumen, welches nach tiefst möglicher Inspiration schnellstmöglich und mit maximaler Anstrengung in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann.

Ein verminderter FEV1 Wert spricht für eine Einschränkung der ventilatorischen Flussreserve. Ursachen können endo- und exobronchiale Obstruktion und die Herabsetzung der Lungenretraktionskraft mit Schwäche der Atemmuskulatur sein. Die FEV1 sinkt im Verlauf einer obstruktiven Erkrankung und hat keinen Früherkennungswert bei Cystischer Fibrose (36). Sie korreliert jedoch mit der Überlebenszeit von CF Patienten und kann ein Indikator für die Evaluation einer Lungentransplantation sein (63).

Nachteil der Einsekundenkapazität ist die Abhängigkeit von der Kooperation des Patienten (55). Sie ist deshalb erst ab einem Alter von 6 Jahren zuverlässig durchführbar und bedarf der kritischen Beurteilung, zum Beispiel anhand der Form der Flussvolumenkurve, die mitarbeiterbedingte Artefakte aufweisen kann.

Im Jahr 2004 lag der Mittelwert der FEV1 bei allen 6 bis 18 jährigen Patienten in Deutschland bei 89,85% mit einer Standartabweichung von 22,7%.

Bei allen Patienten ab 18 Jahren lag der Mittelwert bei 57,3% mit einer Standartabweichung von 24,95% (84).

1.5.3 Maximaler mittelexpiratorischer Fluss MMEF 25/75

Der MMEF ist der durchschnittliche Fluss zwischen der Entleerung von 25% und 75% der FVC. Dieser Parameter ist für die Beurteilung der Atemwegspерipherie repräsentativer als FEV1.

Eine obstruktive Lungenerkrankung führt zu einem reduzierten MMEF und ist an einem Knick des Kurvenverlaufs im Fluss-Volumen-Diagramm zu erkennen. (88). Dies der sensitivste Messwert, um eine beginnende Obstruktion zu diagnostizieren (36).

1.6 Leistungsfähigkeit von CF Patienten

Die Leistungsfähigkeit und die Belastungstoleranz von CF Patienten werden durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt (21,71). Hauptursachen für die Limitierung der Leistungsfähigkeit sind zum einen die Störung der Lungenfunktion und zum anderen die Mangel- bzw. Unterernährung der Patienten. Erwartungsgemäss sind Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung stärker beeinträchtigt, als solche mit einer nur mild ausgeprägten Erkrankung (98).

Limitierung von Ventilation und Gasaustausch

In mehreren Studien wurde bei CF Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lungenfunktion beobachtet. Dieser Zusammenhang kann durch die eingeschränkte Ventilation (reduziertes VC, FEV1, FEV 25-75), und durch die eingeschränkte Diffusion von Gasen über die Alveolarwand ins Blut erklärt werden (46, 68, 98). Dadurch ist die maximale Sauerstoffaufnahme bei vielen Patienten reduziert. Es muss ein erhöhter physiologischer Aufwand bezüglich Atemmuskulararbeit, Blutfluss und O2- Verbrauch geleistet werden, um die ventilatorischen Bedürfnisse zu erfüllen. Bis zu 40% des aufgenommenen Sauerstoffs werden allein für die Atmung benötigt, während bei Gesunden nur 10-15% des Sauerstoffs unter Belastung verbraucht werden.

Als Konsequenz der bei Belastung erforderlichen vermehrten Ventilation entsteht Kurzatmigkeit, Dyspnoe und arterielle Hypoxämie.

Die Einschränkung bei alltäglichen Spontanaktivitäten als Folge der Dyspnoe beeinflusst die körperliche Kondition weiterhin ungünstig. Strategien zur Erhöhung der Belastungstoleranz sollten darauf abzielen, die ventilatorischen Grenzen zu erhöhen, den Ventilationsbedarf zu reduzieren und somit die bei Belastung auftretende Dyspnoe zu verringern (61, 82). Die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter geht normalerweise mit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit einher (22).

Kardiale Dysfunktion

Auf dem Boden hypoxisch bedingter pulmonaler Vasokonstriktion kann eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) entstehen.

Die eingeschränkte Ventilation führt außerdem unter maximaler Anstrengung zum reduziertem Anstieg des Herzschlagvolumens gegenüber Gesunden. Dies kann als mögliche Limitierung der diastolischen Ventrikelfunktion bei CF Patienten diskutiert werden (46, 58, 74, 98).

Gastrointestinale Probleme

Durch ungenügende Kalorienzufuhr, einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und einem erhöhten Energiebedarf entsteht bei vielen Patienten mit CF eine Mangelernährung. Der Ernährungszustand korreliert mit der körperlichen Leistungsfähigkeit (13, 98).

Die katabole Stoffwechsellage führt unter anderem zu einem vermindertem Muskelaufbau und zur verminderten Muskelmasse.

Inaktivität

Aus Angst vor Belastung oder aus übertriebenem Schonverhalten heraus kann die Aktivität eingeschränkt sein. Eine Unterforderung von kardiopulmonalen und muskulären Fähigkeiten führt zu verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit. Dies senkt wiederum die Motivation zu körperlicher Belastung. Es resultieren Leistungsschwäche und Unwohlsein (41).

1.7 Behandlung der Cystischen Fibrose

Momentan gibt es noch keine kausale Therapie, die den ursächlichen Gendefekt von CF behandelt. Die Behandlung richtet sich auf Vorbeugung und Beseitigung bzw. Linderung von einzelnen Symptomen (34).

Eine konsequente Therapie ist sehr aufwendig und setzt ein erhebliches Engagement von Seiten des Patienten voraus. Die frühe Intervention im Kindesalter verbessert die Prognose entscheidend.

Die Therapie der Atemwege und Lunge zielt vor allem darauf ab, das zähe, die Bronchien verstopfende Sekret möglichst effektiv zu entfernen. Zudem werden die Infektionen der Atemwegsorgane bekämpft.

Therapieprinzipien sind im nachfolgend aufgelistet:

Schleimlösung

Zum einen erfolgt die Schleimlösung physiotherapeutisch durch autogene Drainage, im Säuglings- und Kleinkindesalter auch durch passive Techniken.

Thomas et al beschrieben, dass körperliche Belastung kombiniert mit Physiotherapie bessere Schleimlösung erzielt, als Physiotherapie alleine.

Andererseits wird durch Inhalation und orale Einnahme von Mukolytika die Viskosität des zähen Sekrets in den Atemwegen herabgesetzt.

Antibiotika

Bei Nachweis von *H. influenzae* und *S. aureus* im Sputum oder Nasenschleimhaut erfolgt eine gezielte Therapie nach Antibiogramm bei wiederholt entzündlicher Exazerbation.

Der Erstnachweis von *P. aeruginosa* erfordert eine intravenöse und eine inhalative Antibiotikatherapie mit dem Ziel der Keimeradikation.

Bei chronischer Besiedelung von *Pseudomonas aeruginosa* liegt das Ziel in der Reduktion der Antigenlast (115).

Vor allem die regelmäßige intravenöse Therapie in Verbindung mit einer Hospitalisation wird kontrovers diskutiert. Elborn et al verglichen Patienten mit

Antibiotikatherapie in dreimonatigen Abständen und solchen, die nur bei klinischer Indikation Antibiotika erhielten. Es bestand nach drei Jahren kein signifikanter Unterschied in der Spirometrie oder in der Überlebensrate (42).

Antiobstruktive Therapie

Atemwegsobstruktion ist ein häufiges Symptom bei der Cystischen Fibrose. Die Inhalationstherapie mit Bronchodilatoren stellt eine gute Möglichkeit der Therapie dar, da die Medikamente lokal hoch dosiert werden können und nur geringe systemische Nebenwirkungen auftreten (65).

Orale Substitution von Pankreasenzymen

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz erfolgt die orale Substitution von Pankreasenzymen mit den Mahlzeiten (86). Auf diese Weise können die Fette wieder enteral resorbiert werden und soll ein altersentsprechender Ernährungszustand erzielt werden. Ein Ausgleich der Mangelernährung kann auch die Lungenfunktion über eine Steigerung der Muskelkraft verbessern.

Sauerstofflangzeittherapie

Sie ist erforderlich bei Hypoxämie, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpers zu gewährleisten und eine pulmonale Hypertension zu verhindern.

Rehabilitation

Jährliche Kuraufenthalte in speziellen Kureinrichtungen werden zur Vermeidung von Krankheitsfolgen und zur Verbesserung des körperlichen Zustandes, zum Beispiel durch intensive Physiotherapie, empfohlen.

Ausdauersport:

Wenn es der Gesundheitszustand der Patienten erlaubt, sollten sie möglichst Ausdauersportarten wie Joggen, Radfahren oder Skilanglauf betreiben. Näheres unter 1.8.

Neben den klassischen Therapieprinzipien gibt es einige **neue Therapieansätze**:

Dazu zählen:

Die Inhalation von rekombinanter humaner Desoxyribonuklease-1 (**rh-DNAse**, alpha-Dornase): Dieses Medikament ermöglicht einen proteolytischen Abbau des Trachealsekretes. Bisherige Studien zeigen einen positiven Effekt auf die Lungenfunktion (109).

Die Inhalation von **Amilorid**: Dies bewirkt eine Natriumkanal-Blockade, von der eine Verflüssigung des zähen Bronchialschleims erhofft wird. Ergebnisse von Multizentrenstudien sind jedoch eher enttäuschend. Ein Grund dafür ist die relativ kurze Halbwertszeit von Amilorid. So konnte in kontrollierten Studien auch bei dreimal täglicher Inhalation keine Verbesserung des Krankheitsbildes erzielt werden. Es wird jedoch an Stoffen geforscht, die bei gleicher Wirkungsweise eine höhere Halbwertszeit besitzen.

Die **Lungentransplantation** wird bei CF Patienten immer häufiger durchgeführt, sie ist aber keine für jeden Patienten geeignete Therapieoption. Nach einem Bericht vom „International Registry for Thoracic Organ Transplantation“ 2001 betrug die Einjahres-Überlebensrate für Lungentransplantation 1999 in den USA 77% und die Fünfjahres-Überlebensrate 44% (9).

Die **Gentherapie** ist eine potentiell lebensrettende Therapie, da sie eine ursächliche und keine symptomatische Behandlung darstellt. Wann sie realisiert werden kann, lässt sich noch nicht abschätzen. Bisher konnte nur für kurze Zeit mittels inhalativ applizierter Retroviren, Adenoviren, adenoassoziierten Viren oder Liposomen ein gesundes Gen in die Atemwegsepithelien von CF-Patienten eingeschleust werden.

Impfungen gegen Pseudomonas aeruginosa

Ein weiterer Therapieansatz beinhaltet die Entwicklung des Impfstoffes „Aerugen®“ gegen Pseudomonas aeruginosa durch die schweizer Firma Berna. Der Impfstoff findet sich derzeit noch in klinischer Erprobung, die Datenlage lässt noch keine sicheren Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bei Mukoviszidose-Patienten zu (31).

1.8 Sport in der Behandlung von CF

Bei der Cystischen Fibrose stellt körperliche Aktivität und Belastung eine wichtige diagnostische und therapeutische Maßnahme dar. CF ist charakterisiert durch die fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion (93). Diese verschlechtert sich durchschnittlich um zwei bis vier Prozent im Jahr. Die ventilatorische Kapazität ist der begrenzende Faktor der körperlichen Leistungsfähigkeit von CF Patienten, im Gegensatz zu Gesunden, bei denen das Herzkreislaufsystem den limitierenden Faktor darstellt (23, 33, 98).

Schon bei submaximaler Belastung reagieren die Patienten mit einem überproportionalen Anstieg des Atemminutenvolumens. Als Ausdruck einer nicht ausreichenden ventilatorischen Reserve können diese Werte den Atemgrenzwert sogar überschreiten. Diese Reaktion auf Belastung stellt einen Kompensationsmechanismus für den vergrößerten physiologischen Totraum dar (23, 30, 56, 102). Bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild kann es während körperlicher Belastung zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung (93) mit Hypoxämie und Hyperkapnie kommen (23, 33, 54).

Der Erfolg einer Sporttherapie beruht auf funktioneller Adaptationen der Organsysteme, die durch gezielte körperliche Aktivität erreicht werden kann. Ziel sporttherapeutischer Programme ist, die motorischen Hauptbeanspruchungsformen, Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit und Koordination (57) anzusprechen und zu verbessern.

Im Einzelnen führt regelmäßige moderate körperliche Belastung zur Erhöhung der mukoziliären Clearance, der Verbesserung der Sekretexporation, einer Erhöhung des Trainingzustandes der Atemmuskulatur und zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Gewebes (41, 44, 95, 118). Auch im funktionellen Bereich des kardiovaskulären Systems sind Verbesserungen als Folge von Ausdauertraining und sportlicher Betätigung bemerkbar (57). Die Durchblutung der Skelettmuskulatur wird erhöht, das Schlagvolumen nimmt zu und die Herzfrequenz ab. Das Arterioskleroserisiko wird durch eine Verminderung von LDL und eine Erhöhung von HDL verringert.

In der Summe führen diese Veränderungen zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit und Ausdauer, einer Zunahme und Erleichterung körperlicher Aktivität im Alltag sowie größerem Selbstvertrauen und Wohlbefinden (38, 41).

Das Training muss an jeden Patienten individuell angepasst werden. Dazu sollte das Krankheitsausmaß und die körperliche Leistungsfähigkeit durch Belastungstests (siehe 1.8.2) ermittelt werden. Ein Belastungstest einmal jährlich erscheint sinnvoll (52).

Als besonders günstige Belastungsformen, die zu verbesserter muskulärer und kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit sowie zu besonders guter Bronchialreinigung und Kräftigung der Atemmuskulatur führen, gelten Schwimmen, Radfahren, Skilanglauf, schnelles Gehen und Joggen (59). Vor allem Schwimmen und Krafttraining mit dem Schwerpunkt Oberkörper scheinen sehr geeignet für eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Training bei zu hoher Belastung sollte jedoch unbedingt vermieden werden, weil es Erschöpfungszustände verursacht und durch Sauerstoffunterversorgung langfristig zu einer Schädigung des Herzens führt. Auch zu häufiges Training ist nicht günstig, da die Muskulatur sich dann nicht ausreichend erholen kann. Ein solches Übermaß an Training hat eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit zur Folge.

Die Frage nach trainingsbedingter Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁, FVC, MMEF 25/75, RV, PEF) wurde in vielen bisher publizierten Arbeiten über

CF und Sport behandelt. Einige Autoren stellten eine Verbesserung am Ende des Trainings fest (51, 94, 102, 118), die Mehrzahl konnte jedoch keine Veränderung nachweisen (3, 20, 41, 57, 82). Negative Effekte wurden nicht dokumentiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine hohe körperliche Leistungsfähigkeit den Verlauf und die Prognose der Erkrankung günstig beeinflusst und ein längeres Überleben prognostiziert (81).

Bei der Studie von Schneidermann et al. wurde nachgewiesen, dass bei regelmäßigem Ausdauerport die Verschlechterung der Lungenfunktion deutlich verlangsamt wird. Der Sport solle mindestens drei Mal in der Woche für wenigstens 20 Minuten bei höchster individueller Dauerbelastung betrieben werden. So werde nicht nur das subjektive Wohlbefinden gesteigert, sondern auch die Progredienz der Lungenfunktionsverschlechterung verlangsamt, was eine ideale Basistherapie für an CF erkrankten Patienten darstelle. Sogar im fortgeschrittenen Stadium könne regelmäßiger Sport das Krankheitsbild verbessern (94).

Auch die Deutsche Atemwegsliga gibt Sport und körperliches Training als wesentliche Elemente bei der Therapie von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen an.

Trainingsprogramme sind nicht nur in Verbindung mit einem Klinikaufenthalt anwendbar, Heimtrainingsprogramme stellen auch eine effektive und einfache Therapie dar. De Jong et al. entwarfen ein dreimonatiges Heimtrainingsprogramm für 10 Patienten mit CF. Am Ende des Programms konnte man eine signifikante Verbesserung der maximalen Belastungskapazität und der maximalen Sauerstoffaufnahme beobachten (60).

Blau et al. untersuchten 13 israelische CF Patienten zwischen 9 und 25 Jahren, die an einem vierwöchigen Sommer-Sport Camp teilnahmen. Es wurden die Lungenfunktion, die Belastungstoleranz und der Ernährungszustand vor und nach dem vierwöchigen Sportprogramm mit hochkalorischer Diät miteinander

verglichen. Die Belastungstoleranz und die maximale Sauerstoffaufnahme verbesserten sich signifikant. Die eingeschränkte pulmonale Leistungsfähigkeit war während der Belastung jedoch immer noch der limitierende Faktor (11).

Zach et al. untersuchten die Effekte eines Schwimmtrainings auf die Lungenfunktion und die Schleimelimination. Sie berichten von signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter am Ende des Trainingsprogramms (121).

Strauss et al. untersuchten die Auswirkungen eines Krafttrainings mit Schwerpunkt Oberkörper auf die Lungenfunktion. Sie stellten eine signifikante Abnahme des Residualvolumens fest (108).

In dieser Arbeit möchten wir unter anderem die Auswirkung einer kurzzeitigen maximalen Belastung auf die Lungenfunktion untersuchen.

1.9 Ziel der Arbeit

Ziele der Arbeit waren zum einen die Erhebung der aktuellen körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten der CF Ambulanz der Kinderklinik Tübingen. Dabei wurde gleichzeitig die Ergospirometrie unter pulsoxymetrischer Kontrolle als Routineuntersuchung etabliert.

Zum anderen diente die Arbeit dazu, die Veränderungen der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und die Unterschiede der Volumen-Fluss-Kurve am Spirometer unter körperlicher Belastung im Vergleich zu Ruhebedingungen zu untersuchen.

Dabei wurde auch die Art der Leistungslimitation in kardiovaskulärer, pulmonaler und subjektiver Erschöpfung unterschieden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In der Poliklinik der Kinderklinik der Universität Tübingen sind ca. 130 an Mukoviszidose erkrankte Patienten regelmäßig in Behandlung. Es wurde versucht, möglichst viele dieser Patienten zu ermutigen, an dieser Studie teilzunehmen. 42 Patienten im Alter zwischen 8 und 30 Jahren erklärten sich hierzu bereit.

Davon sind 22 männlichen und 20 weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 16,4 Jahren.

Ein Ethikantrag wurde nicht gestellt, da es sich um eine Routineuntersuchung ohne zusätzliche Messparameter handelte. Die Ethik-Kommission der Fakultät hatte bei der Annahme der Doktorarbeit am 05.12.2003 keine Einwände.

Alle Patienten haben die Diagnose CF, gesichert durch einen pathologischen Schweißtest, eine Genotypisierung und klinische Symptome.

Die Sauerstoffsättigung von 2 Patienten war in Ruhe kleiner als 90%, eine ergometrische Belastung dieser Patienten wurde daher nicht durchgeführt und nur eine Lungenfunktionsprüfung vorgenommen. Alle anderen Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem klinisch stabilen Zustand, der ihnen die Teilnahme an der Studie problemlos ermöglichte.

Die Patienten wurden anhand ihrer spirometrischen Ruhewerte in 3 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 - $FEV_1 > 70\%$ mit 24 Patienten, Gruppe 2 - $70\% > FEV_1 > 30\%$ mit 15 Patienten, Gruppe 3 – $FEV_1 < 30\%$ mit 3 Patienten).

2.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden parallel zur Sprechstunde der CF-Ambulanz in der Poliklinik der Universitätskinderklinik in Tübingen zwischen 9 und 13 Uhr statt. Die Patienten nahmen dort ihre vierteljährliche Kontrolluntersuchung wahr.

Auswahlkriterien der Patienten:

- sie sollten mindestens 8 Jahre alt sein, um eine Kooperation bei Spirometrie und Ergometrie zu gewährleisten, und damit eine Benutzung des Fahrradergometer möglich ist
- Infektfreiheit
- Körperliches Wohlbefinden
- Sauerstoffsättigung > 90% wegen der Gefahr der Hypoxämie und Hyperkapnie
- Abwesenheit einer Herzrhythmusstörung

Zunächst wurde den Patienten, bei Minderjährigen auch den Eltern, der Untersuchungsablauf genau erklärt und sie wurden gebeten einen Fragebogen bezüglich ihrer bisherigen sportlichen Aktivität auszufüllen. Anschließend wurde eine Basislungenfunktion durchgeführt. Bei der Messung von FEV1 wurden mindestens 2 Versuche aufgezeichnet, jedoch nur der Beste in der Auswertung berücksichtigt.

Im Anschluss an die Basislungenfunktion erfolgte der Belastungstest auf dem Fahrradergometer. Bereits auf dem Fahrrad sitzend, wurde der Patient an ein Pulsoximeter angeschlossen und es wurde die Blutdruckmanschette angelegt. Zu Beginn der Untersuchung wurde Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung in Ruhe gemessen und der Patient konnte sich an die Untersuchungsbedingungen adaptieren. Daran schloss sich die Belastungsphase an, in der sich die Schwierigkeitsstufe computergesteuert alle drei Minuten erhöhte. Blutdruck und Puls wurden immer kurz vor der Belastungssteigerung gemessen und ausgedruckt, die Sauerstoffsättigung

wurde ständig überwacht und parallel zu den Kreislaufparametern jede dritte Minute registriert.

Die Patienten wurden aufgefordert und motiviert sich maximal zu belasten, sie wurden jedoch auch darauf hingewiesen, dass sie jederzeit den Test abbrechen können.

Unmittelbar nach dem Belastungstest erfolgte eine zweite Lungenfunktionsprüfung unter gleichen Bedingungen wie bei der ersten. Dann schloss sich eine 10minütige Erholungsphase an, in der den Patienten unter anderem Mineralwasser angeboten wurde, um die Austrocknung der Schleimhäute zu verhindern und den Flüssigkeitsverlust auszugleichen. Eine dritte Lungenfunktionsprüfung fand am Ende der Erholungsphase statt.

Alle Ergebnisse wurden im Gerät gespeichert und ausgedruckt.

Mögliche Risiken wurden durch die Festsetzung der Auswahlkriterien, des Belastungsmodus und durch die Abbruchkriterien möglichst gering gehalten.

Die gesamte Untersuchung dauerte etwa eine Stunde.

2.3 Fragebogen

Zu Beginn jeder Untersuchung wurden die Patienten gebeten einen Fragebogen bezüglich ihrer derzeitigen sportlichen Aktivität auszufüllen. Dieser Fragebogen ist in Abb.1 dargestellt. Am Ende der Belastungsuntersuchung wurden von der Untersucherin die jeweiligen subjektiven Abbruchkriterien eingetragen.

2.4 Belastungsuntersuchung

Ergometrie

Die Belastbarkeit wurde auf dem elektronischen Fahrradergometer „ergometrics 900/900L“ der Firma Ergoline (Bitz) gemessen. Dies ist ein drehzahlunabhängiger Fahrradergometer mit computergesteuerter Wirbelstrombremse mit Drehmomentregelung. Die Leistung hängt somit nicht von der Trittfrequenz ab. Der Ergometer wurde auf die jeweilige Körpergröße und Gewicht der Patienten individuell eingestellt.

Die Patienten wurde eine Tretfrequenz von ca. 50 Umdrehungen pro Minute vorgegeben, die sie über einen kleinen Monitor am Ergometer kontrollieren konnten. Gleichzeitig wurde Blutdruck, Herzfrequenz (Schläge/min) und Sauerstoffsättigung (%) gemessen und jede dritte Minute registriert. Die Oberarmmanschette zum Messen von Blutdruck und Puls ist an das Fahrradergometer angeschlossen, die Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurde mit einem zusätzlichen Pulsoximeter erfasst.

Die Anfangsbelastung betrug 1 Watt pro Kilogramm Körpergewicht. Jede dritte Minute wurde die Belastung um 0,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht gesteigert. So ist es möglich, schon innerhalb von drei Minuten „steady-state-Bedingungen“ bezüglich der Herzfrequenz zu erreichen (Kindermann, Kraemer). Die Belastung dauerte so lange an, bis subjektive oder objektive Abbruchkriterien erreicht waren.

Folgende Abbruchkriterien wurden definiert:

- Objektive Abbruchkriterien: Systolischer Blutdruck > 200mmHg
Diastolischer Blutdruck > 130mmHg
Herzfrequenz > 190 Schläge pro Minute
Sauerstoffsättigung < 85%
- subjektive Atemnot
- subjektive Ausbelastung/Konditionsgrenze, körperliche Schwäche

Die jeder Belastungsstufe entsprechenden Leistung wurde vom Steuerungscomputer des Fahrradergometers berechnet und in Watt angegeben. Zur genauen Angabe der körpergewichtsbezogenen Leistungsfähigkeit wurde die absolut erbrachte Leistungsfähigkeit nachträglich in Watt pro Kilogramm Körpergewicht umgerechnet.

Sauerstoffsättigungsmessung

Parallel zur Belastungsuntersuchung mit dem Fahrradergometer wurde die Sauerstoffsättigung gemessen und dokumentiert.

Zur Messung der Sauerstoffsättigung wurde der Pulsoximeter NPB 295 der Firma Nellcor Puritan Bennett (Pleasanton, CA, USA) mit einem Fingersensor benutzt.

Der SPO₂ Wert wird bestimmt, indem der Pulsoximeter Rot- und Infrarotlicht in das Gewebe sendet und die Veränderungen der Lichtabsorption während des Pulszyklus misst. Um die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes bestimmen zu können, wird das Pulsieren des arteriellen Blutflusses ausgenutzt. Während der Systole gelangt frisches arterielles Blut in das Gewebe, und das Blutvolumen sowie die Lichtabsorption steigen an. Während der Diastole fallen Blutvolumen und Lichtabsorption dagegen auf den niedrigsten Wert ab. Die SPO₂ Messungen basieren aus dem Unterschied zwischen maximaler und minimaler Absorption. Das Gerät misst die funktionelle Sättigung, d.h. den Anteil des oxygenierten Hämoglobins am gesamten zum Sauerstofftransport fähigen Hämoglobins. Erhöhte Werte von dysfunktionalem Hämoglobin wie Carboxyhämoglobin oder Methämoglobin werden nicht gemessen. Als Lichtquelle dienen Rot- und Infrarotlicht ausstrahlende Niederspannungs-Leuchtdioden (LEDs) im Sensor des Oximeters, als Photodetektor dient eine Photodiode. Die Messwerte werden vom Gerät sowohl in numerischer Form als auch durch die Tonhöhe eines pulssynchronen akustischen Signals angezeigt.

2.5 Lungenfunktionsuntersuchung- Spirometrie

Die Messung der statischen (unabhängig von der Zeit) und dynamischen (unter Einbeziehung der Zeit) Lungenfunktion wurde mit dem Spirometer „Flowscreen“ der Firma Jaeger (Würzburg) durchgeführt. Dieser wurde vor jedem Patienten geeicht und auf jeden Patienten mit Körpergewicht und Größe individuell eingestellt. Durch forcierte Atemmanöver am Spirometer unmittelbar vor, am Ende und 10 Minuten nach der Belastung, wurde das Volumen-Fluss-Diagramm bestimmt. Die Messung wurde jeweils mindestens zwei Mal durchgeführt und der beste Wert für die Auswertung benutzt. Um eine potentielle Verbreitung von Krankheitserregern über das Gerät zu verhindern, wurden Luftfilter eingesetzt.

Während des Messvorgangs sitzt der Patient aufrecht vor dem Gerät und atmet über ein Mundstück aus und ein. Die Nase ist dabei mit einer Nasenklemme verschlossen.

Die Messung beginnt mit der Registrierung der statischen Lungenvolumina in Ruheatmung. Der Patient wurde dazu aufgefordert einige Atemzüge ruhig zu atmen. Zur Messung der forcierten Vitalkapazität musste der Patient aus der Ruheatmung langsam maximal einatmen und anschließend so schnell und so kräftig wie möglich maximal ausatmen. Nach kurzem Atemanhalten kehrt der Patient zur Ruheatmung zurück. Es entstehen Volumen-Zeit- und Fluss-Volumen-Diagramme.

Folgende atemphysiologische Parameter wurden dabei erhoben:

FVC (Liter und % vom Soll),

FEV1 (Liter und % vom Soll)

MMEV (Liter und % vom Soll)

Alle Sollwerte der Lungenvolumina sind abhängig von Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter, und sind in der Software des

Spirometrieerätes enthalten. Die Sollwerte sind stets auf Körperbedingungen bezogen (BTPS- Bedingungen = body, temperature, pressure, saturated).

2.6 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe von Frau Pietsch-Breitfeld vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung und des Statistikprogrammes JMP 4.0.0 von SAS Institute Inc. durchgeführt.

Spirometriedaten wurden in Ruhe, am Ende der Belastung und 10 Minuten nach Belastung gesammelt, Ergometriedaten in Ruhe und jede 3. Minute während der Belastung.

Die Korrelation zwischen zwei gemessenen Variablen wurde durch die Spearmans-Rho-Korrelation analysiert.

Der „paired t-Test“ wurde benutzt, um normalverteilte Variablen an zwei Zeitpunkten zu vergleichen.

Der Wilcoxon Test wurde benutzt für nicht normalverteilte Variablen.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde bei allen Auswertungen für statistisch signifikant definiert.

Der Durchschnitt, der Median und die Standardabweichung wurden benutzt um Alter, Lungenfunktion, SPO2 Daten und Vitalwerte zu charakterisieren.

3. Ergebnisse

3.1 Ruhewerte

Am Anfang jeder Untersuchung wurde bei allen Patienten die Lungenfunktion, die Vitalwerte und die Sauerstoffsättigung in Ruhe gemessen. Die Werte sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Median	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	16	8	30
SPO2 Ruhe [%]	97	80	99
FEV1 [l]	1,8	0,52	4,4
FEV1 [%]	76,3	17	127
FVC [l]	2,46	0,76	6,28
FVC [%]	82,5	23	129
Herzfrequenz/min	93	73	129
RR systolisch [mmHg]	108	75	148
RR diastolisch [mmHg]	74	48	98

Tab. 1: Vital- und Lungenfunktionswerte in Ruhe

3.2 Fragebogen

3.2.1 Sport pro Woche

Die Patienten wurden gebeten, zu Beginn der Untersuchung einen Fragebogen auszufüllen, in dem auch Fragen zur sportlichen Betätigung zu beantworten waren.

Der Median der sportlichen Aktivität liegt bei 4,5 Stunden Sport in der Woche (min/max: 0 – 13). Aufgeteilt nach der Ruhelungenfunktion ergibt sich folgendes Ergebnis:

Patienten mit einer Ruhe- FEV1 über 70% (n=24) treiben im Median 4,5 Stunden (min/max: 0 – 13) Sport pro Woche.

Bei den Patienten mit einer Ruhe FEV1 zwischen 30 und 70% (n=15) liegt der Median der sportlichen Aktivität bei 7 Stunden (min/max: 0 – 11) pro Woche.

Patienten mit einer Ruhe-FEV1 kleiner als 30% (n=3) treiben im Medium nur 1 Stunde (min/max: 0 - 2h) Sport pro Woche.

Patienten, die älter als 16 Jahre sind treiben signifikant weniger Sport, als jüngere CF Patienten ($p=0,0034$). Patienten, die höchstens 16 Jahre alt sind (n=23), treiben im Median 6 Stunden Sport pro Woche (min/max: 0 – 13). Bei Patienten, die älter als 16 Jahre alt sind (n=19) liegt der Median der sportlichen Betätigung bei 2 Stunden pro Woche (min/max: 0 – 11).

3.2.2 Schulsport

Von den 42 Patienten nehmen 24 am Schulsport teil, davon werden 15 benotet und 9 bekommen aufgrund der niedrigen Klasse noch keine Noten.

Drei Patienten nehmen wegen gesundheitlicher Probleme nicht am Sportunterricht teil. 15 Patienten gehen nicht mehr zur Schule. Von diesen treiben 9 Patienten regelmäßig Sport in ihrer Freizeit.

3.2.3 Subjektive Abbruchkriterien

In dem Fragebogen (siehe 2.3) sollten die Patienten am Ende der Belastung Angaben zum Abbruch der sportlichen Betätigung machen. Die Patienten wurden je nach Höhe der FEV1 in 3 Untergruppen eingeteilt, die Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt. Tabelle 2 führt die dabei aufgetretenen Antwortkombinationen auf.

	Atemnot	Konditionsprobleme	Keine Motivation	Konditionsprobleme & Keine Motivation	Konditionsprobleme & Atemnot	Atemnot & Keine Motivation
Allen Patienten	5	13	5	9	2	6
FEV1>70%	0	12	5	7	0	0
FEV1 30-70%	4	1	0	2	2	6
FEV1< 30%	1	0	0	0	0	0

Tab. 2: subjektive Abbruchkriterien

1. Alle Patienten zusammen bewertet

Die Mehrheit der Patienten hörte wegen konditioneller Schwierigkeiten auf. Sie waren ausbelastet und gingen subjektiv an ihre Konditionsgrenze. Fehlende Motivation wurde von fast ebenso vielen Patienten als Abbruchkriterium genannt. Atemnot folgt erst an dritter Stelle (siehe Abb. 2).

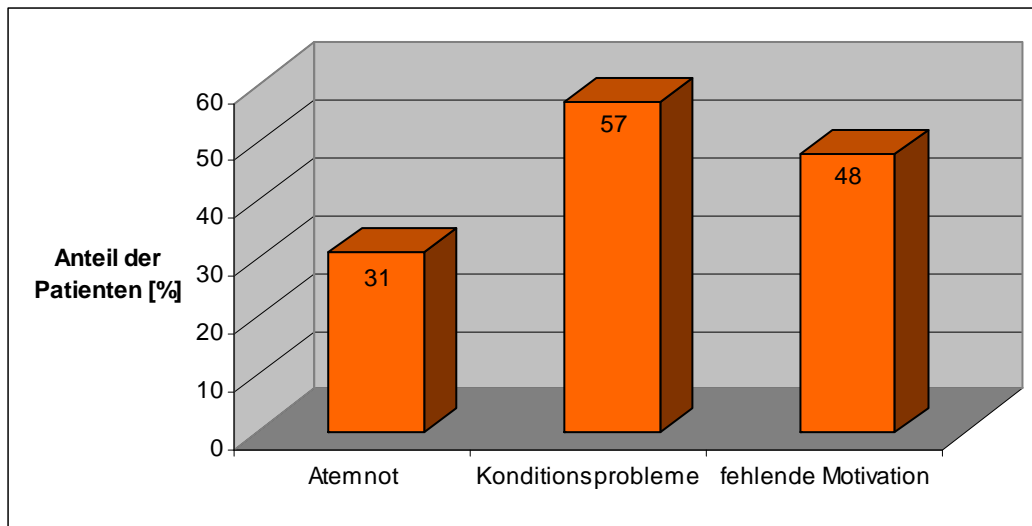


Abb. 2: Abbruchkriterien aller Patienten [n=42]

2. Patienten mit einer Ruhe FEV1 größer als 70% (n=24)

In dieser Untergruppe dominierten konditionelle Probleme die Abbruchkriterien. Auch fehlende Motivation wurde von der Hälfte der Patienten als Ursache genannt (siehe Abb.3).

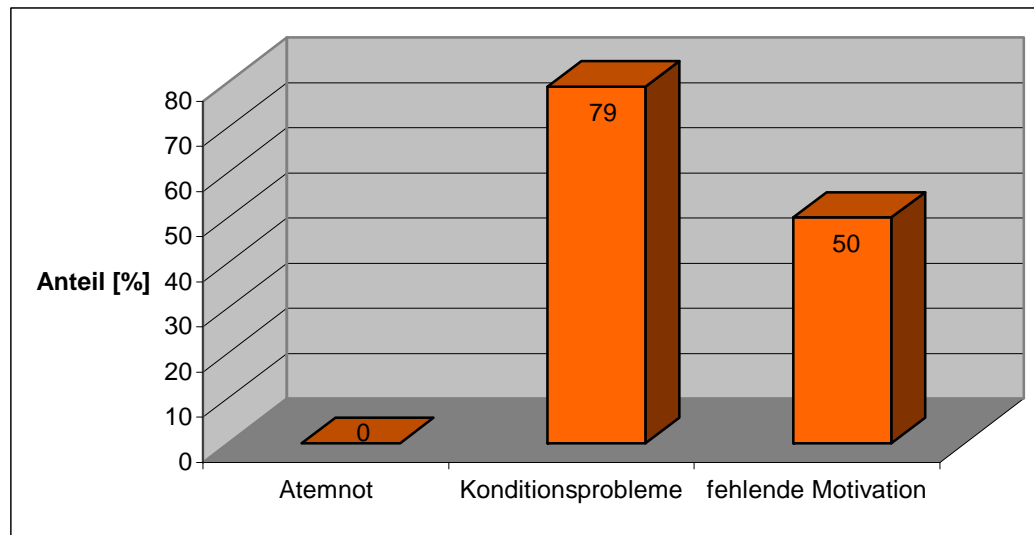


Abb. 3: Abbruchkriterien der Patienten mit FEV1 > 70% [n=24]

3. Patienten mit einer Ruhe FEV1 zwischen 30 und 70% (n=15)

Patienten mit einer FEV1 zwischen 30% und 70% gaben am häufigsten Atemnot als Abbruchkriterium an. Fehlende Motivation wurde von der Hälfte der Patienten angeführt, Konditionsprobleme von einem Drittel der Patienten (siehe Abb. 4).

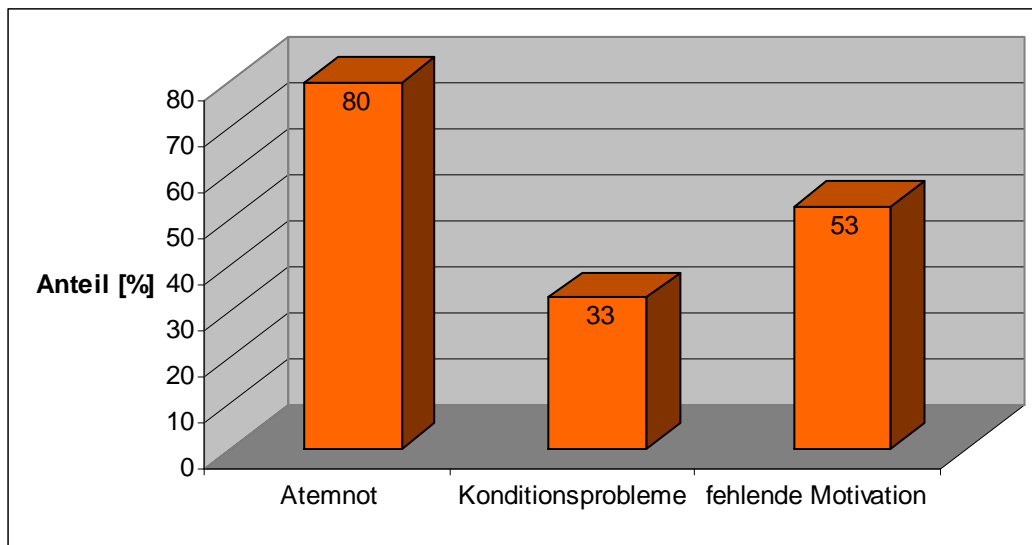


Abb. 4: Abbruchkriterien der Patienten mit FEV1 zwischen 30 und 70% [n=15]

4. Patienten mit einer Ruhe FEV1 kleiner als 30% (n=3)

Hier konnte nur ein Patient an der Ergometrie teilnehmen, der wegen starker Atemnot nach einer Belastungsstufe aufhören musste.

3.3 Ergometrie

Die Anfangsbelastung bei der Fahrradergometrie betrug 1 Watt pro Kilogramm Körpergewicht. Jede dritte Minute wurde die Belastung um 0,5 Watt pro Kilogramm Körpergewicht gesteigert.

Zwei Patienten erreichten nur die erste Belastungsstufe, also maximal ein Watt pro Kilogramm Körpergewicht, zwei Belastungsstufen (1,5 Watt pro kg Körpergewicht) wurden von 12 Patienten erreicht. Drei Belastungsstufen (2 Watt pro kg Körpergewicht) erreichten 21 Patienten, vier Belastungsstufen (2,5 Watt pro kg Körpergewicht) erreichten 5 Patienten.

Maximal-erreichte Belastungsstufen	1	2	3	4
Watt pro kg Körpergewicht	1	1,5	2	2,5
Anzahl der Patienten	2	12	21	5

Tab. 3: Maximal erreichte Belastungsstufen

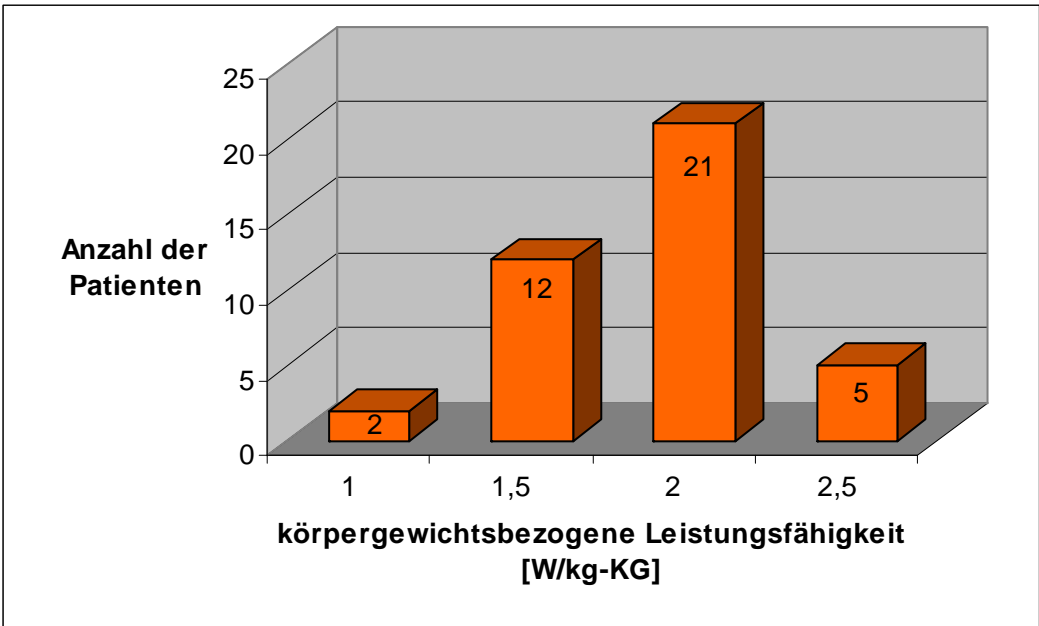


Abb. 5: Maximal erreichte körperbezogene Leistungsfähigkeit

Die körpergewichtsbezogene Leistungsfähigkeit liegt bei den Patienten im Median bei 2.05 Watt pro kg Körpergewicht. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern und den zwei Altersgruppen (bis einschließlich 16 Jahre und darüber) festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

	Watt/kg-KG	min	max
Alter <=16	2,07	1,43	2,74
Alter >16	2,03	1,14	2,69
männlich	2,10	1,14	2,72
weiblich	2,00	1,45	2,65

Tab.4: körpergewichtsbezogene Leistungsfähigkeit bezogen auf Alter und Geschlecht

3.3.1 Einfluss von sportlicher Aktivität auf die maximale Belastungsstufe

Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der sportlichen Aktivität und der erreichten maximalen Belastungsstufe: Je mehr Sport in Schule und Freizeit betrieben werden, desto höher ist die erreichte maximale Belastungsstufe. Dieser Zusammenhang erreicht nicht das statistische Signifikanzniveau ($p=0.074$), erscheint aber dennoch als deutlicher Trend (siehe Abb. 6)

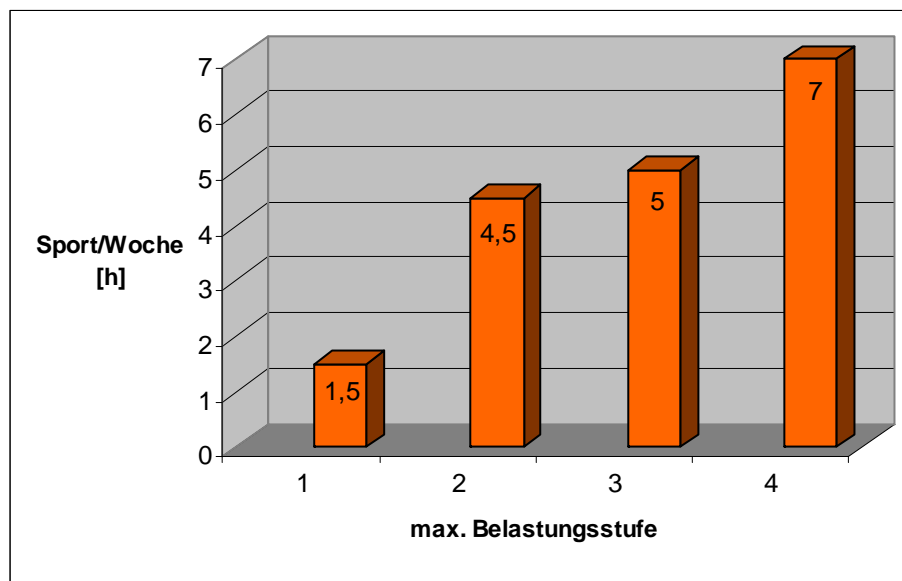


Abb. 6: Einfluss von Sport auf die erreichte maximale Belastungsstufe

3.4 Vitalwerte während der Untersuchung

Die Herzfrequenz und der Blutdruck nahmen erwartungsgemäß bei steigender Belastung zu (siehe Tab. 5).

Belastungsstufe	Puls-[Median]	RR systolisch [Median]	RR diastolisch [Median]	Anzahl der Patienten
0 (in Ruhe)	93	108	74	42
1	126	130	72	40
2	148	138	71	38
3	165	165	75	26
4	175	161	80	5

Tab. 5: Vitalwerte vor und während der Ergometrie

3.5 Einsekundenkapazität FEV1

Die FEV1 wurde vor Belastung, direkt danach und nach einer Erholungsphase von 10 Minuten zusammen mit anderen Lungenfunktionsparametern gemessen. Vor der Belastung beträgt sie 76,3 % (min/max: 17- 127%), direkt nach der Belastung 81,4 % (min/max: 21-133%) und nach der 10-minütigen Erholungsphase 74,5% (min./max. 23,4- 129%). Es scheint ein positiver Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und der Höhe der direkt anschließend gemessenen FEV1 zu bestehen. Es konnte zwar keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, die Datenlage deutet aber auf einen positiven Trend hin (siehe Tabelle 6, Abbildung 7).

	Median d. FEV1 [%]	min./max. [%]
vor Belastung	76,3	17-127
am Ende der Belastung	81,4	21-133
10 Minuten nach Belastung	74,5	23,4-129

Tab. 6: Median der FEV1 in Abhängigkeit der Belastung

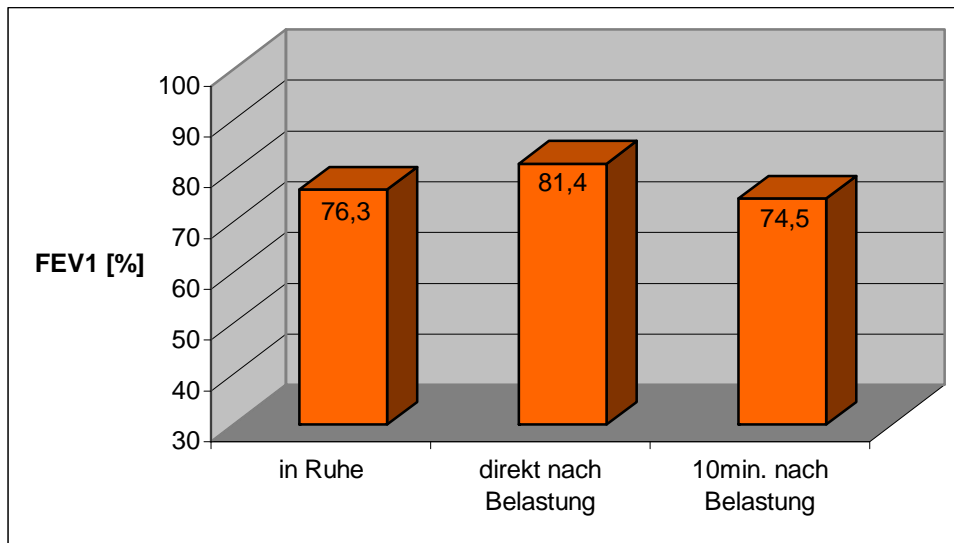


Abb.7: FEV1 in Abhängigkeit von Belastung

3.5.1 Änderung der FEV1 im Vergleich zur Ruhe

Die Patienten wurden hier je nach Ruhe FEV1 in drei Gruppen aufgeteilt. Die Veränderung der FEV1 direkt nach Belastung im Vergleich zum Ausgangswert wurde ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

	Verbessert nach Belastung			Verschlechtert nach Belastung			
	Pat. mit FEV1 > 70%			Pat. mit FEV1 30-70%		Pat. mit FEV1 < 30%	
Anzahl Patienten	28	13	15	12	11	0	1
Änderung zum Ausgangswert: Median in %	10,8	9,1	15,4	-9	-8,7	-11,5	
min./max.in %	0-72,5	0-69,7	3,6-72,5	0-(-39,1)	0-(-39,1)		

Tab. 7: Änderung von FEV1 nach Belastung zum Ausgangswert

In der Patientengruppe FEV1 >70% verbesserten sich 54% (n=13) der Patienten nach Belastung, während bei 46% (n=11) eine Verschlechterung gemessen wurde. Die Verbesserung beträgt im Median 9,1%, und Verschlechterung 8,7%.

In der Patientengruppe mit Ruhe- FEV1= 30-70% haben sich alle 15 Patienten im Median um 15,4% verbessert.

Aus der Gruppe mit FEV1< 30% konnte nur ein Patient an der Ergometrie-Untersuchung teilnehmen, dessen FEV1 verschlechterte sich um 11,5% (Siehe Abbildung 8).

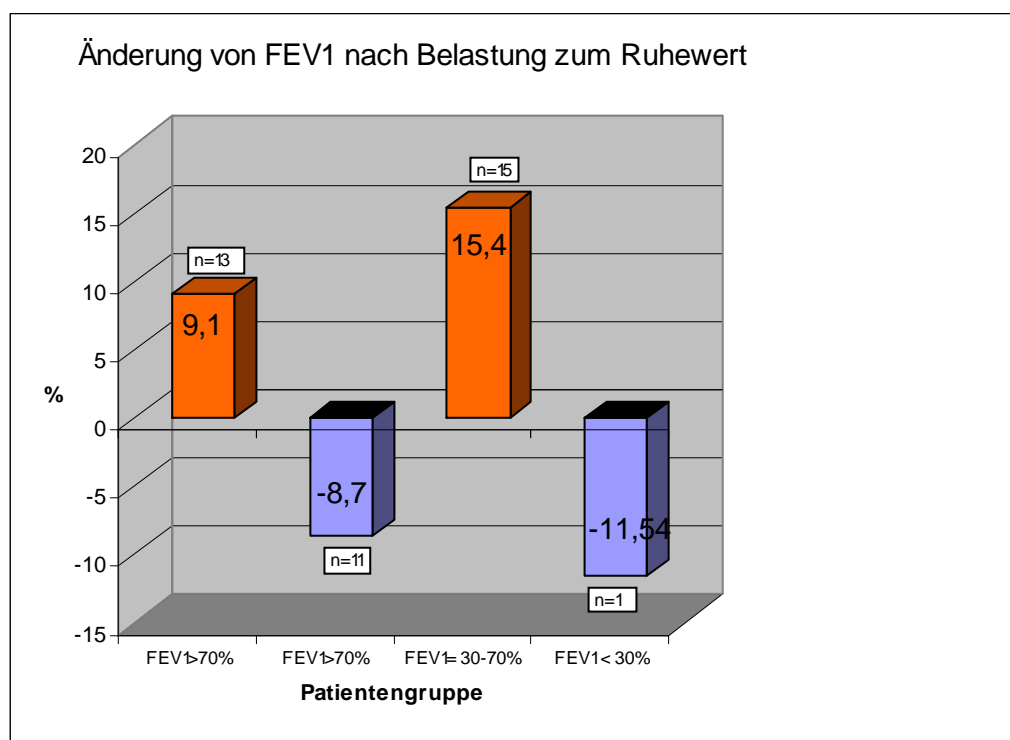


Abb. 8: Änderung von FEV1 nach Belastung im Vergleich zum Ausgangswert

3.5.2 Änderung von FEV1 10 min. nach Belastung im Vergleich zur Ruhe

Es wurde nun die Änderung der FEV1 nach einer zehnmütigen Erholungsphase im Vergleich zur Ruhe ermittelt.

	Verbessert nach Belastung				Verschlechtert nach Belastung		
	Pat. mit FEV1>70%	Pat. mit FEV1 30-70%	Pat. mit FEV1<30%	Pat. mit FEV1>70%	Pat. mit FEV1 30-70%	Pat. mit FEV1<30%	
Anzahl Patienten	23	12	10	1	17	12	5
Änderung zum Ausgangswert: Median in %	5,4	4,2	8,5	0	-8,7	-7,5	-9,1

Tab.8: Änderung von FEV1 nach Erholungsphase im Vergleich zur Ruhe

Nach der 10minütigen Ruhepause konnte in der Gruppe FEV1 30-70% am häufigsten ein Anstieg der FEV1 im Vergleich zur Ruhe gemessen werden. 2/3 (n=10) dieser Gruppe zeigte einen Anstieg (+8,5%), während bei 1/3 (n=5) der Patienten ein Rückgang (-9,1%) gemessen wurde.

Genau die Hälfte der Patienten in der Gruppe FEV1>70% (n=12) zeigte einen Anstieg (+4,2%), die andere Hälfte (n=12) wies eine Verringerung der FEV1-7,5%) auf.

Nur ein Patient der Gruppe FEV1<30% konnte an der Ergometrie teilnehmen. Seine FEV1 hatte nach der Erholungsphase den gleichen Wert wie in Ruhe.

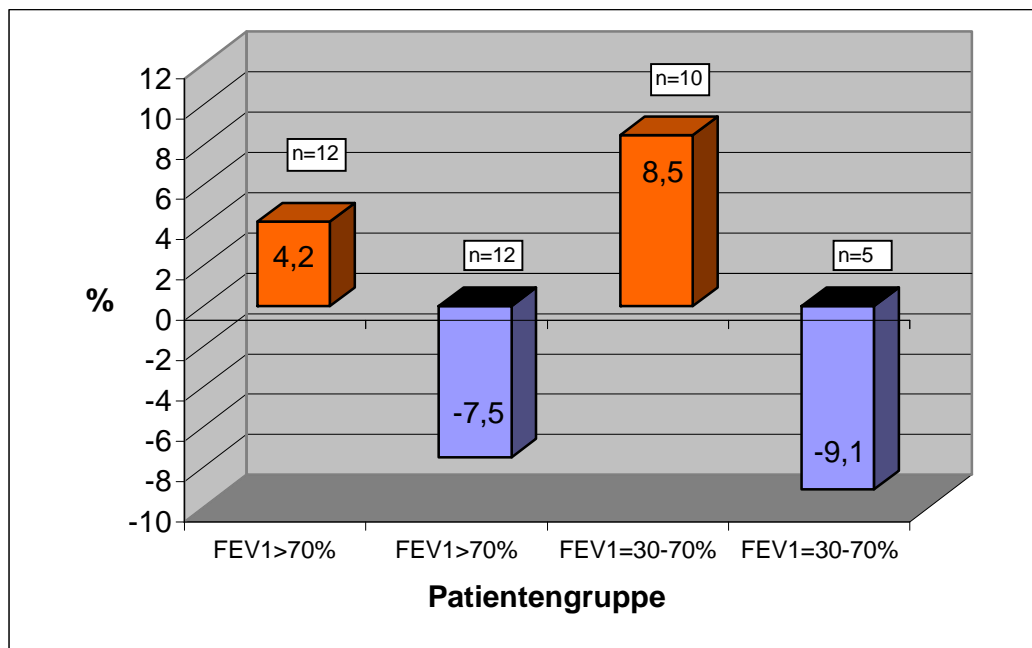


Abb.9: Änderung von FEV1 10 Minuten nach Belastungsende im Vergleich zum Ruhewert

3.5.3 Änderung der Einsekundenkapazität im Verlauf

Abbildung 10 zeigt den Lungenfunktionsverlauf anhand der prozentualen Veränderung von FEV1 direkt nach Belastung und 10 Minuten nach Belastung im Vergleich zur Ruhe. Die Patienten wurden wie zuvor je nach Ruhe FEV1 Wert in Gruppen eingeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurden die Patienten nochmals unterteilt, je nachdem ob sich ihr FEV1 Wert am Ende der Belastung verbessert oder verschlechtert hat.

Daraus ergaben sich 4 Gruppen:

- 12 Patienten mit einer Ruhe-FEV1>70%, die sich initial verbesserten.
- 12 Patienten mit einer Ruhe-FEV1>70%, die sich initial verschlechterten.
- 15 Patienten mit einer Ruhe-FEV1 30-70%: in dieser Gruppe verbesserten sich alle Patienten.
- 1 Patient mit einer Ruhe-FEV1<30%, der sich verschlechterte.

	Anzahl der Patienten	Veränderung FEV1 am Ende der Belastung im Vergleich zur Ruhe	Veränderung FEV1 10 min. nach Belastung im Vergleich zur Ruhe
Ruhe FEV1 > 70%	12	6,8	1,5
	12	-7,4	-4,9
Ruhe FEV1 30-70%	15	15,8	5,3
Ruhe FEV1 < 30%	1	-11,5	0

Tab.8: Änderung der FEV1 im Verlauf

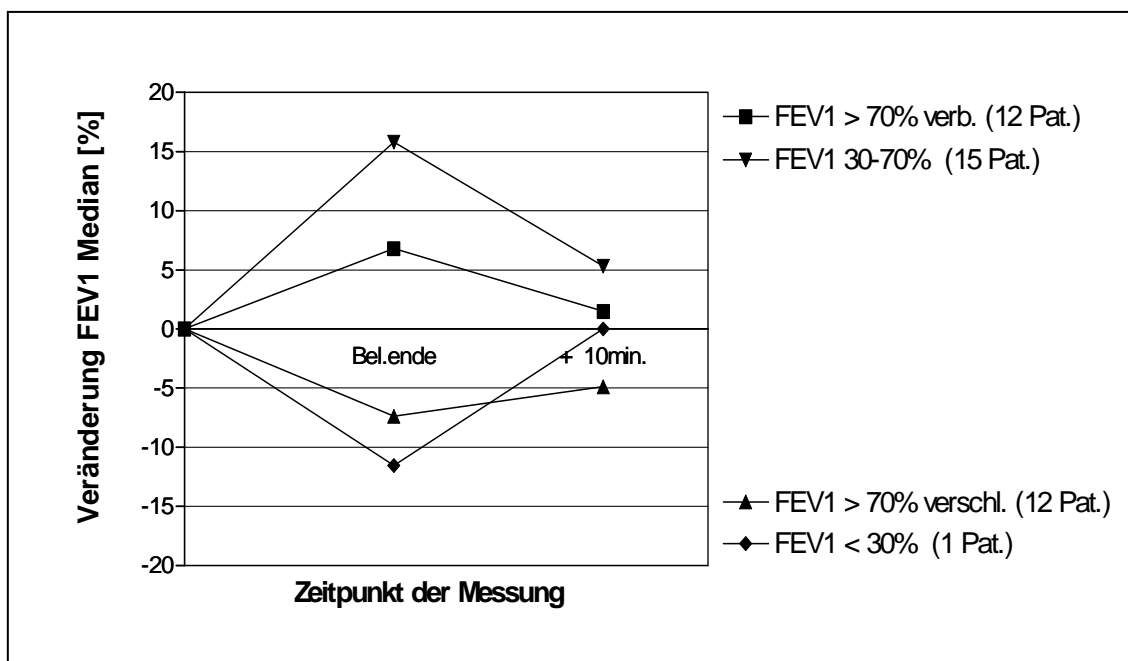


Abb.10: Änderungen von FEV1 im Verlauf

Dabei verhalten sich die FEV1 Messungen direkt nach Belastung und 10 Minuten nach der Belastung häufig gleichsinnig, entweder im Sinne einer Steigerung oder eines Abfalls der FEV1: So zeigten 67% [n=18] der Patienten, die in der ersten Messung eine Verbesserung erfuhren [n=27] auch in der 2. Messung eine im Vergleich zur Ruhe gesteigerte FEV1, während 69.2% [n=9] der Patienten, die sich zuerst verschlechterten [n=13], auch in der 2. Messung eine Verschlechterung aufwiesen.

In Abbildung 11, 12 und 13 sind die Patienten der oben genannten Gruppen einzeln dargestellt:

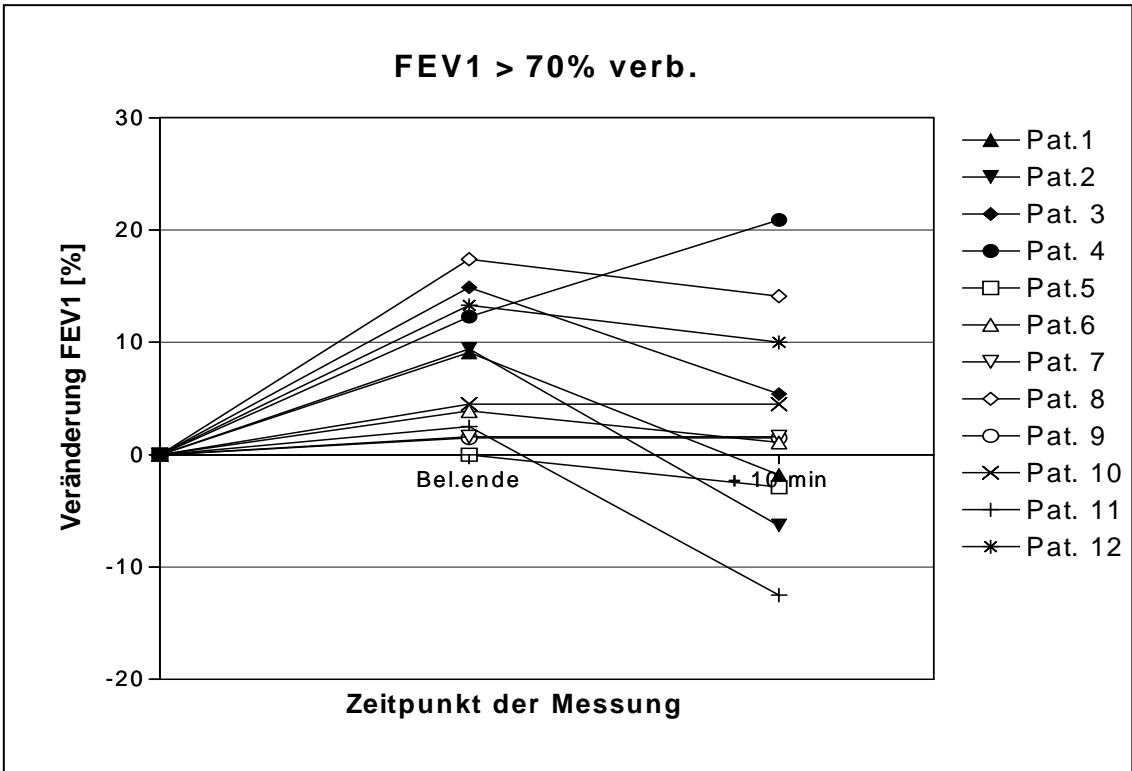


Abb.11: Patienten mit einer Ruhe FEV1 >70% die sich nach Belastung verbesserten

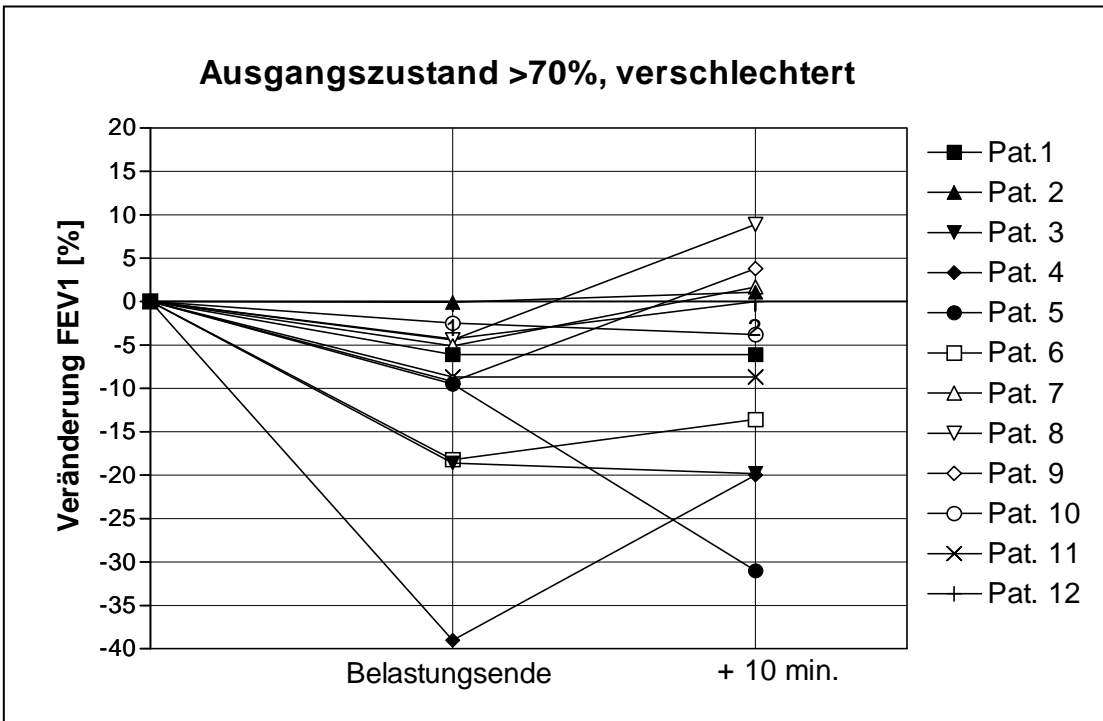


Abb.12: 1. Patienten mit einer Ruhe FEV1 >70%, die sich nach Belastung verschlechterten

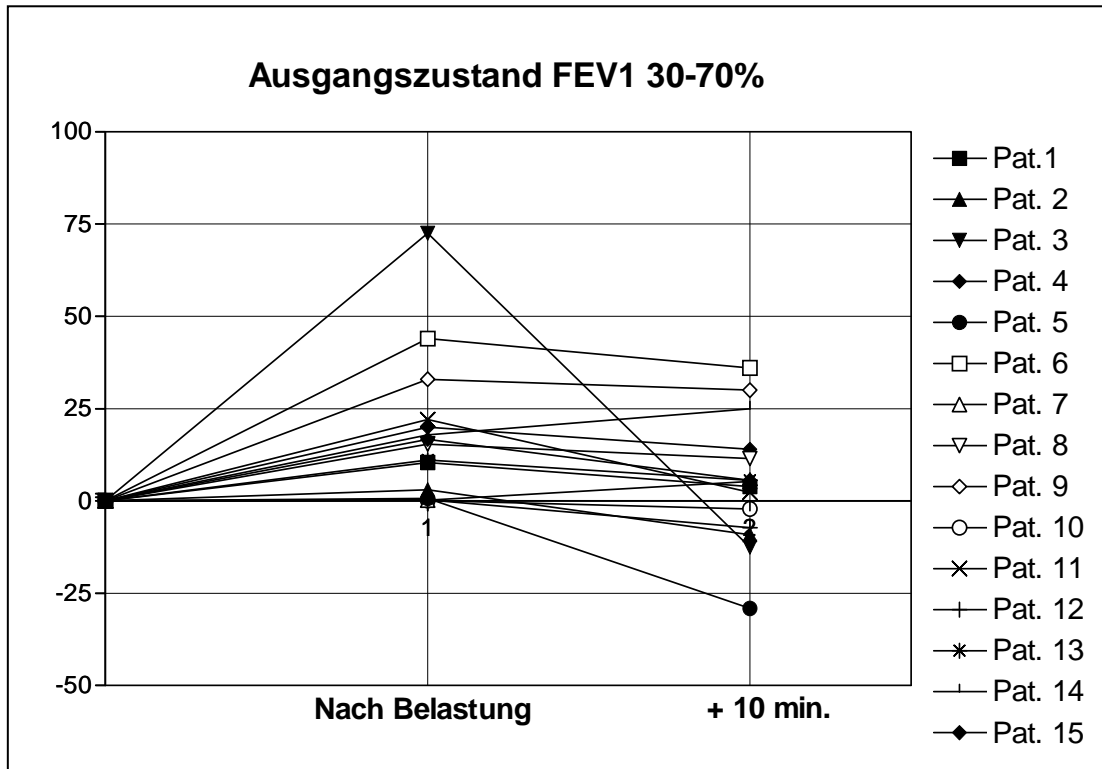


Abb.13 Patienten mit einer Ruhe FEV1 30-70%, die sich alle nach Belastung verbesserten

3.5.4 Zusammenhang zwischen maximal erreichter Belastungsstufe und Ruhe- FEV1

Mukoviszidose ist charakterisiert durch die fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion. Setzt man die maximal erreichte Belastungsstufe mit dem Ruhewert von FEV1 in Bezug, so fällt auf, dass eine umso höhere Belastungsfähigkeit erreicht wird, je besser die Ausgangslungenfunktion der Patienten ist. Es konnte in diesem Zusammenhang keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, es kann aber von einem positivem Trend ausgegangen werden (Abbildung 14).

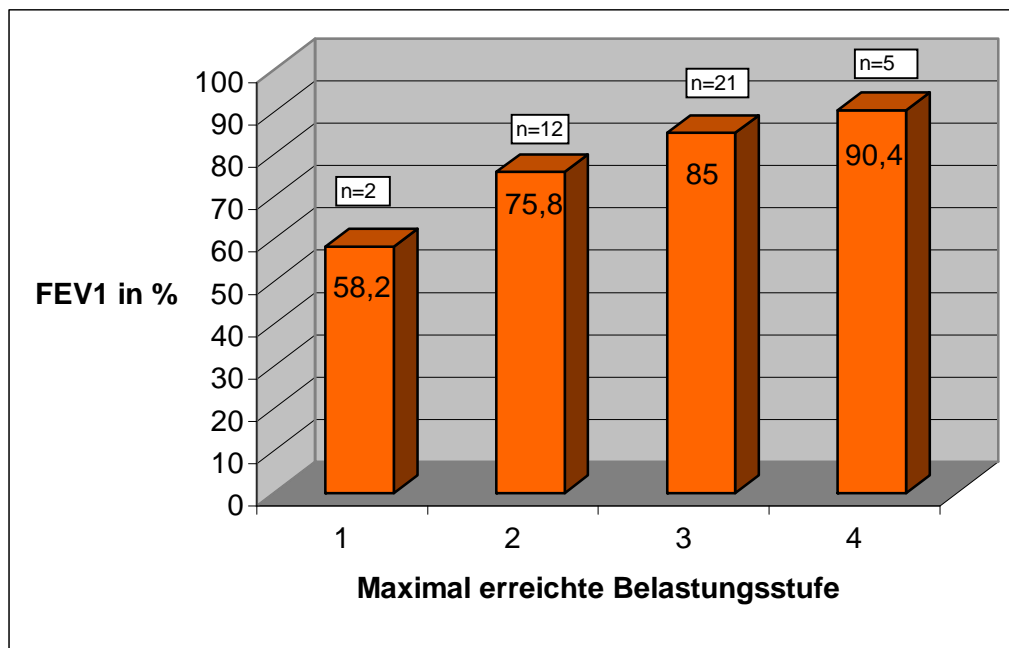


Abb.14: Ruhe FEV1 aufgeteilt je nach maximal erreichter Belastungsstufe

3.5.5 Die Änderung der FEV1 in Bezug zur erreichten Belastungsstufe im Vergleich zur Ruhe

Setzt man die Änderung der FEV1 in Bezug zu der erreichten Belastungsstufe, sieht man eine schrittweise Erhöhung der FEV1, die bis zur dritten Stufe anhält. Die prozentuale Verbesserung der Patienten, die Stufe 4 erreichten, liegt etwas unter der zu Stufe 1 gehörigen Patienten.

Die genauen Werte sind in Tabelle 9 und in Abbildung 15 dargestellt.

Allgemein erreichte Belastungsstufe	1	2	3	4
Anzahl der Patienten	40	38	26	5
Änderung von FEV1 im Vergleich zur Ruhe:				
Median in %	2,77	3,48	3,79	2,5
Minimum in %	-39,1	-39,1	-18,2	0
Maximum in %	72,5	72,5	69,7	17,4
Mittelwert in %	7,39	8,05	8,04	6,65

Tab.9: Von allen Patienten erreichte Belastungsstufe und die jeweilige Änderung von FEV1

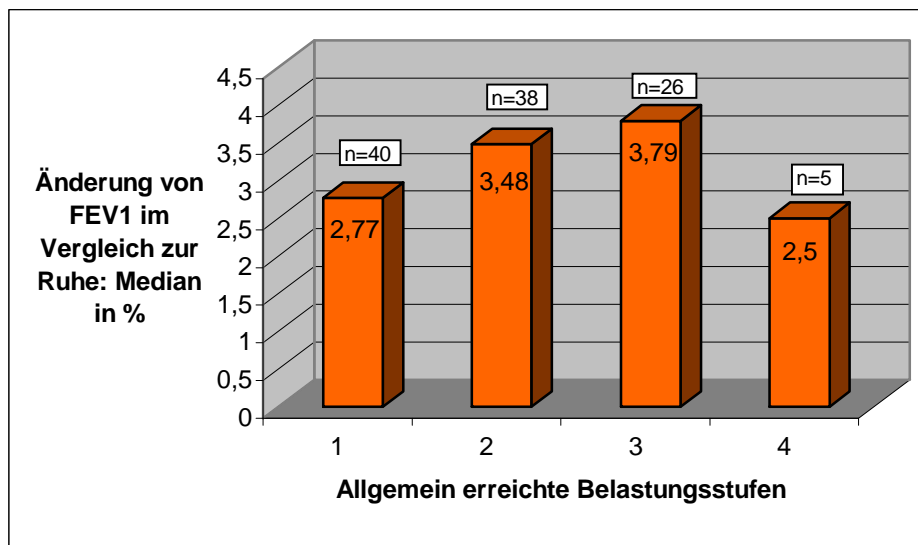


Abb.15: Allgemein erreichte Belastungsstufe und die jeweilige Änderung von FEV1

3.5.6 Die Änderung von FEV1 in Bezug zur maximal erreichten Belastungsstufe

Die Änderung der FEV1 kann auch mit der von jedem Patienten maximal erreichten Belastungsstufe in Beziehung gesetzt werden. Auch hier werden die größten Steigerungen der FEV1 von Patienten erzielt, die maximal 3 Belastungsstufen erreichten.

Maximal erreichte Belastungsstufe	1	2	3	4
Anzahl der Patienten	2	12	21	5
Änderung der FEV1 im Vergleich zur Ruhe: Median in %	-5,04	2,24	4,55	2,5

Tab.10: Änderung von FEV1 bei der max. erreichten Belastungsstufe

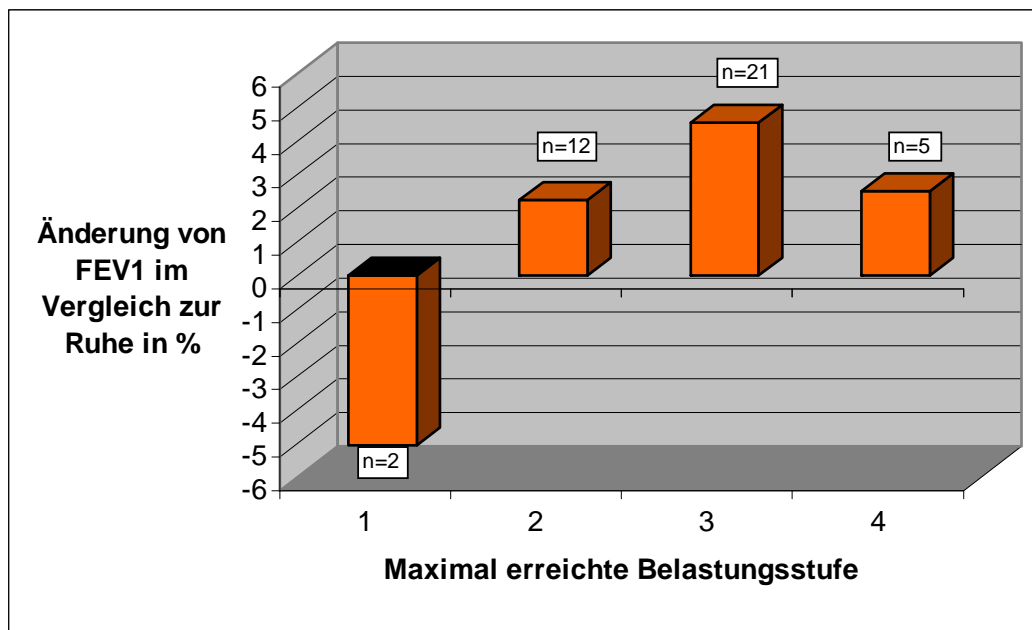


Abb.16: Änderung von FEV1 bei maximal erreichter Belastungsstufe

Betrachtet man zusätzlich die Ruhe FEV1 der Patienten, fällt auf, dass die Patienten mit einer Ruhe FEV1 30-70% den deutlichsten Zuwachs der FEV1 erzielten.

Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 11 und in Abbildung 17 dargestellt.

Maximal erreichte Belastungsstufe	1	2	3	4
Änderung der FEV1 im Vergleich zur Ruhe: Median in %				
alle Patienten	-5,04	2,24	4,55	2,5
Pat. mit FEV1>70%	1,45 (n=1)	0 (n=7)	-2,53 (n=13)	13,3 (n=3)
Pat. mit FEV1 30-70%		17,8 (n=5)	16,03 (n=8)	0 (n=2)
Pat. mit FEV1<30%	-11,5 (n=1)			

Tab.11 Ergebnisse aufgeteilt nach Ruhe FEV1

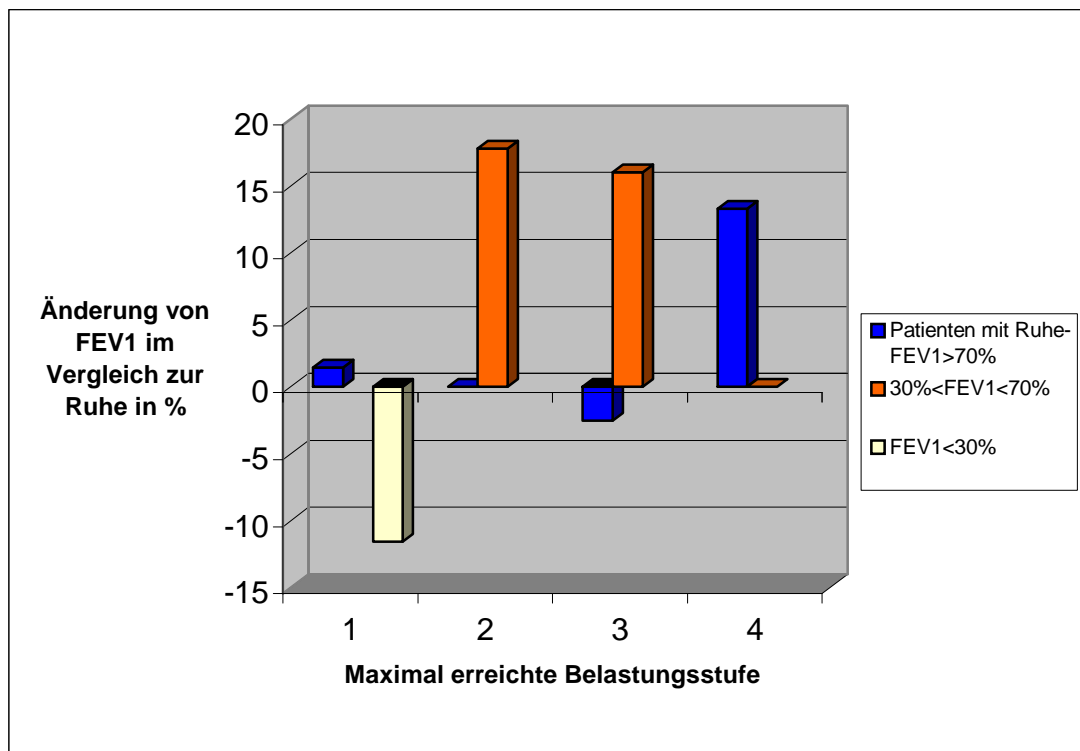


Abb.17: Ergebnisse aufgeteilt nach Ruhe FEV1

3.6 Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die FVC wurde gemeinsam mit den anderen Lungenparametern vor Belastung, am Ende der Belastung und nach einer Erholungsphase von 10 Minuten gemessen.

Die FVC aller Patienten ist direkt nach Belastung im Vergleich zur Ruhe um 2,8% gefallen. 10 Minuten nach Belastung ist sie im Vergleich zur Ruhe um 8% gefallen.

	vor Belastung	am Ende der Belastung	10 Minuten nach Belastung
Median von FVC in %	82,5	79,7	74,5
Minimum in %	23	22	23
Maximum in %	129	134	129

Tab.12: Forcierte Vitalkapazität (FVC)

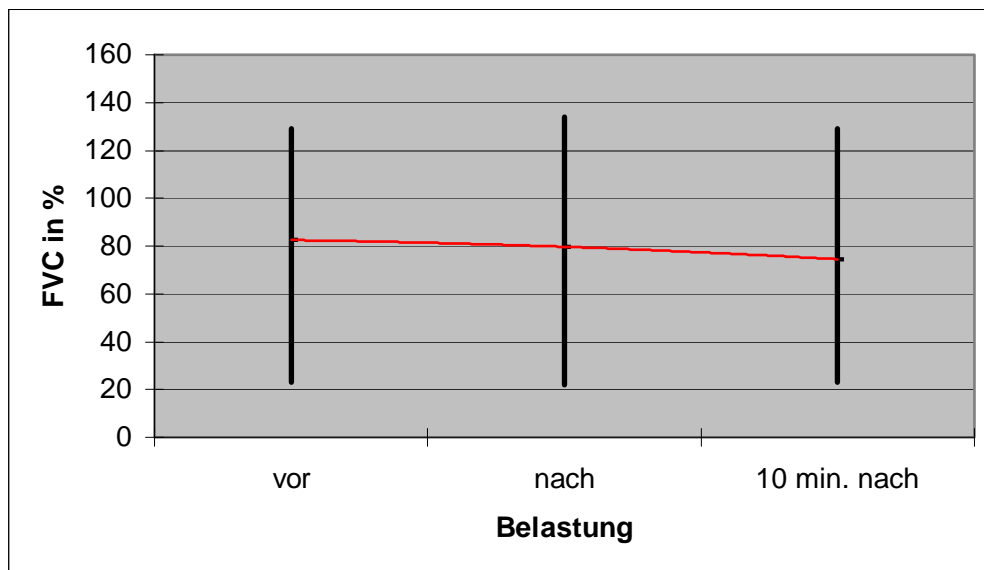


Abb.18 : FVC in %: Median und Spannweite

3.7 Lungenfunktion in Bezug zum Alter der Patienten

Um altersspezifische Unterschiede der Spirometrie-Ergebnisse darzustellen, werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

In Gruppe 1 sind alle Patienten bis 16 Jahre zusammengefasst (n=23 Patienten). Gruppe 2 enthält die Patienten über 16 Jahre (n= 19 Patienten).

In Ruhe:

Gruppe 1: Median von FEV1 beträgt 83,2% (min/max: 19-119%)

Median von FVC beträgt 81% (min/max: 23-112%)

Gruppe 2: Median von FEV1 beträgt 75% (min/max : 17-127%)

Median von FVC beträgt 85,2% (min/max: 24,9-129%)

nach Belastung:

Gruppe 1: Median von FEV1 beträgt 82,5% (min/max: 57-119%)

Median von FVC beträgt 74,5 % (min/max: 52,7-115%)

Gruppe 2: Median von FEV1 beträgt 81,4% (min/max: 21-133%)

Median von FVC beträgt 83,5% (min/max: 22-134%)

nach Erholung:

Gruppe 1: Median von FEV1 beträgt 76,95% (min/max:56,5-114%)

Median von FVC beträgt 78,5 % (min/max: 57,4-117%)

Gruppe 2: Median von FEV1 beträgt 70,5% (min/max: 23,4-129%)

Median von FVC beträgt 85,3% (min/max: 31-126%)

In Ruhe ist die FEV1 im Median in der Gruppe 1 um 8,2% höher als in Gruppe 2, der Median der FVC ist um 4,2% niedriger. Direkt nach Belastung ist die FEV1 im Median bei Gruppe 1 um 1,1% höher, der Median der FVC hingegen um 9% niedriger.

10 Minuten nach Belastung ist die FEV1 im Median bei Gruppe 1 um 6,45% höher, der Median der FVC ist um 6,8 % niedriger (siehe Abbildung 19 und 20).

Die Einsekundenkapazität lag also bei den unter 16jährigen bei jeder Messung höher, während die forcierte Vitalkapazität bei den Patienten über 16 Jahre bei allen Messungen höher lag.

Die Datenlage ergab keine statistische Signifikanz, es scheint aber ein positiver Trend zu bestehen.

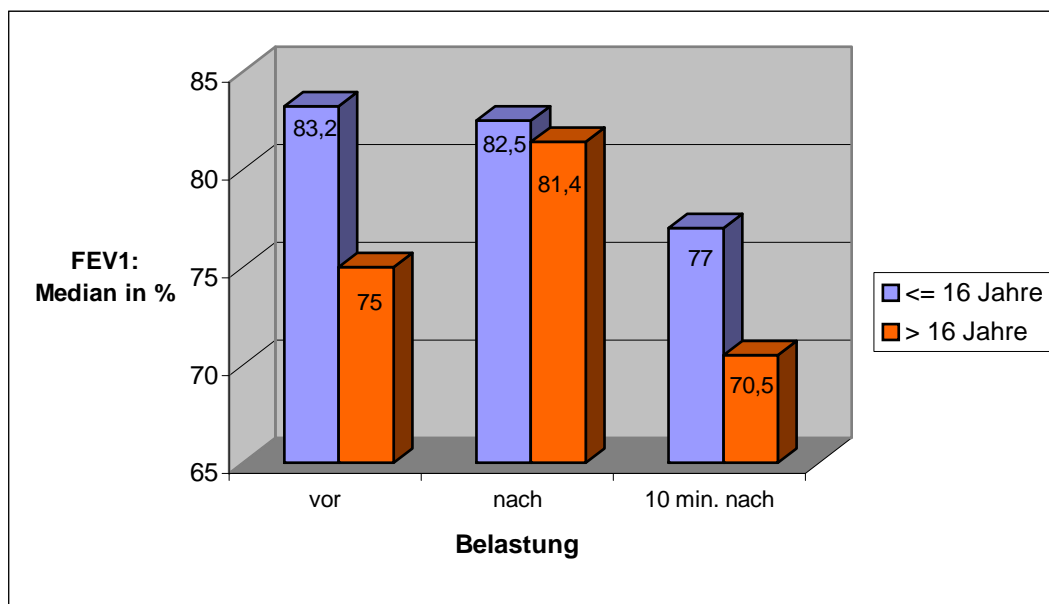


Abb.19: FEV1 bei unterschiedlichen Altersgruppen

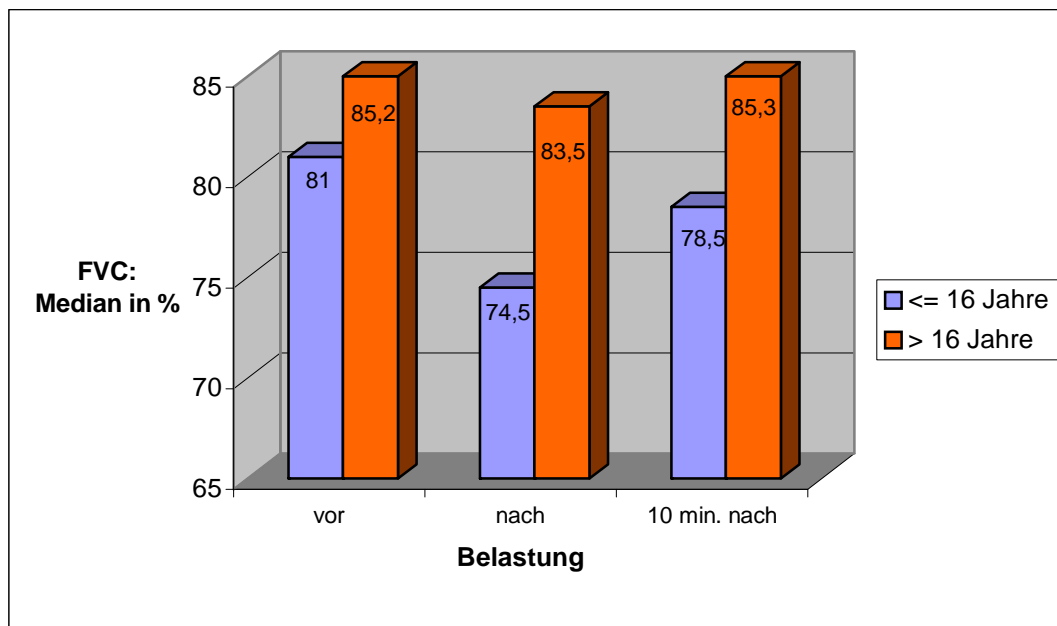


Abb.20: FVC bei unterschiedlichen Altersgruppen

3.8 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung wurde vor Belastung und während der gesamten Belastungsphase mit einem Pulsoximeter gemessen.

Die in Ruhe gemessene Sauerstoffsättigung beträgt im Median 97%. Während der Belastungsphase zeigt sich ein Abfall der O₂-Sättigung bis auf 95%. Nach Belastungsende stieg sie sofort wieder an (Tabelle 13).

Der Median des **Sauerstoffsättigungsabfalls** (Unterschied vor und nach Belastung) beträgt 2% (min./max. 0-6%).

Allgemein erreichte Belastungsstufe	0	1	2	3	4
Anzahl d. Patienten	42	39	37	25	5
Sauerstoffsättigung:					
Median in %	97	96	95	95	95
Minimum in %	80	86	92	91	94
Maximum in %	99	100	99	99	97

Tab.13: Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der erreichten Belastungsstufe

Abbildung 21 zeigt, wie viele Patienten die jeweilige Belastungsstufe erreichten. Zusätzlich ist die dabei gemessene Sauerstoffsättigung angegeben. Es ist sowohl der Median der Sauerstoffsättigung als Verlaufslinie, als auch die Spannweiten der einzelnen Ergebnisse bei den Belastungsstufen dargestellt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (90,5%) erreichten die ersten zwei Belastungsstufen, während die dritte Belastungsstufe nur noch von 61,9 Prozent der Patienten erreicht wurde. Bis zur vierten Belastungsstufe kamen nur 11,9 Prozent der Patienten. Dabei imponierte ein leichter linearer Abfall der Sauerstoffsättigung bei steigender Belastungsstufe.

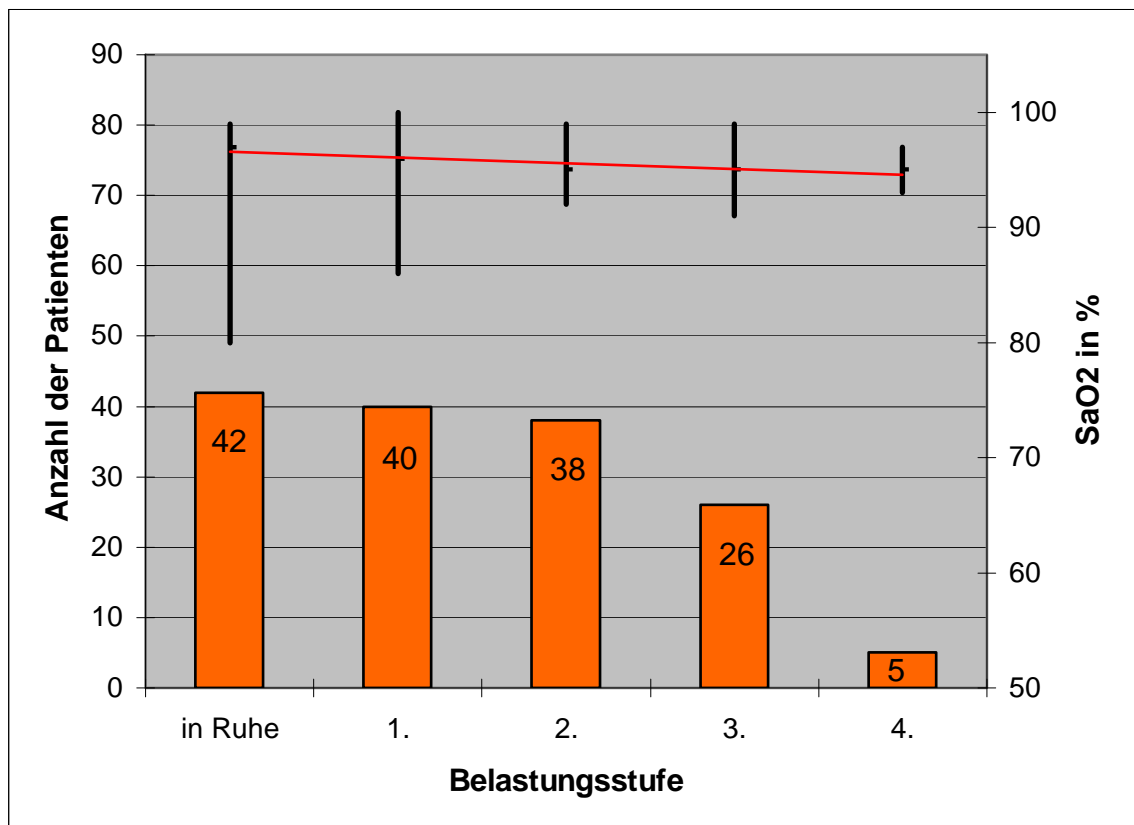


Abb. 21: Sauerstoffsättigung: Median (rot) und Spannweite (schwarz)

In Tabelle 14 und in Abbildung 22 ist der Sauerstoffsättigungsabfall mit der von den Patienten maximal erreichten Belastungsstufe in Beziehung gesetzt.

Vernachlässigt man die zwei Patienten, die nur Belastungsstufe 1 erreichten, so wird der höchste Abfall der Sauerstoffsättigung ab Stufe 3 erreicht und bleibt danach konstant.

Maximal erreichte Belastungsstufe	1	2	3	4
Anzahl der Patienten	2	12	21	5
O2 Abfall: Median in %	-4	-1	-2	-2

Tab.14: Sauerstoffsättigungsabfall in Abhängigkeit der maximal erreichten Belastungsstufe

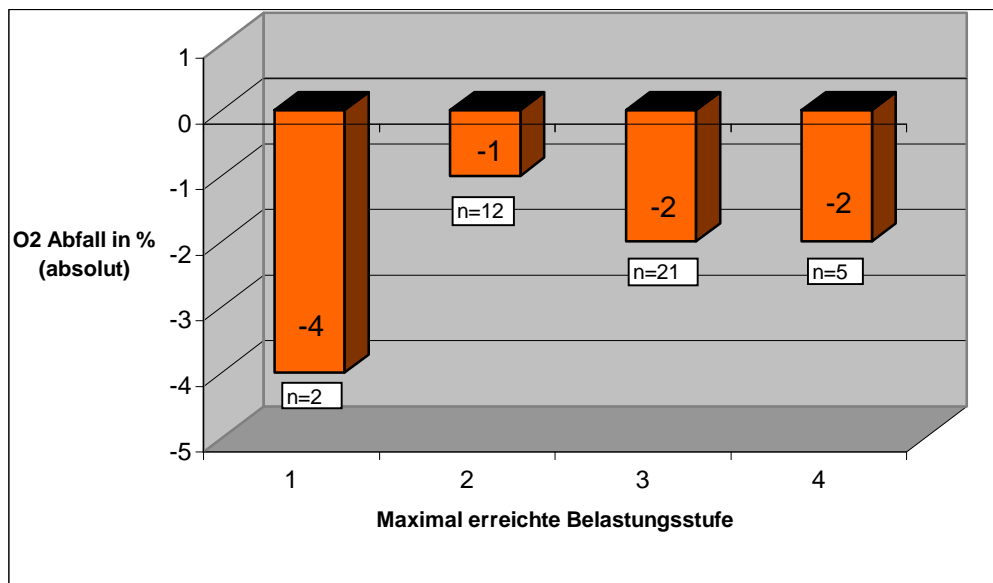


Abb.22: Sauerstoffsättigungsabfall in Abhängigkeit der maximal erreichten Belastungsstufe

Es wurde mehrfach beschrieben, dass die FEV1 einer der Lungenfunktionsmesswerte ist, der mit dem Spitzenwert der Sauerstoffsättigung (peak SpO₂) und der Änderung der Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Ruhe am höchsten korreliert (siehe 4.3.3). Auch in dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der FEV1 am Ende der Belastung und der Sauerstoffsättigung ($p = 0,0002$) (siehe Abbildung 23).

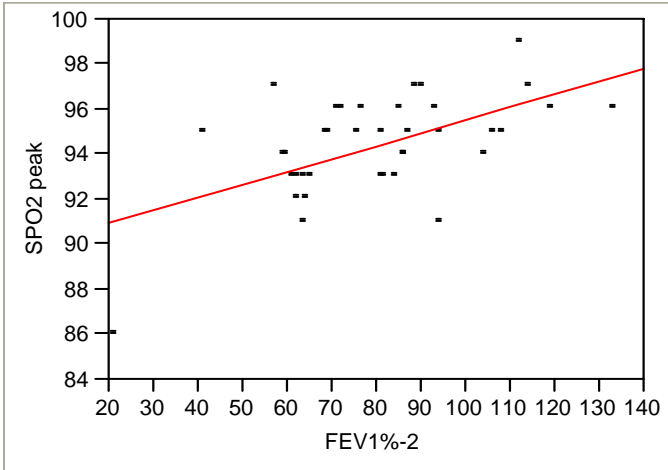


Abb.23: Beziehung zwischen FEV1 am Ende der Belastung und der Sauerstoffsättigung

4. Diskussion

4.1 Zielsetzung

Durch die vorliegende Studie sollte die aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit möglichst vieler Patienten der CF Ambulanz der Kinderklinik Tübingen erhoben werden. Dabei wurde gleichzeitig die Ergospirometrie unter pulsoxymetrischer Kontrolle als Routineuntersuchung etabliert, um mögliche Abfälle der Leistungsfähigkeit im Verlauf der Erkrankung untersuchen zu können.

Zum anderen diente die Arbeit dazu, die Veränderungen der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und die Unterschiede der Volumen-Fluss-Kurve am Spirometer unter körperlicher Belastung im Vergleich zu Ruhebedingungen zu untersuchen.

Auch die sportlichen Aktivität der teilnehmenden Patienten im Alltag sollte durch einen Fragebogen untersucht werden.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Abbruchkriterien

Die Aussagekraft der maximalen Belastung ist bei einzelnen Patienten eingeschränkt, da die Belastungsuntersuchung durch mangelndes Durchhaltevermögen oder Unlust abgebrochen wurde. Es wurde im Versuchsaufbau versucht, diese Problematik zu berücksichtigen, indem die Patienten explizit nach Unlust und fehlender Motivation als Abbruchsursache befragt wurden, doch sind die Grenzen zwischen steigender konditioneller Erschöpfung und abnehmender Motivation sicher fließend und werden auch individuell verschieden bewertet. Die Beurteilung einer einmaligen Untersuchung ist daher erschwert und die interindividuelle Vergleichbarkeit reduziert. Daher sind weitere Untersuchungen der Patienten in den folgenden

Jahren besonders wertvoll, um sichere Aussagen über die Entwicklung der körperlichen Leistungsfähigkeit treffen zu können.

4.2.2 Geräte

Fahrradergometer

Traditionell wird als Belastungstest das Fahrradergometer benutzt. Es ist weitaus weniger anfällig für Bewegungsartefakte als ein Laufband und bietet im Gegensatz dazu eine präzisere Leistungsquantifizierung. Außerdem ist es günstiger und benötigt weniger Platz. Vor allem elektronisch gebremste Modelle haben den Vorteil, dass die Leistung nicht von der Trittfrequenz abhängt. Ein Trittfrequenzbereich wird dennoch empfohlen.

Die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit eines solchen Tests wurde durch McKone et al. untersucht und bestätigt (76).

Pulsoximeter

Die Anwendung der Pulsoximetrie zur Überwachung des Sauerstoffsättigungsverhaltens unter Belastung ist bei Patienten mit pulmonalen Gasaustauschstörungen sinnvoll (22, 54, 61). Sie stellt jedoch keinen Ersatz für die Blutgasanalyse dar, da signifikante Unterschiede zwischen arteriellen und transkutanen Messungen beobachtet wurden (96, 108). Vor allem Überschätzungen der Sauerstoffsättigung unter hypoxischen Bedingungen sind möglich (96). Da jedoch signifikante Korrelationen zwischen den Messwertverläufen und den Verläufen transkutan gemessener Werte nachgewiesen werden konnten, kann zumindest von einer verlässlichen Anzeige der Trends ausgegangen werden (96). Im Sättigungsbereich zwischen 80 und 100% gilt die Pulsoximetrie als eine für klinische Belange zuverlässige Methode mit einer Messgenauigkeit von +/- 2% (116). Da Trommelschlegelfinger die Messung nicht beeinträchtigen, kann die Pulsoximetrie auch bei Mukoviszidosepatienten zur Überwachung der Sauerstoffsättigung eingesetzt werden (96,101). Von den möglichen

Fehlerquellen der pulsoximetrischen Methode müssen insbesondere Bewegungsartefakte während der Belastungsuntersuchung berücksichtigt werden (108).

4.2.3 Studienaufbau

Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Progredienz der Erkrankung sowie zur Kontrolle spezifischer Therapieformen haben Belastungsuntersuchungen bei CF Patienten eine große Bedeutung erlangt. Je nach Fragestellung werden sehr unterschiedliche Verfahren zur Durchführung maximaler und submaximaler Belastungsuntersuchungen verwendet. Dies erschwert den Vergleich der Studienergebnisse.

Da es bisher keine einheitliche Empfehlung geeigneter Belastungsverfahren für Patienten mit Mukoviszidose gibt, werden häufig Verfahren verwendet, die für gesunde Personen entwickelt wurden. Nikolaizik et al. fordern, dass die Art und Weise, wie Belastungstests diagnostisch benutzt werden, überdacht werden sollte, und dass neue Tests für chronisch kranke und behinderte Kinder entwickelt werden (79).

Die in dieser Studie gewählte stufenförmig ansteigende Belastung stellt eine für kardiopulmonal limitierte Patienten geeignete Belastungsform dar (57). Ein körperrgewichtbezogenes Belastungssinkrement gilt als praktikables Verfahren bei pädiatrischen Patienten (92) und bot sich zur Schaffung relativer Belastungsstufen an. Nachteile solcher gewichtsbezogener Belastungsverfahren bestehen in einer erschwerten Vergleichbarkeit von Längsschnittuntersuchungen, da Gewichtänderungen zu unterschiedlichen Leistungen führen (64).

Ungenauigkeiten bei der Ermittlung des Körpergewichtes, die eine methodische Fehlerquelle darstellen (64), wurden durch Verwendung derselben Waage durch dieselbe Untersucherin möglichst gering gehalten.

Das verwendete Belastungsprotokoll mit Leistungssteigerungen von 0,5W/kg Körpergewicht entspricht einem beim 4. Internationalen Seminar für Ergometrie

vorgeschlagenem Standardisierungsprotokoll für Belastungsuntersuchungen bei Kindern. Die gesamte Belastungszeit betrug 3 bis 12 Minuten und liegt somit in der für maximale Belastungsuntersuchungen empfohlenen Zeitspanne (6).

4.3 Ergebnisdiskussion

4.3.1 Ergometrie

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden im Median 2,05W/kgKG erreicht, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet wurden. Mehr als 2,5W/kgKG wurden von keinem Patienten erreicht. In anderen Studien galt dieser Wert bei maximalen Belastungsuntersuchungen als Abbruchkriterium (48).

Als subjektiver Abbruchgrund wurde von Patienten mit guter Lungenfunktion meist mangelnde Kondition angegeben, Patienten mit schlechterer Lungenfunktion gaben häufiger Dyspnoe an. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

Coates et al. beschrieben, dass die Atemwegsobstruktion und der Ernährungsstatus von CF Patienten mit der maximalen Belastbarkeit korreliert und in diesem Fall die Dyspnoe den limitierenden Faktor unter Belastung darstellt (26). Auch laut Marcotte et al. ist die Belastbarkeit bei CF Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung abhängig von der Lungenfunktion, nicht von der kardialen Funktion (74).

Wie auch bei Balfoer-Lynn et al. stieg in dieser Studie unter Belastung Puls und Blutdruck unter steigender Wattzahl an (7).

Lands et al. verglichen 14 CF Patienten mit 14 Gesunden gleichen Alters. Die CF Gruppe wog signifikant weniger und hatte eine geringere FEV1 in Ruhe (72,5% versus 112,6%). Bei der Fahrradergometrie erreichten sie eine geringere Belastungsstufe als die Gesunden. Die Belastungskapazität korrelierte mit der Lungenfunktion und dem BMI (68).

Obwohl sich in der vorliegenden Studie Patienten bis 16 Jahren in ihrer Freizeit wesentlich mehr sportlich betätigen, als Patienten über 16 Jahre, gab es bei der Belastungsuntersuchung keine signifikanten Unterschiede für diese zwei Altersgruppen. Es konnte aber ein eindeutiger Trend zwischen Ausmaß der sportlichen Betätigung und erzielter Belastungsstufe festgestellt werden, der das Signifikanzniveau nicht ganz erreichte ($p=0.074$). Dies mag auch an der geringen Fallzahl liegen, da zahlreiche andere Autoren eine positive Korrelation nachweisen konnten:

Perseghin et al wiesen die positiven Auswirkungen von körperlicher Belastung und Training bei CF Patienten nach (83). Zach et al sahen die Ursache hierfür vor allem in der Erleichterung der Schleimlösung und der Beeinflussung der Insulinresistenz (118). Breen et al wiesen zusätzlich auf die veränderte Expression des „ insulin-like growth factor“ hin, der ebenso wie der „ fibroblast growth factor“, das Gewebewachstum reguliert und die neuroendokrine Stoffwechselkontrolle verändert (17, 43, 122).

Ein verbesserter Trainingszustand zeigt sich in der Zunahme der maximalen Wattleistung und in einer leichten Abnahme der Herzfrequenz (48). Diese Verbesserung ist auf die funktionelle Anpassung der Atmung, des Herzens, des Kreislaufs und des Stoffwechsels zurückzuführen, und weniger auf die größere Anstrengungsbereitschaft des Patienten (82). Der klinische Zustand der CF-Patienten ist aber von großer Bedeutung für den zu erwartenden Trainingseffekt und für die Interpretation der Ergebnisse (121).

Ursache von geringer körperlicher Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Mukoviszidose ist zum einen der schlechte Trainingszustand, zum anderen die fortgeschrittenen Veränderungen der Lunge infolge der Krankheit. Auf die Mehrzahl der Patienten trifft beides zu (82). Diejenigen Patienten mit schlechtem Trainingszustand haben größere Anpassungsreserven und einen höheren Leistungszuwachs als die Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung. Jedoch sollte ein Übertraining vermieden werden, da dies zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit führt (64).

Als Trainingsempfehlung wird generell eine sportliche Aktivität von wenigstens 30 Minuten Dauer an drei Tagen pro Woche empfohlen. Dabei sollte die

Herzfrequenz 70-85 Prozent des Maximalwerts betragen. Außerdem wird empfohlen, mehrere verschiedene Sportarten durchzuführen. Mannschaftssportarten sind wichtig für das Selbstvertrauen und die soziale Integration. Individualsport hat den Vorteil, dass der Patient seinem Leistungsniveau entsprechend trainieren kann. Laut Moorcroft et al. kann ein Teil der täglichen Physiotherapie ohne Risiko durch Sport ersetzt werden (78). Der größte Erfolg ist jedoch aus einer Kombination aus Sport und anschließenden Physiotherapie zu erwarten (12).

Bei einer Studie von Selvdurai et al. wurden die besten Ergebnisse durch eine Kombination aus Krafttraining und Ausdauertraining erzielt (97).

Gulmans et al. führten ein sechsmonatiges Fahrradergometrie-Programm durch. Es erbrachte positive Effekte in Bezug auf Muskelkraft und maximalen Sauerstoffverbrauch (50).

4.3.2 Lungenfunktionsparameter

Eine zentrale Frage der vorliegenden Studie war, inwiefern sich die Lungenfunktionsparameter durch eine maximale Belastung am Fahrradergometer im Vergleich zu Ruhebedingungen verändern.

Corey et al. beschreiben die FEV1 und die Abnahme der FEV1 als die besten unabhängigen Prognosefaktoren für die Lebenserwartung bei CF (29). Auch bei Moorcroft et al. korrelieren die Ergebnisse von maximalen Belastungstests und der FEV1 im Krankheitsverlauf mit der Mortalität und können als gleichwertige prognostische Faktoren gesehen werden (77) .

Bei Lebecque et al. und bei Ryujin et al. korreliert die FEV1 mit dem Spitzenwert der Sauerstoffsättigung und mit der Änderung der Sauerstoffsättigung im Vergleich zur Ruhe und kann als Indikator für einen möglichen Sauerstoffsättigungsabfall unter Belastung verwendet werden kann (69, 93).

Das macht deutlich, dass die FEV1 als Verlaufsparemeter eine große Bedeutung in der Betreuung von CF Patienten hat.

In der vorliegenden Untersuchung betrug die Ruhe FEV1 im Median 76,3 Prozent direkt im Anschluss an die Belastung stieg sie um 5,1 Prozent auf 81,4 Prozent Nach einer zehnminütigen Erholungsphase fiel sie um 6,9 Prozent auf 74,5 Prozent und lag damit 1,8 Prozent unter dem Ausgangswert. Durch Aufteilung der Patienten in verschiedene Gruppen anhand ihrer Ruhe FEV1 (siehe 3.5.3) konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer mittleren Lungenfunktion (Ruhe FEV1 zwischen 30 und 70%) den deutlichsten Anstieg der FEV1 nach Belastung zeigten. Im direkten Anschluss an die Ergometrie verbesserte sie sich bei allen Patienten dieser Gruppe. Im Gegensatz dazu war die FEV1 in der Gruppe mit einer guten Ausgangslungenfunktion (Ruhe FEV1 größer als 70%) bei der Hälfte der Patienten nach Belastung schlechter als in Ruhe. Patienten mit einer hohen Ruhe-FEV1 scheinen schon einen guten körperlichen Trainingszustand besitzen, der sich durch eine kurzfristige Belastung nicht mehr eindeutig steigern lässt. Patienten mit einer mittleren Ruhe-FEV1 scheinen hingegen das größte Steigerungspotential der hier untersuchten Patientensubgruppen zu besitzen. Darüber hinaus ist eine direkt nach körperlicher Belastung auftretende Steigerung der FEV1, die sich nach einer mehrminütigen Erholungszeit in eine leichte Verschlechterung umkehrt ein oft beobachtetes Ereignis von Patienten mit obstruktiven Lungenfunktionsstörungen.

Am schlechtesten verhielt sich die FEV1 bei der Gruppe mit einer Ausgangslungenfunktion kleiner als 30 Prozent Sie sank nach Belastung um 11,5 Prozent Für Patienten mit solch schwerem Krankheitsbild scheint diese Form der Untersuchung nicht geeignet zu sein. Bei diesen Patienten wurde festgestellt, dass eine mehrwöchige stationäre medikamentöse Therapie eine signifikante Verbesserung von FVC und FEV1 erzielen kann (22).

Die forcierte Vitalkapazität FVC erreichte ihren höchsten Wert mit 82,5 Prozent in Ruhe und fiel sowohl direkt nach Belastung auf 79,7%, als auch nach der Erholungsphase auf 74,5 Prozent ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen gab es nicht. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von

Balfoer-Lynn et al. Dort fiel die FEV1 direkt im Anschluss an einen dreiminütigen Step-Test um 1,6 Prozent ab, die FVC sank um 1,1 Prozent (7).

Die Auswirkungen von längerfristigem körperlichen Training wurden schon mehrfach untersucht: Bei Haber et al. (51) verbesserte sich die Vitalkapazität und die FEV1 im Anschluss an körperliches Ausdauertraining. Zach et al. beschreiben eine signifikante Verbesserung der FVC und der FEV1 am Ende eines Schwimmprogramms. Diese Ergebnisse belegten sie auch in weiteren Studien (120, 121). Bei Hollmann et al., Orenstein et al. und Blau et al. zeigten sich hingegen keine Unterschiede (11, 57, 82). Im Rahmen einer Studie von Stauss et al. wurde durch ein dreimonatiges Krafttraining die Atemhilfsmuskulatur gestärkt. Dies führte zu einer signifikanten Abnahme des Residualvolumens (107).

Schneidermann et al. führten eine Studie über einen Zeitraum von 3 Jahren mit insgesamt 65 Patienten mit Cystischer Fibrose zwischen 7 und 19 Jahren durch (FEV1>40%). Die Studiengruppe hatte die Auflage, mindestens drei Mal pro Woche wenigstens 20 Minuten lang eine Sportart ihrer Wahl zu betreiben. Die Kontrollgruppe sollte das Ausmaß ihrer körperlichen Betätigung nicht ändern. Während sich die FVC in der Kontrollgruppe pro Jahr um 2,42 Prozent verschlechterte, betrug die Verschlechterung in der Studiengruppe nur 0,25 Prozent. Ähnlich der Trend bei der FEV1: Minus 3,47 Prozent in der Kontrollgruppe und minus 1,46 Prozent in der Studiengruppe. Schneidermann et al beschreiben ein solches Sportprogramm als ideale Basistherapie für CF. Als Kontroll- und Verlaufsuntersuchung wäre die kombinierte Ergo- und Spirometrie, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, eine suffiziente Methode (94).

Generell können die positiven Veränderungen der Lungenfunktion durch sportliche Aktivität auf die Verbesserung der Schleimelimination, auf die verbesserte Atemmuskulaturkraft und auf die verbesserte Thoraxbeweglichkeit zurückgeführt werden (82, 120, 121). Als Zeichen der verbesserten Atemmuskulaturkraft ist die Veränderung der statischen Lungenfunktionsparameter RV und VC zu sehen. Die Verbesserung der Schleimelimination spiegelt sich in der Verbesserung der dynamischen Parameter FVC und FEV1 wieder.

Moorcroft et al. beschreiben die Ergebnisse maximaler Belastungstests und die FEV1 als gleichwertige prognostische Faktoren (77). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Lungenfunktion und die erreichte Belastungsstufe einen positiven Zusammenhang aufwiesen. Je höher die erreichte Belastungsstufe, desto besser war auch die FEV1 in Ruhe.

Vergleicht man die Änderung der FEV1 (direkt nach Belastung im Vergleich zur Ruhe) mit der erreichten Belastungsstufe, so verbesserte sie sich nach jeder weiter erreichten Belastungsstufe. Die größte Verbesserung erfährt sie nach drei absolvierten Belastungsstufen. Die entspricht einer Belastung von 2 Watt/kgKG.

4.3.3 Sauerstoffsättigung

Während bei Gesunden keine oder nur geringfügige Sättigungsabfälle unter Belastung zu beobachten sind (57), funktionieren die Mechanismen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Cystischer Fibrose mit fortgeschrittenem Erkrankungsgrad zunehmend schlechter (67). Als pathologisch werden üblicherweise Werte unter 90 Prozent angesehen (46, 69).

In der vorliegenden Untersuchung betrug der Median der Sauerstoffsättigung vor Belastung 97 Prozent und nach Belastung 95 Prozent. Somit ist ein Sauerstoffsättigungsabfall von 2 Prozent zu beobachten. Die Spannweite der gemessenen Sättigungen nimmt bei zunehmender Belastungsstufe deutlich zu, was durch den früheren Abbruch der Patienten mit niedriger Ruhesättigung zu erklären ist. Kein Teilnehmer musste aufgrund eines zu starken Sättigungsabfalls die Belastungsuntersuchung abbrechen.

Zwei Patienten konnten an der Belastungsuntersuchung nicht teilnehmen, da ihre Ruhesättigung unter 90 Prozent lag.

Andere Autoren stellten bei ihren Studien stärkere Saustoffsättigungsabfälle fest: Balfoer-Lynn et al. berichteten von einem Abfall der Sauerstoffsättigung nach einem dreiminütigen Step-Test im Median auf 92 Prozent (7).

Stern et al. untersuchten mittels einer normierten Laufbandbelastung die Sauerstoffsättigung und andere Vitalparameter von 30 Patienten mit Mukoviszidose und 10 gesunden Probanden. Bei allen Patienten gab es zum Teil erhebliche belastungsabhängige Abfälle der Sauerstoffsättigung. Diese waren in der Erholungsphase rasch reversibel. Alle Patientengruppen zeigten auch eine kürzere Belastungsdauer als die gesunden Probanden. Die ermittelten Leistungsdaten und Verläufe der Sauerstoffsättigung spiegelten den Schweregrad der Grunderkrankung wider und könnten möglicherweise prognostische Relevanz besitzen (103).

Chetta et al. zeigten, dass CF Patienten mit milder und moderater Lungenerkrankung unter Belastung mit einer normalen kardialen Anpassung reagierten, jedoch einen signifikanten Sauerstoffsättigungsabfall und eine erhöhte Atemnot gegenüber der Kontrollgruppe aufwiesen (25).

Eine Ausnahme stellt die von Henke und Orenstein publizierte Studie dar (54, 82), in der sogar Patienten mit schwerer Lungenerkrankung häufig nicht mit einer Senkung der Sauerstoffsättigung unter Belastung reagierten, sondern oftmals eine Steigerung der Sauerstoffsättigung unter Belastung auftrat.

Cropp et al. vermuteten, dass Mukoviszidose-Patienten mit schwerer Lungenerkrankung ($FEV_1 < 30\%$) ein erhöhtes Risiko für einen Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung haben (30). Auch Lebeque et al. berichteten, dass Sauerstoffsättigungsabfälle unter Belastung nur bei Patienten mit sehr schwerer Lungenerkrankung auftreten (69).

Ryujin et al. fanden heraus, dass CF Patienten mit moderater und schwerer obstruktiver Lungenerkrankung ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, in 1500 Meter Höhe über dem Meeresspiegel unter Belastung mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung zu reagieren. Als Indikator für einen möglichen Abfall unter Belastung kann seinen Studien zufolge die FEV_1 verwendet werden (93). Auch Coffey et al. beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen FEV_1 und der tiefsten Sauerstoffsättigung unter Belastung (27). In der vorliegenden Untersuchung konnte auch eine Korrelation zwischen beiden Werten beobachtet werden.

Mukoviszidose-Patienten mit schwerer pulmonaler Dysfunktion können von zusätzlicher Sauerstoffgabe unter Belastung deutlich profitieren. Marcus et al. und Heijermann et al. wiesen eine erhöhte Belastbarkeit dieser Patienten unter Sauerstoffgabe nach (53, 75). Bei Nixon et al. konnten ein deutlich verbessertes Sauerstoffsättigungsverhalten der betroffenen Patienten festgestellt werden (80).

4.3.4 Fragebogen

Ein Fragebogen, den die Patienten zu Beginn der Untersuchung ausfüllten, sollte Aufschluss über die sportliche Aktivität im Alltag geben. Im Median lag die sportliche Aktivität bei 4,5 Stunden pro Woche, wobei die Patienten mit mäßiger Lungenfunktion (FEV1 30-70% in Ruhe) am meisten Sport trieben. In dieser Gruppe verbesserte sich die FEV1 direkt nach der Belastung ausnahmslos.

Einen deutlichen Unterschied sah man nach Aufteilung der Patienten in zwei Altersgruppen: Patienten bis zu 16 Jahren machten signifikant mehr Sport als diejenigen über dem 16. Lebensjahr ($p=0,0034$). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde nicht beobachtet.

Britto et al. verglichen Heranwachsende zwischen 12 und 19 Jahren mit und ohne Cystischer Fibrose anhand einer Fragebogens bezüglich sportlicher Aktivität miteinander. Es gab keinen signifikanten Unterschiede im Ausmaß der sportlichen Aktivität zwischen beiden Gruppen. Personen ab 17 Jahren, sowohl mit Cystischer Fibrose als auch ohne, waren viel weniger zu regelmäßiger sportlicher Aktivität bereit, als jüngere (18).

Im Gegensatz dazu beschreiben Nixon et al., dass Patienten mit Mukoviszidose im Vergleich zu Gesunden signifikant weniger Stunden an körperlicher Aktivität aufweisen. Wegen des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und aerober Fitness, rät er, Patienten mit Cystischer Fibrose zu sportlicher Aktivität zu ermutigen. Dies könnte einen positiven Einfluss auf das Überleben haben und somit die Prognose verbessern (80).

4.4 Schlussfolgerung

Die regelmäßige Durchführung von Belastungs- und Lungenfunktionsuntersuchungen unter pulsoximetrischer Kontrolle sollte in der Betreuung von CF Patienten angestrebt werden, um ein zuverlässiges Bild der körperlichen Verfassung der Patienten im Krankheitsverlauf zeichnen zu können. Dabei sollte für jeden Patienten ein individuell ausgestaltetes Sportprogramm festgelegt werden und der Patient zur regelmäßigen Durchführung animiert werden. So kann eine bestmögliche körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten erzielt und protokolliert werden. Ebenso ist ein verstärktes Einwirken auf den Patienten möglich, sofern sich eine negative Entwicklung abzuzeichnen beginnt. Die Langzeitmotivation der Patienten wird durch regelmäßig durchgeführte Kontrolluntersuchungen zusätzlich gefördert. Die in dieser Studie häufig angegebene fehlende Motivation der Patienten, die Belastungsuntersuchung fortzuführen, war zumeist nicht durch eine Lungenobstruktion begründet. Es stellen sich die Fragen, ob bei einigen Patienten eine ablehnende Grundhaltung gegenüber sportlicher Betätigung auch durch das Verhalten der Umgebung gefördert wird, wie gewichtig in diesem Zusammenhang der sekundäre Krankheitsgewinn zu werten ist, und wie gegebenenfalls der Teufelskreis aus Motivationslosigkeit, geringer sportlicher Betätigung, Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit mit der Folge einer noch größeren Abneigung gegenüber sportlicher Betätigung durch gezielte Anreize oder Verhaltensanweisungen durchbrochen werden kann. Eine sinnvolle Anwendung des in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungsmodells liegt in der Verlaufsbeobachtung von Mukoviszidose-Patienten. Die gemessenen Werte können über einen langen Zeitraum miteinander verglichen werden, um die Entwicklung der Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten festzustellen. Die Ergebnisse einer einmaligen Untersuchung unterliegen deutlichen Schwankungen, so dass eine Beurteilung der Änderungen der Lungenfunktionsparameter als Reaktion auf Belastung erschwert ist und für diese Fragestellung keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Festzustellen war jedoch, dass Patienten, die im Alltag am meisten Sport trieben, nach Belastung den größten Anstieg der FEV1 zeigten. Dieses Ergebnis ist zwar nicht statistisch signifikant, scheint aber einen Trend auszudrücken, der durch weitere Studien untersucht werden sollte. Außerdem sah man, dass die Lungenfunktion durch die Belastung nicht schlechter wurde und sich die Einsekundenkapazität sogar gebessert hat.

Nach den Ergebnissen unserer hier vorliegenden Studie, aber auch im Hinblick auf die vielen weiteren Studien, die die positiven Auswirkungen sportlicher Betätigung belegen (s.o.), sollten Patienten mit Zystischer Fibrose zu regelmäßiger sportlicher Betätigung animiert werden, da nur auf diese Weise die Lungenfunktion stabil gehalten oder verbessert werden kann. Hierfür bietet sich an, diese Patienten in Sportvereinen oder in speziellen Sportgruppen für Patienten mit Zystischer Fibrose zu integrieren.

Die Korrelation zwischen der FEV1 und der Sauerstoffsättigung am Ende der Belastung ($p=0.0002$) legt nahe, dass die FEV1 eine Indikatorfunktion für einen möglichen Sauerstoffsättigungsabfall unter Belastung besitzt.

Die Integration von Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung stellte sich als problematisch heraus. Wie diese Patienten bestmöglich zu belasten sind, ist auch in der Literatur nicht geklärt und bleibt unklar.

In den meisten Arbeiten werden Veränderungen der Lungenfunktion durch längere Trainingsprogramme untersucht, aber nicht die Auswirkung von kurzer maximaler Belastung. Die vorliegende Arbeit legt die Vermutung nahe, dass die Änderungen der Lungenfunktionsparameter durch kurzfristige maximale Belastung Rückschlüsse auf den Trainingszustand und die Pathophysiologie der Zystischen Fibrose zulassen. Die Aufarbeitung dieser Fragestellung wurde aber durch die begrenzte Patientenzahl limitiert und lässt Raum für weitere Forschung. Eine Aufnahme dieses Untersuchungsansatzes in Folgestudien erscheint daher wünschenswert.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit setzten wir uns zum Ziel, die aktuelle körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten in der CF Ambulanz der Kinderklinik Tübingen zu erheben. Dabei wurde die Ergospirometrie unter pulsoxymetrischer Kontrolle als Routineuntersuchung etabliert. Zusätzlich wurden die Veränderungen der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und die Unterschiede der Volumen-Fluss-Kurve am Spirometer unter körperlicher Belastung im Vergleich zu Ruhebedingungen untersucht. Mittels eines Fragebogens wurde der in der Freizeit ausgeübte Sport quantifiziert.

42 Patienten im Alter zwischen 8 und 30 Jahren mit gesicherter Diagnose erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit. Davon waren 22 männlich und 20 weiblich mit einem durchschnittlichen Alter von 16,4 Jahren. Es wurde eine Basislungenfunktion durchgeführt, darauf folgte der Belastungstest auf dem Fahrradergometer und unmittelbar danach eine zweite Lungenfunktionsprüfung unter gleichen Bedingungen wie bei der Ruhemessung. Nach einer 10minütigen Erholungsphase wurde eine dritte Lungenfunktionsprüfung durchgeführt, die Patienten wurden anschließend nach ihren subjektiven Abbruchkriterien befragt.

Die Auswertung des Fragebogens ergab, dass die sportliche Aktivität im Median bei 4,5 Stunden pro Woche lag, wobei die Patienten mit mäßiger Lungenfunktion (FEV1 30-70% in Ruhe) am meisten Sport trieben. In dieser Gruppe verbesserte sich die FEV1 direkt nach der Belastung ausnahmslos. Patienten, die älter als 16 Jahre waren, trieben signifikant weniger Sport als jüngere CF Patienten ($p=0,0034$). Es gab jedoch bei der Belastungsuntersuchung keine signifikanten Unterschiede für diese zwei Altersgruppen. Es konnte ein positiver Trend zwischen Ausmaß der sportlichen Betätigung und erzielter Belastungsstufe festgestellt werden, der das Signifikanzniveau nicht ganz erreichte ($p=0.074$). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde nicht beobachtet. Als subjektiver Abbruchgrund wurde von Patienten mit guter Lungenfunktion meist mangelnde Kondition angegeben, Patienten mit schlechterer Lungenfunktion gaben häufiger Dyspnoe an.

Die Fahrradergometrie ergab eine körpergewichtsbezogene Leistungsfähigkeit der Patienten im Median von 2.05 Watt pro kg Körpergewicht, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet wurden. Mehr als 2,5W/kgKG wurde von keinem Patienten erreicht. Die FEV1 verhielt sich wie folgt: Vor der Belastung betrug sie im Median 76,3 %, direkt nach der Belastung 81,4 % und nach der 10-minütigen Erholungsphase 74,5%. Sowohl direkt, als auch nach der 10minütigen Ruhepause konnte in der Gruppe mit mittlerer Lungenfunktion (FEV1 30-70%) der deutlichste Anstieg der FEV1 im Vergleich zur Ruhe gemessen werden. Im direkten Anschluss an die Ergometrie verbesserte sie sich bei allen Patienten dieser Gruppe. Im Gegensatz dazu war die FEV1 der Gruppe mit guter Ausgangslungenfunktion (Ruhe FEV1 größer als 70%) bei der Hälfte der Patienten nach Belastung schlechter als in Ruhe. Patienten mit einer hohen Ruhe-FEV1 schienen schon einen guten körperlichen Trainingszustand zu besitzen, der sich durch eine kurzfristige Belastung nicht mehr eindeutig steigern ließ. Patienten mit einer mittleren Ruhe-FEV1 besaßen hingegen das größte Steigerungspotential der hier untersuchten Patientensubgruppen.

Die FEV1 erhöhte sich nach jeder weiter erreichten Belastungsstufe. Die größte Verbesserung erfuhr sie nach drei absolvierten Belastungsstufen. Dies entspricht einer Belastung von 2 Watt/kgKG. Es scheint ein positiver Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und der Höhe der direkt anschließend gemessenen FEV1 zu bestehen.

Der Median des Sauerstoffsättigungsabfalls (Unterschied vor und nach Belastung) betrug 2%. Vernachlässigt man die zwei Patienten, die nur Belastungsstufe 1 erreichten, so wurde der höchste Abfall der Sauerstoffsättigung ab Stufe 3 erreicht, darüber hinaus blieb die Sauerstoffsättigung konstant.

Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der FEV1 am Ende der Belastung und dem Spitzenwert der Sauerstoffsättigung ($p = 0,0002$). Dies legt nahe, dass die FEV1 eine Indikatorfunktion für einen möglichen Sauerstoffsättigungsabfall unter Belastung besitzt.

Eine sinnvolle Anwendung des in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungsmodells liegt in der Verlaufsbeobachtung von Mukoviszidose-Patienten. Die gemessenen Werte können über einen langen Zeitraum miteinander verglichen werden, um die Entwicklung der Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten festzustellen.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Alison, J.A., Regnis, J.A., Donnelly, P.M., Adams, R.D., Sullivan, C.E., Bye, P.T.P. (1998)
End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis
Am J Respir Crit Care Med 158, 1450-1458
- (2) Andersen, D.H. (1938)
Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease
Am. J. Dis. Child. 56, 344-399
- (3) Andreasson, B., Jonson, B., Kornfält, R., Nordmark, E., Sandström, S. (1987)
Long-term effects of physical exercise on working capacity and pulmonary function in CF
Acta Paediatr. Scand. 76, 70-75
- (4) Ärzte Zeitung Februar 2002: Neuer Impfstoff für Mukoviszidose-Kranke
- (5) Augarten, A., Akons, H., Aviram, M., Bentur, L., Blau, H., Picard, E., Rivlin, J., Miller, M.S., Katznelson, D., Szeinberg, A., Shmilovich, H., Paret, G., Laufer, J., Yahav, Y. (2001)
Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients.
Pediatr. Transplant. 5, 317-319
- (6) Bachl, N., (1986)
Grundlagen der Belastungsuntersuchung und Leistungsbeurteilung
in: Aigner, A. Sportmedizin in der Praxis
1. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg
- (7) Balfour-Lynn, I.M., Prasad, S.A., Lavery, A., Whitehead, B.F., Dinwiddie, R. (1998)
A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis
Pediatr Pulmonol, 25, 223-5
- (8) Bear, C.C., Li, H., Kartner, N., Bridges, R.J., Jensen, T.J., Ramjeesingh, M., Riordan, J.R. (1992)
Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).
Cell 68, 809-819

- (9) Bennett, L.E., Keck, B.M., Hertz, M.I., Trulock E.P., Taylor, D.O. (2001)
Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 2001, 25-40
- (10) Birnkant, D.J., Stern, R.C. (1991)
Sweat testing in the 90s
Am. J. Asthma Allergy Pediatr. 4, 194-198
- (11) Blau, H., Mussaffi-Georgy, H., Fink, G., Kaye, C., Szeinberg, A., Spitzer, S.A., Yahav, J. (2002)
Effects of an intensive 4-week summer camp on cystic fibrosis: pulmonary function, exercise tolerance, and nutrition.
Chest 121, 1117-1122
- (12) Boas, S.R. (1997)
Exercise recommendation for individuals with cystic fibrosis
Sports Med 24, 17-37
- (13) Boas, S.R., Joswiak, M.L., Nixon, P.A., Fulton, J.A., Orenstein, D.M. (1996)
Factors limiting anaerobic performance in adolescent males with cystic fibrosis.
Sci Sports Exerc 28, 291-98
- (14) Bonfield, T.L., Konstan, M.W., Burfeind, P., Panuska, J.R., Hilliard, B., Berger, M. (1995)
Normal bronchial epithel cells constitutively produce an anti-inflammatory cytokine interleukine-10, which is downregulated in cystic fibrosis
Am.J. Resoir. Cell Mol. Biol. 13, 257-261
- (15) Borgo, G., Mastella, G., Gasparini, P. (1990)
Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis
J. Med. Genet. 27, 665-669
- (16) Boucher, R.C., Stutts, M.J., Grubb, B.R., Knowles, M.R. (1995)
The role of the superficial epithelium in CF airway disease: ninth annual North American cystic fibrosis conference.
Pediatr. Pulmonol 20 (suppl 12), S1.4.
- (17) Breen, E.C., Johnson, E.C., Wagner, H., Tseng, H.M., Sung, L.A., Wagner, P.D. (1997)
Angiogenetic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise
J Appl Physiol 81, 355-361

- (18) Britto, M.T., Garrett, J.M., Konrad, T.R., Majure, J.M., Leigh, M.W. (2000)
Comparison of physical activity in adolescents with cystic fibrosis versus age-matched controls.
Pediatr Pulmonol 30, 86-91
- (19) Canny, G.J., Corey, M., Livingstone, R.A., Carpenter, S., Green, L., Levison, H. (1991)
Pregnancy and cystic fibrosis
Obstet Gynecol. 77, 850-853
- (20) Canny, G.J., Levison, H. (1987)
Exercise response and rehabilitation in cystic fibrosis
Sports-Med. 4, 143-152
- (21) Cerny, F.J. (1995)
Pathophysiology of cystic fibrosis patients during exercise
20. Europ. CF-Konferenz, Brüssel
- (22) Cerny, F.J., Cropp, J.A., Bye, M.R. (1984)
Hospital therapy improves exercise tolerance and lung function in cystic fibrosis.
Am J Dis Child 138, 261-65
- (23) Cerny, F.J., Pullano, T.P., Cropp, J.A. (1982)
Cardiorespiratory adaptations to exercise in CF
Am. Rev. Respir. Dis. 126, 217-220
- (24) Chaitman, B.R. (1996)
Exercise stress testing
Heart Disease, 5th Edition, 11153-176
- (25) Chetta, A., Pisi, G., Zanini, A., Foresi, A., Grzincich, G.L., Aiello, M., Battistini, A., Olivieri, D. (2001)
Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects.
Respir Med 95, 986-991
- (26) Coates, A.L. Boyce, P., Muller, D., Mearns, M., Godfrey, S. (1980)
The role of nutritional status, airway obstruction, Hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis.
Acta Paediatr Scand, 69, 353-8
- (27) Coffey, M.J., FitzGerald, X.M., McNicols, W.T. (1991)
Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis
Chest 100, 659-662

- (28) Cooper, D.M. (1998)
Exercise and cystic fibrosis: the search for a therapeutic optimum
Pediatr Pulmonol 25, 143-144
- (29) Corey, M., Farewell, V. (1996)
Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada
Am J Epidemiol 143, 1007-17
- (30) Cropp, G.J., Pullano, T.P., Cerny, F.J., Nathanson, I.T. (1982)
Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustment at peak work capacity in cystic fibrosis
Am Respir Dis 126, 211-216
- (31) Cryz, S.J., Wedgwood, J., Lang, A.B., Ruedeberg, A., Que, J.U., Furer, E., Schaad, U.B. (1994)
Immunization of noncolonized cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa*.
J. Infect. Dis. 169, 1159-1162
- (32) Cystic Fibrosis Foundation (2001)
2001 annual report
Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation
- (33) Dantzker, D.R., Patten, G.A., Nathanson, I.T. (1982)
Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustment at peak work capacity in cystic fibrosis
Am. Rev. Respir. Dis. 125, 400-405
- (34) Davis, P.B. (1994)
Evolution of therapy for cystic fibrosis.
N. Engl. J. Med. 331, 672-673
- (35) Davis, P.B., diSant`Agnese, P.A. (1984)
Diagnosis and treatment of cystic fibrosis : an update
Chest 85, 802-809
- (36) Davis, P.B. (1993) Pathophysiology of lung disease in cystic fibrosis
Cystic Fibrosis, Davis, P.B., Marcel Dekker, New York, p. 193
- (37) Davis, P.B., Drumm, M., Konstan, M.W. (1996)
Cystic fibrosis (State of the art)
Am. J. Care. Med. 154, 1229-1256
- (38) Dinwidie, R. (1995)
Parameter during exercise with CF patients evaluating CF patients possibility and progress, L54
20. Europ. CF-Konferenz, Brüssel

- (39) Dockter, G., Lindemann, H., Wunderlci, P., Dittrich-Weber, H. (1994)
Mukoviszidose
Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- (40) Döring, G (1994)
The role of neutrophil elastase in chronic inflammation.
Am. J. respir. Crit. Care Med. 150, 114-117
- (41) Edlund, L.D., French, R.W., Herbst, J.J., Rutenberg, H.D., Ruhling, R.O., Adams, T.D. (1986)
Effects of a swimming program on children with cystic fibrosis
AJDC 140, 80-83
- (42) Elborn, J.S., Prescott, R.J., Stack, B.H. (2000)
Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis
treatment with chronic Pseudomonas infection of the lungs.
Thorax 55, 355
- (43) Eliakim, A., Brasel, J.A., Mohan, S., Barstow, T.J., Berman, N.,
Cooper, D.M. (1996)
Physical fitness, endurance training, and the GH-IGF-I system in
adolescent females.
J Clin Endocrinol Metab 81, 3986-3992
- (44) Fick, R.B., Stillwell, P.C. (1989)
Controversies in the management of pulmonary disease due to cystic
fibrosis.
Chest 95, 1319-1327
- (45) Fragolinas, D.D., Holloway, C.L., Vedal, V., Wilcox, P.G. (2003)
Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic
fibrosis
Am J Respir Crit Care Med 167, 150-7
- (46) Freeman, W., Stabelforth, D.E., Cayton, R.M., Morgan M.D.L. (1993)
Endurance exercise capacity in adults with cystic fibrosis.
Respir Med 87, 541-49
- (47) Gibson, L.E., Cooke, R.E. (1959)
A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of
the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis.
Pediatrics 23, 545-549
- (48) Gruber, W. (1997)
Sport und Mukoviszidose: Möglichkeiten der Trainingsgestaltung-
und Steuerung bei Patienten mit Cystischer Fibrose
Czwalina, Bd. 41

- (49) Gulmans, V.A., van Veldhoven, N.H., de Meer, K., Helders, P.J. (1996)
The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity.
Pediatr Pulmonol 22, 85-89
- (50) Gulmans, V.A., de Meer, K., Brackel, H.J., Faber, J.A., Berger, R., Helders, P.J. (1999)
Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability
Pediatr Pulmonol 28, 39-46
- (51) Haber, P. (1985)
Der Einfluss von Leistung und Training auf die Atmung bei Gesunden und bei Erkrankungen der Lunge
In: Aigner, A. : Sportmedizin in der Praxis
Auflage, Springer, Berlin
- (52) Hebestreit, H., Kriemler, S., Hebestreit, A. (2000)
Körperliche Aktivität und Training bei Mukoviszidose
Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 51, 85-93
- (53) Heijerman, H.G., Bakker, W., Sterk, P.J., Dijkman, J.H. (1991)
Oxygen-assisted exercise training in adults with cystic fibrosis patients with pulmonary limitation to exercise.
Int J Rehabil Res, 14, 101-15
- (54) Henke, K.G., Orenstein, D.M. (1984)
Oxygen saturation during exercise in Cystic fibrosis
Am Rev Respir Dis 129, 708-711
- (55) Herold, G. (2001)
Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung
Gerd Herold, Köln
- (56) Hjeltnes, N., Stanghelle, J.K., Skyberg, D. (1984)
Pulmonary function and oxygen uptake during exercise in 16-year-old boys with cystic fibrosis.
Acta Paediatr Scand 73, 533-548
- (57) Hollmann, W., Hettinger, T. (1990)
Sportmedizin – Arbeits- und Trainingsgrundlagen
3.Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York
- (58) Hortop, J., Desmond, K.J., Coates, A.L. (1988)
The mechanical effects of expiratory airflow limitation on cardiac performance in cystic fibrosis.
Am Rev Respir Dis 137, 132-37

- (59) Jankowski, L.W. (1989)
 Zystische Fibrose
 In Skinner, J.S.: Rezepte für Sport und Bewegungstherapie
 Dt. Ärzte Verlag Köln
- (60) de Jong, W., Grevink, R.G., Roorda, R.J., Kaptein, A.A., van der Schans, C.P. (1994)
 Effect of a home exercise training program in patients with cystic fibrosis.
 Chest 105, 463-468
- (61) Keens, T.G. (1979)
 Exercise training programs for pediatric patients with chronic lung disease.
 Pediatric Clinics of North America 26, 517-524
- (62) Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.-C. (1989)
 Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis
 Science, 245, 1073-1080
- (63) Kerem, E., Reisman, J., Corey, M. (1992)
 Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis
 N Engl J Med 326, 1187
- (64) Kindermann, W. (1987)
 Ergometrie - Empfehlungen für die ärztliche Praxis
 Dtsch -Z- Sportmedizin 6, 244-268
- (65) Köhler, D. (1995)
 Inhalationstherapie
 In: Konietzke, N., Wendel, H., Wiesner, B.: Erkrankungen der Lunge,
 de Gruyter, New York
- (66) Kopito, L.E., Kosasky, H.J., Shwachmann, H. (1973)
 Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis.
 Fertil. Steril. 24, 512-516
- (67) Kraemer, R. (1984)
 Atemregulation bei gesunden Kindern und Kindern mit zystischer Fibrose während eines Arbeitsversuches
 Prax-Klein-Pneumol. 38, 272-27
- (68) Lands, L.C., Heigenhauser, G.J., Jones, N.L. (1992)
 Analysis of factors limiting maximal exercise performans in cystic fibrosis
 Clin Sci (Lond), 83, 391-7

- (69) Lebecque, P., Lapierre, J.G., Lamarre, A., Coates, A.L. (1987)
Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis
Chest 5, 693-697
- (70) Lechner, H. (1990)
Mukoviszidose
TW Pädiatrie 3, Sonderheft 6-12
- (71) Leupold, W., Mitterzwey, K.W., Henker, J., Burkhardt, J., Dietzsch, H.J., Gottschalk, B., Wunderlich, P., (1985)
Die körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern mit Mukoviszidose und ihre Beziehung zur Lungenfunktion und Pankreasbeteiligung.
Z-Klein-Med 9, 661-663
- (72) Liu, X., Jiang, Q., Mansfield, S.G., Puttaraju, M., Zhang, Y., Zhou, W., Cohn, J.A., Garcia-Blanco, M.A., Mitchell, L.G., Engelhardt, J.F. (2002)
Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by spliceosome-mediated RNA trans-splicing.
Nat Biotechnol 20, 47-52
- (73) Macfarlane, P.I., Heaf, D. (1990)
Changes in airflow obstruction and oxygen saturation in response to exercise and bronchodilators in cystic fibrosis
Pediatr Pulmonol 8, 4-11
- (74) Marcotte, J.E., Grisdale, R.K., Levison, H., Coates, A.L., Canny, G.J. (1986)
Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis
Pediatr Pulmonol 2, 274-281
- (75) Marcus, C.L., Bader, D., Stabile, M.W., Wang, C.I., Osher, A.B., Keens, T.G. (1992)
Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease.
Chest, 101, 2-4
- (76) McKone, E.F., Barry, S.C., FitzGerald, M.X., Gallagher, C.G. (1999)
Reproducibility of maximum exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis
Chest 116, 363-368
- (77) Moorcroft, A.J., Dodd, M.E., Webb, A.K. (1997)
Long-term Change in Exercise Capacity, Body Mass, and Pulmonary Function in Adults with Cystic Fibrosis
Chest 111, 338-43

- (78) Moorcroft, A.J., Dodd, M.E., Webb, A.K. (1998)
Exercise limitation and training for patients with cystic fibrosis
Disabil Rehabil 20, 247-53
- (79) Nikolaizik, W.H., Knöpfli, B., Leister, E., de Boer, P., Sievers, B.,
Schöni, M.H. (1998)
The anaerobic threshold in cystic fibrosis: Comparison of V-slope
method, lactate turn points, and Conconi test
Pediatr Pulmonol 25, 147-153
- (80) Nixon, P.A., Orenstein, D.M. (1988)
Exercise testing in children
Pediatr. Pulmonol. 5, 107-122
- (81) Nixon, P.A., Orenstein, D.M., Kelsey, S.F., Doershuk, C.F. (1992)
The prognostic value of exercise testing in patients with cystic
fibrosis
N. Engl. J. Med. 327, 1785-1788
- (82) Orenstein, D.M., Franklin, B.A., Doershuk, C.F., Hellerstein, H.K.,
Germann, K.J., Horowitz, J.G., Stern, R.C. (1981)
Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis.
Chest 80, 392-398
- (83) Perseghin, G., Price, T.B., Petersen, K.E., Roden, M., Cline, G.W.,
Geron, K., Rothman, D.L., Shulman, G.I. (1996)
Increased glucose transport phosphorylation and muscle glycogen
synthesis after exercise training in insulin resistant subjects.
N Engl J Med. 335, 1357-1362
- (84) Qualitätssicherung Mukoviszidose
Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in
Deutschland 2004
Herausgeber: Wissenschaftlicher Beirat Qualitätssicherung
Mukoviszidose, Zentrum für Qualitätsmanagement im
Gesundheitswesen, in Kooperation mit dem Mukoviszidose e.V.
- (85) Quinton, P.M. (1990)
Cystic fibrosis: a disease of electrolyte transport
FASEB J. 4, 2709-2717
- (86) Ramsey, B.W., Farrell, P.M., Pencharz, P., and the Consensus
Committee (1992)
Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a
consensus report
Am. J. Clin. Nutr. 55, 108-116

- (87) Renz-Polster, H., Braun, J. (2001)
 Basislehrbuch Innere Medizin, 2. Auflage
 Urban und Fischer Verlag
- (88) Rieger, C., Von der Hardt, H., Sennhauser, F.H., Wahn, U., Zach, M.
 Pädiatrische Pneumologie
 Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999
- (89) Riordan, J.R., Rommerns, J.M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R.,
 Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.-L., Drumm,
 M.L., Iannuzzi, M.C., Collins, F.S., Tsui, L.-C. (1989)
 Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization
 of complementary DNA
 Science 245, 1066-1073
- (90) Rommens, J.M., Iannuzzi, M.C., Kerem, B., Drumm, M.L., Melmer,
 G., Dean, M., Rozmahel, R., Cole, J.L., Kennedy, D., Hidaka, N.,
 Zsiga, M., Buchwald, M., Riordan, J.R., Tsui, L.-C., Collins, F.S.
 (1989)
 Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and
 jumping.
 Science 245, 1059-1065
- (91) Rost, R. (1993)
 Die Leistungsfähigkeit und Trainierbarkeit im Kindes und Jugendalter
 Dt. Z. Sportmed. 44, 72-80
- (92) Rost, R., Hollmann, W. (1982)
 Belastungsuntersuchungen in der Praxis
 1. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York
- (93) Ryujin, D.T., Mannebach, S.C., Samuelson, W.M., Marshall, B.C.
 (2001)
 Oxygen Saturation in Adult Cystic Fibrosis Patients during exercise
 at High Aditude
 Pediatr Pulmonol. 33, 437-441
- (94) Schneiderman-Walker, J., Pollock, S.L., Corey, M., Wilkes, D.D.,
 Canny, G.J., Pedder, L., Reisman, J.J. (2000)
 A randomized controlled trial of a three year home exercise program
 in cystic fibrosis.
 J. Pediatr. 136, 304-310
- (95) Schöni, M.H. (1995)
 Sport with CF patients in longstaying centers, L 61
 20. Europ. CF-Konferenz

- (96) Schöni, M.H., Hurlimann, R., Bruderer, K. (1987)
Pulse oximetry, digital clubbing, and cystic fibrosis
Lancet 1, 1371
- (97) Selvadurai, H.C., Blimkie, C.J., Meyers, N., Mellis, C.M., Cooper, P.J., Van Asperen, P.P. (2002)
Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis.
Pediatr Pulmonol 33, 194-200
- (98) Shah, A.R., Gozal, D., Keens, T.G. (1998)
Determinants of aerobic and anaerobic exercise performans in cystic fibrosis.
Am J Respir Crit Care Med 157, 1145-50
- (99) Silber, S.J., Ord, T., Balmeceada, J., Patirizio, P., Asch, R.H. (1990)
Congenital absence of the vas deference: the fertilizing capacity of human epididymal sperm.
N. Engl. J. Med. 323, 1788-1792
- (100) Sitzmann, F.C. (1995)
Pädiatrie
Duale Reihe
- (101) Stanghelle, J.K., Christensen, C.C., Haanaes, O.C. (1993)
Invasive or transcutaneous measurements of oxygen saturation and blood gases? An evaluation of of pulse oximery and transcutaneous measurement of pO₂ and pCO₂ during rest and exercise.
Tidsskr-Nor-Laegeforen 113, 967-70
- (102) Stanghelle, J.K., Skyberg, D., Haanaes, O.C. (1992)
Eight-year follow-up of pulmonary functionand oxygen uptake during exercise in 16-year-old males with cystic fibrosis.
Acta Paediatr. Scand. 75, 657-661
- (103) Stern, M., Strauß, H. (1996)
Belastungsabhängige Veränderungen der Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Mukoviszidose.
Monatsschr Kinderheilkd 144, 910-917
- (104) Stern, R.C. (1993)
CF and the gastrointestinal tract
In P.B. Davis editor. *Cystic Fibrosis*. Marcel Dekker, New York. 401-434

- (105) Stern, R.C., Boat, T.F., Wood, R.E., Matthews, L.W., Doershuk, C.F. (1982)
Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis.
Am. J. Dis. Child. 136, 1067-1070
- (106) Stern, R.C., Rothstein, F.C., Doershuk, C.F. (1986)
Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 5, 35-40
- (107) Strauss, G.D., Osher, A., Wang, C.-I., Goodrich, E., Gold, F., Colmann, W., Stabile, M., Dobrenchuk, A., Keens, T.G. (1987)
Variable weight training in cystic fibrosis
Chest 92, 273-276
- (108) Striebel, H.F., Kretz, F.J. (1989)
Funktionsprinzip, Zuverlässigkeit und Grenzen der Pulsoximetrie
Anaesthesist 38, 649-57
- (109) Suri, R., Metcalfe, C., Lees, B. (2001)
Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human desoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial.
Lancet 358, 1316
- (110) Taussig, L.M., Lobeck, C.C., diSant`Agnese, P.A., Ackermann, D.R., Kattwinkel, J. (1972)
Fertility in males with cystic fibrosis
N. Engl. J. Med. 287, 586-589
- (111) Tilly, B.C., Winter, M.C., Ostegaard, L.S., O`Riordan, C., Smith, A.E., Welsh, M.J. (1992)
Cyclic AMP-dependant protein kinase activation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chlorid channels in planar lipid bilayers.
J. Biol. Chem. 267, 9470-9473
- (112) Thomas, J., Cook, D.J., Brooks, D. (1995)
Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis.
Am J Respir Crit Care 151, 846
- (113) Tomashefski, J.F., Abramowsky, C.R., Dahms, B.B. (1993)
The pathology of cystic fibrosis
In P.B. Davis, editor. Cystic Fibrosis. Marcel Dekker, New York. 435-590

- (114) Tsui, L.C., Buchwald, M., Barker, D., Bramann, J.C., Knowlton, R.R., Schumm, J.W., Eiberg, H., Mohr, J., Kennedy, D., Plavsic, N., Zsiga, M., Markiewicz, D., Akots, G., Brown, W., Helms, C., Gravins, T., Parker, T., Rediker, K., Donis-Keller, H. (1985)
Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker.
Science 230, 1054-1057
- (115) Turpin, S.V., Knowles, M.R. (1993)
Treatment of the pulmonary disease in patients with cystic fibrosis.
In: P.B. Davis, editor. Cystic Fibrosis, Marcel Dekker, New York, 277-344
- (116) Webb, R.K., Ralston, A.C., Runciman, W.B. (1995)
Potential errors in pulse oximetry
Anaesthesia 46, 207-12
- (117) Whipp, B.J. University of Glasgow
Belastungstest: wie und warum
- (118) Wunderlich, P., Leupold, W. (1989)
Mukoviszidose und Marathonlauf – zum Stellenwert körperlicher Ausdauerleistung bei Patienten mit zystischer Fibrose
Kinderärztl-Prax. 57, 531-538
- (119) Zach, M., Oberwaldner, B. (1986) Influence of a swimming program on the lung function status of children with CF. Am J. Dis. Child. 140, 855
- (120) Zach, M., Oberwaldner, B., Hausler, F. (1982)
Cystic fibrosis: Physical exercise versus chest physiotherapie
Arch Dis Child 57, 587-589
- (121) Zach, M.S., Purrer, B., Oberwaldner, B. (1981)
Effects of swimming on forced expiration and sputum clearance in cystic fibrosis.
Lancet 11, 1201-1203
- (122) Zanconato, S., Moromisato D.Y., Moromisato, M.Y., Woods, J., Brasel, J.A., Leroith, D., Roberts, C.T., Jr., Cooper, D.M. (1994)
Effect of training and Growth hormone suppression on insulin-like growth factor-I mRNA in young rats
J Appl Physiol 76, 2204-2209

- (123) Zar, H., Saimann, L., Quittell, L. Prince, A. (1995)
Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells
from patients with various mutations in the cystic fibrosis
transmembrane regulator.
J. Pediatr. 126, 230-233
- (124) Zielenski, J., Corey, M., Rozmahel, R. (1999) Detection of a cystic
fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome
19q13. Nat Genet 22, 128

7. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde: Volumen, das nach maximaler Einatmung in der ersten Sekunde unter größtmöglicher Anstrengung ausgeatmet werden kann.
FVC	Forcierte Vitalkapazität: Luftvolumen, dass nach tiefster Inspiration vollständig und so schnell wie möglich ausgeatmet werden kann.
HF	Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
KG	Körpergewicht (in kg)
MMEF 25/75	Maximal mittelexpiratorischer Fluss: Die mittlere Atemstromstärke im Bereich zwischen 25% und 75% der forcierten Vitalkapazität.
O ₂	Sauerstoff
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
RR	Blutdruck
RV	Residualvolumen
SaO ₂	Sauerstoffsättigung (in %)
SD	Standartabweichung
Tab.	Tabelle
VC	Vitalkapazität: Luftvolumen zwischen maximaler In- und Expiration
W	Watt
W/kgKG	Watt pro Kilogramm Körpergewicht

8. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. M. Stern für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bedanken.

Frau Dr. R. Ziebach bin ich für die Betreuung während der gesamten Doktorarbeit zu Dank verpflichtet, ebenso wie den Patienten aus der Mukoviszidosesprechstunde, ohne deren engagierte Mitarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich auch Frau Pietsch-Breitfeld vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung und der Diplom-Informatikerin Frau Bergmann für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Vielen Dank auch meiner Familie und meinen Eltern für den geleisteten Rückhalt, die aufgebrauchte Geduld und die fortwährende Unterstützung.

9. Lebenslauf

Persönliche Informationen	Staatsangehörigkeit - Deutsch
	Geburtsdatum - 06.02.1978
	Geburtsort - Göppingen
Schulausbildung	1984 - 1988 Grundschule, Salach und Eislingen
	1988 - 1997 Erich Kästner Gymnasium, Eislingen
Studium	1997 - 1999 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
	Aug. 1999 Physikum, Greifswald
	1999-2004 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
	Aug. 2000 1. Staatsexamen, Tübingen
	April 2003 2. Staatsexamen, Tübingen
	April - August 2003 1. Tertial des Praktischen Jahres in der medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Solothurn, Schweiz
	August - Dez. 2003 2. Tertial des Praktischen Jahres in der Pädiatrie des Olgahospitals Stuttgart
	Dez. 2003 - April 2004 3. Tertial des Praktischen Jahres in der chirurgischen Abteilung des Palmerston North Hospitals, Neuseeland
	15. Mai 2004 3. Staatsexamen, Stuttgart
Beruf	Aug.– Sept. 2004 Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik 1 des Bürgerhospitals, Stuttgart
	Seit Oktober 2004 Assistenzärztin im Bürgerhospital Stuttgart